

## COMISIÓN REVISORA

### SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

#### ACTA No. 28

#### SESIÓN ORDINARIA - VIRTUAL

10 Y 11 DE NOVIEMBRE DE 2016

#### ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR  
No aplica
3. TEMAS A TRATAR
  - 3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO
  - 3.1.5. NUEVAS FORMAS FARMACÉUTICAS
  - 3.1.3. PRODUCTO BIOLÓGICO
  - 3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN
  - 3.2. ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS
  - 3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES
  - 3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES
  - 3.8. RECURSOS DE REPOSICIÓN
  - 3.11. CONSULTAS
  - 3.12. ACLARACIONES
  - 3.13. INSERTOS
  - 3.14. INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR
  - 3.15. PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN
  - 3.16. UNIFICACIONES

## DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

### 1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Dr. Jorge Olarte Caro  
 Dr. Jesualdo Fuentes González  
 Dr. Manuel José Martínez Orozco  
 Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón  
 Dr. Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez  
 Dra. Lucía del Rosario Arteaga de García  
 Dr. Jose Gilberto Orozco Díaz

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

### 2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

No aplica

### 3. TEMAS A TRATAR

#### 3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO

##### A) PRODUCTOS BIOLÓGICOS

##### 3.1.1.1. KEVZARA®

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

Composición:

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

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

Forma farmacéutica: Solución para inyección subcutánea en jeringa pre llenada

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

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

Precauciones y Advertencias:

Precacuciones:

- Inmunosupresión

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

- Insuficiencia hepática

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

- Vacunación

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

Advertencias:

- Infecciones serias:

Infecciones serias y a veces fatales a causa de bacterias, micobacterias, micosis invasivas, virus u otros patógenos oportunistas han sido informadas en pacientes que recibieron agentes inmunosupresores para artritis reumatoide (AR). Las infecciones serias observadas más frecuentemente con Sarilumab incluyeron neumonía y celulitis. Entre las infecciones oportunistas con Sarilumab se reportó tuberculosis, candidiasis y *Pneumocystis*. Algunos pacientes presentaron enfermedad diseminada en lugar de localizada y frecuentemente utilizaban inmunosupresores concomitantes como

metotrexate o corticosteroides, que junto a la AR puede predisponerlos a infecciones. Aunque no se informaron en los estudios clínicos de Sarilumab, otras infecciones serias (ej. histoplasmosis, *Cryptococcus*, aspergilosis) fueron reportadas en los pacientes que recibían otros agentes inmunosupresores para el tratamiento de AR.

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

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

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

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

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

#### Tuberculosis

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

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

#### Reactivación Viral

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

- Parámetros de laboratorio:
- Neutrófilos

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

- No se recomienda iniciar el tratamiento con Sarilumab en pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos bajo, es decir RAN inferior a 2000 por mm<sup>3</sup>. En los pacientes que desarrollan un RAN inferior a 500 por mm<sup>3</sup>, debe discontinuarse el tratamiento con Sarilumab.
- Monitorear el recuento de neutrófilos 4 a 8 semanas después del inicio de la terapia y cada 3 meses posteriormente. Para las modificaciones de dosis recomendadas con base en los resultados del RAN.
- Basado en la farmacodinamia de las alteraciones en el RAN, use los resultados obtenidos al final del intervalo de dosis al considerar modificaciones de dosis.

- Recuentos de plaquetas

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

No se recomienda iniciar el tratamiento con Sarilumab en pacientes con un recuento de plaquetas inferior a 150.000 por mm<sup>3</sup>. En los pacientes que desarrollan un recuento de plaquetas inferior a 50.000 por mm<sup>3</sup>, discontinuar el tratamiento con Sarilumab.

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

- Enzimas hepáticas

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

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

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

- Anormalidades de lípidos

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

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

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

- Perforación gastrointestinal:

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

Reacciones adversas:

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

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

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

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

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

En la población controlada con placebo de 52 semanas, hubo discontinuación prematura a causa de reacciones adversas en el 12,6%, el 10,9% y el 4,7% de los pacientes tratados con Kevzara® 200 mg, Kevzara® 150 mg y placebo, respectivamente.

Las reacciones adversas más comunes ( $>1\%$ ) que resultaron en interrupción de la terapia con Kevzara® fueron neutropenia y ALT aumentada, que también incluyó los requisitos del protocolo para la discontinuación.

Interacciones:

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

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

- Interacciones con sustratos del CYP450:

Varios estudios *in vitro* y estudios humanos *in vivo* limitados demostraron que las citoquinas y los moduladores de citoquinas pueden influenciar la expresión y la actividad de las enzimas específicas del citocromo P450 (CYP) y por lo tanto pueden cambiar la farmacocinética de los fármacos administrados concomitantemente y que son sustratos de estas enzimas. La concentración elevada de interleucina 6 (IL-6) puede inhibir la actividad de CYP así como en los pacientes con AR y por consiguiente aumenta los niveles del fármaco en comparación con los sujetos sin AR. El bloqueo de la señalización de IL-6 por antagonistas de IL-6R $\alpha$  como Sarilumab puede revertir el efecto inhibitorio de IL-6 y restaurar la actividad de CYP, provocando la alteración de la concentración del fármaco.

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

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

- Vacunas vivas:

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

Dosificación y Grupo Etario:

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

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

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

Vía de Administración: Subcutánea, endovenoso

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Se otorgue Protección de Información No Divulgada
- Declaración como nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002
- Inseto Versión CCDS v1 LRC 10-22-2015
- Información para prescribir Versión CCDS v1 LRC 10-22-2015
- Instrucciones de uso Primera Versión 1.0 Fecha de Aprobación: 13-oct-2015

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

## B) PRODUCTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

### 3.1.1.2. NEXOBRID®

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

Composición:

Nexobrid (1:10)

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

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

Forma farmacéutica: Polvo y gel para gel



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

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

Precauciones y Advertencias:

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

No se recomienda el uso de NexoBrid en:

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

Uso en pacientes con enfermedad cardiopulmonar y pulmonar:

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

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

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

No existe experiencia con el uso de NexoBrid en:

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

La información sobre el uso de NexoBrid es limitada en las quemaduras faciales.

NexoBrid debe usarse con precaución en estos pacientes.

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

Prevención de las complicaciones en la herida:

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

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

#### Protección ocular:

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

#### Reacciones de hipersensibilidad, exposición cutánea:

Existen datos clínicos limitados para evaluar la capacidad de sensibilización de NexoBrid. En la bibliografía médica se han notificado reacciones alérgicas a la bromelaína (incluidas reacciones anafilácticas y otras reacciones de tipo inmediato con manifestaciones como broncoespasmo, angioedema, urticaria y reacciones mucosas y gastrointestinales). Se han notificado casos de presunta sensibilización tras exposición oral y tras exposición ocupacional repetida por vía aérea. Además, se ha notificado una reacción alérgica cutánea de tipo retardado (queilitis) tras exposición dérmica a largo plazo (enjuague bucal).

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

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

#### Sensibilidad cruzada:

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

#### Coagulopatía:

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

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

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

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

#### Monitorización:

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

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

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

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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad:

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

Tabla de reacciones adversas:

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

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )

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

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

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

Muy raras ( $< 1/10.000$ )

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

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

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

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: Infección de la herida

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

Frecuentes: Complicación de la herida\*

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Pirexia/hipertermia\*

Frecuentes: Dolor local

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

**Pirexia/hipertermia:**

En los estudios en los que se utilizó una impregnación rutinaria con solución antibacteriana de la zona de tratamiento antes y después de la aplicación de NexoBrid, se notificó pirexia o hipertermia en el 19,1% de los pacientes tratados con NexoBrid y en el 15,8% de los pacientes del grupo de control tratados de acuerdo con las pautas de cuidado estándar. En el grupo tratado con NexoBrid, el acontecimiento se clasificó como leve, moderado o grave en el 9,1%, el 9,1% y el 0% de los pacientes, respectivamente. En los estudios sin impregnación con solución antibacteriana, se notificó pirexia o hipertermia en el 35,6% de los pacientes tratados con NexoBrid, frente al 18,6% de los pacientes del grupo de control. En el grupo tratado con NexoBrid, el acontecimiento se clasificó como leve, moderado o grave en el 30,0%, el 5,6% y el 1,1% de los pacientes, respectivamente.

**Dolor:**

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

En los estudios en los que se administró analgesia según un régimen a demanda a los pacientes tratados con NexoBrid, se notificó dolor en el 23,3% de los pacientes tratados con NexoBrid y en el 11,4% de los pacientes del grupo de control. En el grupo tratado con NexoBrid, el acontecimiento se clasificó como leve, moderado o grave en el 6,7%, el 7,8% y el 8,9% de los pacientes, respectivamente.

**Complicaciones de la herida:**

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

de la herida en 5 pacientes (2,4%) con NexoBrid y en 0 con las PCE y fracaso (parcial) del injerto en 6 pacientes (2,9%) con NexoBrid y en 2 (1,6%) con las PCE.

#### Infecciones generales:

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

#### Población pediátrica:

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

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

#### Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones con NexoBrid.

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

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

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

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

#### Dosificación y Grupo Etario:

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

#### Posología:

Se aplican 5 g de NexoBrid polvo en 50 g de gel por área quemada de 250 cm<sup>2</sup>.  
 NexoBrid no debe aplicarse a más de un 15% del área de Superficie Corporal Total (ASCT).  
 NexoBrid debe dejarse en contacto con la quemadura durante un periodo de 4 horas. La información sobre el uso de NexoBrid en zonas donde la escara persiste tras la primera aplicación es muy limitada.  
 No se recomienda una segunda aplicación subsiguiente.

#### Poblaciones especiales:

##### Insuficiencia renal:

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

##### Insuficiencia hepática:

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

##### Pacientes de edad avanzada:

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

##### Población pediátrica:

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

Vía de Administración: Tópico

Condición de Venta: Control especial

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

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

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

### 3.1.1.3. BELKYRA™

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

Composición: Cada mL contiene ácido desoxicólico 10 mg

Forma farmacéutica: Solución estéril inyectable

Indicaciones:

Exceso asociado con la grasa submentoniana:

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

Limitación del uso:



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

#### Contraindicaciones:

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

#### Precauciones y Advertencias:

##### Lesión del nervio marginal mandibular:

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

##### Disfagia:

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

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

##### Hematoma/equimosis en el lugar de la inyección:

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

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

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

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

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

Sobredosis:

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

Almacenar a temperatura no mayor a 30 °C.

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

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

Reacciones adversas:

Experiencia de los ensayos clínicos:

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

En los ensayos clínicos controlados con placebo, con doble enmascaramiento, se trataron 513 sujetos con Belkya™ y 506 sujetos se trataron con placebo. La población tenía entre 19 y 65 años de edad, 85% eran mujeres, 87% eran caucásicas, 8% afroamericanos. Al inicio la población tenía un IMC medio de 29 kg/m<sup>2</sup>, convexidad submentoniana moderada a grave (clasificada como 2 o 3 en una escala de 0 a 4) y no presentaba laxitud dérmica excesiva. Los sujetos recibieron hasta 6 tratamientos con al menos 1 mes de separación y se siguieron hasta por 6 meses después de recibir el último tratamiento.

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

Tabla 1. Reacciones adversas en los ensayos agrupados 1 y 2<sup>a</sup>

Reacciones adversas	BELKYRA™ (N=513) n (%)	Placebo (N=506) n (%)
Reacciones en el lugar de la inyección	492 (96 %)	411 (81 %)

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

<sup>a</sup> Reacciones adversas que se presentaron en  $\geq 2$  % de sujetos tratados con Belkya™ y con incidencia mayor que el placebo

<sup>b</sup> Paresia del nervio marginal mandibular

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

Las reacciones adversas que duraron más de 30 días y se presentaron en más del 10 % de los sujetos fueron adormecimiento en el lugar de la inyección (42 %),

edema/inflamación en el lugar de la inyección (20 %), dolor en lugar de la inyección (16 %) e induración en el lugar de la inyección (13 %).

Interacciones:

Ninguna conocida.

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

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis:

Belkya™ se inyecta dentro el tejido graso subcutáneo en el área submentoniana mediante el uso de una dosis ajustada al área de 2 mg/cm<sup>2</sup>.

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

La administración debe ser realizada en Adultos.

Uso en poblaciones específicas:

Embarazo:

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

Datos provenientes de estudios en animales:

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

#### Lactancia:

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

#### Uso en población pediátrica:

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

#### Uso en población geriátrica:

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

Vía de Administración: Subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

-Evaluación farmacológica  
-Inserto versión 1.0 Revisión 04-2015

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto se encuentra realizando una consulta a la Sala especializada de dispositivos médicos y otras tecnologías de la Comisión Revisora.

### 3.1.3. PRODUCTO BIOLÓGICO

#### 3.1.3.1. RITUXIMAB 100mg SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN RITUXIMAB 500mg SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

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

Composición:

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

Forma Farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones:

Linfoma No-Hodgkin (LNH):

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

Leucemia Linfática Crónica (LLC):

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

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

Artritis reumatoidea (AR):

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

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

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

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

Contraindicaciones:

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

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

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

Contraindicaciones para el uso en Artritis Reumatoidea:

- \* Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes o a las proteínas murinas. Infecciones graves y activas.
- \* Pacientes en un estado inmunocomprometido grave.
- \* Insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la New York Heart Association) o enfermedades cardíacas graves no controladas.

Precauciones y Advertencias:

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP):

Todos los pacientes tratados con Rituximab deben recibir información para estar alertados sobre el riesgo potencial de infecciones, incluyendo la Leucoencefalopatía

Multifocal Progresiva, situación que debe considerarse y evaluarse y ante la confirmación se deberá suspender el tratamiento con Rituximab.

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

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

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

Reacciones a la infusión:

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

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

Los pacientes en riesgo serían aquellos pacientes con gran masa tumoral o con un elevado número de células tumorales circulantes ( $\geq 25.000/\text{mm}^3$ ) como los pacientes con Leucemia Linfática Crónica (LLC) y los pacientes con condiciones cardíacas o pulmonares preexistentes. Se debe premedicar con paracetamol y antihistamínicos, en AR con glucocorticoides. Estos pacientes deben monitorizarse muy estrechamente



durante la primera infusión y se debe considerar reducir la velocidad de la primera infusión o un fraccionamiento de la dosis durante más de dos días en el primer ciclo y algún ciclo posterior si el recuento de linfocitos es aún elevado. En caso necesario instituir tratamiento médico necesario (por ej. glucocorticoides, epinefrina, broncodilatadores u oxígeno).

El Síndrome de liberación de citoquinas grave:

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

Este síndrome puede estar asociado con algunas características del Síndrome de lisis tumorales tales como hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda, elevación de la lactato dehidrogenasa (LDH) y puede estar asociado con insuficiencia respiratoria aguda y muerte. La insuficiencia respiratoria aguda puede estar acompañada de infiltración intersticial o edema pulmonar, visibles a la exploración radiológica torácica.

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

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

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilácticas, después de la administración intravenosa de proteínas. A diferencia del Síndrome de liberación de citoquinas, las reacciones de hipersensibilidad verdaderas se presentan típicamente durante los primeros minutos de la infusión. Conviene disponer para uso inmediato de medicamentos utilizados para combatir las reacciones de hipersensibilidad, es decir, adrenalina, antihistamínicos y glucocorticoides, por si ocurriera una reacción

alérgica durante la administración de Rituximab. Las manifestaciones clínicas de anafilaxia pueden parecerse a las del Síndrome de liberación de citoquinas anteriormente descrito. Las reacciones atribuibles a la hipersensibilidad se han notificado menos frecuentemente que las atribuidas a la liberación de citoquinas.

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

#### Reacciones mucocutáneas severas:

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

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

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

Rituximab y durante varios meses luego. Se han reportado casos de reactivación hasta 24 meses luego de finalizado el tratamiento con Rituximab.

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

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

Trastornos cardíacos:

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

Toxicidad hematológica:

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

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

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

Infecciones:

Durante el tratamiento con Rituximab o luego de la finalización del mismo pueden producirse infecciones graves e incluso mortales bacterianas o fúngicas e incluso aparición

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

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

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

#### Inmunizaciones:

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

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

#### Obstrucción intestinal y perforación:

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

Evaluar exhaustivamente al paciente que consulta por dolor abdominal.

### Toxicidad renal:

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

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

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

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

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

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

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

### Neoplasias malignas:

Los fármacos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas.

En base a la limitada experiencia con Rituximab en pacientes con Artritis Reumatoidea, los datos existentes no parecen sugerir un aumento del riesgo de neoplasias malignas. Sin embargo, no se puede excluir un posible riesgo de desarrollo de tumores sólidos en este momento. En los pacientes con Granulomatosis de Wegener (GW) o Poliangeítis

Microscópica (PAM), se deben realizar hemogramas completos y recuentos de plaquetas durante intervalos de 2 a 4 meses durante el tratamiento con Rituximab.

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

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

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

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

Reacciones Adversas:

Experiencia en Linfoma No-Hodgkin y Leucemia Linfática Crónica:

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

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

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

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

Las reacciones adversas enumeradas a continuación se definen como: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) y muy raras ( $\leq 1/10.000$ ). Las reacciones adversas al medicamento

identificadas solo durante los estudios de poscomercialización, y cuya frecuencia no puede ser estimada, se definen como "frecuencia no conocidas".

#### Infecciones:

Muy frecuentes: Infecciones bacterianas, virales, bronquitis.

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

Raras: Infecciones virales graves.

#### Trastornos hematopoyéticos:

Muy frecuentes: Neutropenia, leucopenia, neutropenia febril, trombocitopenia.

Frecuentes: Anemia, pancitopenia, granulocitopenia,

Poco frecuentes: Trastornos en la coagulación, anemia aplásica, anemia hemolítica, linfadenopatía.

Muy Raras: Aumento transitorio de niveles séricos de IgM. Frecuencia no conocida: Neutropenia tardía.

#### Trastornos del sistema inmunológico:

Muy frecuentes: Reacciones relacionadas con infusión, angioedema.

Frecuentes: Hipersensibilidad. Raras: Anafilaxia.

Muy Raras: Síndrome de lisis tumoral, Síndrome de liberación de citoquinas.

Frecuencia no conocida: Trombocitopenia grave relacionada con infusión.

#### Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

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

#### Trastornos psiquiátricos:

Poco Frecuentes: Depresión, nerviosismo.

#### Trastornos neurológicos:

Frecuentes: Parestesia, hipoestesia, agitación, insomnio, vasodilatación, vértigo, ansiedad.

Poco frecuentes: Disgeusia.

Muy Raras: Neuropatía periférica con parálisis del nervio facial.

Frecuencia no conocida: Neuropatía craneal, pérdida de otros sentidos.

#### Trastornos de los sentidos:

Frecuentes: Lagrimeo, conjuntivitis, tinnitus, dolor de oído.

Muy Raras: Pérdida grave de visión.

Frecuencia no conocida: Pérdida de audición.

#### Trastornos cardíacos:

Frecuentes: Infarto de miocardio, arritmia, fibrilación auricular, taquicardia, trastornos cardíacos.

Poco frecuentes: Insuficiencia del ventrículo izquierdo, taquicardiasupraventricular, taquicardia ventricular, angina, isquemia miocárdica, bradicardia.

Raras: Acontecimientos cardíacos graves.

Muy Raras: Insuficiencia cardíaca.

#### Trastornos vasculares:

Frecuentes: Hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión.

Muy Raras: Vasculitis (cutáneas mayormente), vasculitis leucocitoclástica.

#### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

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

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

Muy Raras: Insuficiencia respiratoria.

Frecuencia no conocida: Infiltración pulmonar.

#### Trastornos gastrointestinales:

Muy Frecuentes: Nauseas

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

Poco frecuentes: Aumento abdominal.

Muy Raras: Perforación gastrointestinal.

#### Trastornos de piel y tejido subcutáneo:

Muy Frecuentes: Prurito, erupción, alopecia.

Frecuentes: Urticaria, sudación, sudores nocturnos, trastornos de piel.

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

#### Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo:

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

#### Trastornos renales y urinarios:

Muy raras: Insuficiencia renal.

#### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Muy Frecuentes: Fiebre, escalofríos.

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

Poco frecuentes: Dolor en el sitio de infusión.



Exploraciones complementarias:

Muy frecuentes: Niveles de IgG bajos.

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

Reacciones Relacionadas con la Infusión:

Los signos y síntomas indican que más del 50% de los pacientes en los ensayos clínicos sufrieron reacciones relacionadas con la infusión, que en su mayoría se observaron durante la primera infusión, generalmente durante las primeras dos horas. Estos síntomas incluyeron principalmente fiebre, escalofríos y rigidez. Otros síntomas incluyeron dolor en el lugar de infusión, rubor, angioedema, broncoespasmo, vómitos, náuseas, urticaria/rash, atiga, cefalea, irritación de garganta, rinitis, prurito, dolor, taquicardia, hipertensión, hipotensión, disnea, dispepsia, astenia y características del síndrome de lisis tumoral. Las reacciones graves relacionadas con la infusión (como broncoespasmo, hipotensión) ocurrieron en hasta 12% de los casos. Además en algunos casos las reacciones notificadas fueron infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia aguda reversible.

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

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

Infecciones:

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

Comparando un tratamiento de mantenimiento con Rituximab de hasta dos años de duración con un grupo control se notificaron frecuencias más elevadas de las infecciones globales, incluyendo infecciones de grado 3 ó 4. No se observó toxicidad acumulada en términos de infecciones notificadas durante los dos años del período de mantenimiento.

Además, en los pacientes tratados con Rituximab, se han notificado otras infecciones virales graves, ya sean nuevas, reactivaciones o exacerbaciones, algunas de las cuales fueron mortales.

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

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

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

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

Reacciones Adversas de tipo hematológico:

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

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

Sin embargo, esta mayor incidencia de neutropenia en pacientes tratados con Rituximab y quimioterapia no se asoció con una mayor incidencia de infecciones e infecciones en comparación con pacientes tratados sólo con quimioterapia. Los estudios en pacientes con LLC previamente no tratados que están en recaída o refractarios, han demostrado que hasta en el 25% de los pacientes tratados con R-FC la neutropenia se prolongó

(definida como que el recuento de neutrófilos permanece por debajo de  $1 \times 10^9/L$  entre los días 24 y 42 después de la última dosis) o fue de aparición tardía (definida como recuento de neutrófilos por debajo de  $1 \times 10^9/L$  tras los 42 días después de la última dosis en pacientes que no tuvieron neutropenia prolongada o que se recuperaron antes del día 42) tras el tratamiento en el grupo de Rituximab más Hierro. No se notificaron diferencias para la incidencia de anemia. Se notificaron algunos casos de neutropenia tardía ocurridos tras más de 4 semanas después de la última infusión con Rituximab.

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

#### Reacciones Cardiovasculares:

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

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

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

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

#### Sistema respiratorio:

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

#### Trastornos neurológicos:

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

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

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

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

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

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

#### Trastornos gastrointestinales:

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

#### Niveles de IgG:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Experiencia en Artritis Reumatoidea:

Las reacciones adversas enumeradas a continuación se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) Y muy raras  $\leq 1/10.000$ .

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

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

Rituximab, Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) (véase Precauciones y advertencias) y reacciones tipo enfermedad del suero.

#### Infecciones:

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

Frecuentes: Bronquitis, sinusitis, tiña pedis.

Muy poco frecuentes: LMP, reactivación de hepatitis B.

#### Trastornos hematopoyéticos

Muy poco frecuentes: Reacciones tipo enfermedad del suero.

#### Trastornos cardíacos

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

Muy poco frecuentes: Aleteo auricular.

#### Trastornos del sistema inmunológico

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

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

#### Trastornos del metabolismo y nutrición

Frecuentes: Hipercolesterolemia.

#### Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea.

Frecuentes: Parestesia, migraña, mareos, ciática.

#### Trastornos de piel y tejido subcutáneo.

Frecuentes: Alopecia.

#### Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: depresión, ansiedad

#### Trastornos gastrointestinales

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

#### Trastornos musculoesqueléticos

Frecuentes: Artralgia/dolor musculoesquelético, osteoartritis, bursitis.

#### Múltiples Ciclos de Tratamiento

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

#### Reacciones relacionadas con la infusión:

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

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

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

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

#### Infecciones:

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

Se han notificado casos de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva que produjeron la muerte tras el uso de Rituximab para el tratamiento de enfermedades autoinmunes: Estas

enfermedades incluyen Artritis Reumatoidea y otras afecciones autoinmunes para las que Rituximab no está autorizado, incluyendo Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y vasculitis.

En pacientes con Linfoma No-Hodgkin que recibieron Rituximab en combinación con quimioterapia citotóxica, se han notificado casos de reactivación de hepatitis B: La reactivación de la hepatitis B ha sido también notificada muy raramente en pacientes con Artritis Reumatoidea que recibían Rituximab

#### Cardiovascular:

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

#### Anomalías de laboratorio:

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

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

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

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

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

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



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

De ellas destacamos las reacciones relacionadas con la infusión (cualquier evento adverso producido dentro de las 24 horas siguientes a la infusión y considerado por los investigadores como relacionado con la infusión) se observaron en 12% de los 99 pacientes tratados con Rituximab mientras que el 11% de los 98 pacientes del grupo de ciclofosfamida presentaron este evento. Las reacciones relacionadas con la infusión fueron síndrome de liberación de citoquinas, rubefacción, irritación de garganta y temblor. En el grupo de Rituximab, la proporción de pacientes que experimentaron una reacción relacionada con la infusión fue del 12%, 5%, 4% y 1% después de la primera, segunda, tercera y cuarta infusión, respectivamente.

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

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

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

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

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

Inmunogenicidad:

El 23% de los pacientes con Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM), tratados con Rituximab y seguidos durante 18 meses, tuvieron resultados positivos para HACA (anticuerpos humanos antiquméricos). No es clara su

relevancia clínica en estos pacientes, parece similar a las descritas previamente en poblaciones con vasculitis asociadas a ANCA.

#### Anomalías de laboratorio:

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

En un estudio clínico doble ciego, controlado con activo, aleatorizado, multicéntrico, de no inferioridad de Rituximab en pacientes con Granulomatosis de Wegener y Poliangeítis Microscópica, el 24% de los pacientes en el grupo de Rituximab (ciclo único) y el 23% de los pacientes en el grupo de ciclofosfamida desarrollaron CTC (Criterios de Toxicidad Comunes) grado 3 o neutropenia severa. En pacientes tratados con Rituximab la neutropenia no estuvo asociada con un incremento observado en infecciones serias.

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

#### Interacciones:

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

#### Poblaciones Especiales Fertilidad / Embarazo:

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

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

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

#### Lactancia:

Se desconoce si Rituximab se excreta en la leche materna, Sin embargo, teniendo en cuenta que la IgG se excreta en la leche materna y que se ha detectado Rituximab en la leche de monas en periodo de lactancia, las mujeres no deben amamantar a sus hijos durante el tratamiento con Rituximab ni durante los 12 meses siguientes.

#### Población pediátrica:

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Rituximab en niños.

#### Dosificación y Grupo Etario:

##### Ajuste de dosis durante el tratamiento:

Cuando Rituximab se administre en combinación con quimioterapia, y sea necesario reducir la dosis de esta última, se deben aplicar las reducciones de dosis estándares de la misma, pero no se recomiendan reducciones de dosis de Rituximab.

#### Linfoma No-Hodgkin Folicular:

La dosis sugerida es de 375mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, según el siguiente esquema:

##### a) Terapia Combinada:

Inducción: En pacientes con Linfoma Folicular que no hayan sido previamente tratados, o en pacientes en recidiva o refractarios se sugiere inducción con 375mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal de Rituximab por ciclo, hasta 8 ciclos, en combinación con quimioterapia.

Rituximab debe administrarse el día 1 de cada ciclo de quimioterapia, luego de la administración del glucocorticoide asociado a la quimioterapia, si correspondiera.

##### Terapia de mantenimiento para quienes respondieron a inducción:

- En pacientes con Linfoma No-Hodgkin Folicular que no hayan sido tratados previamente, y que hayan respondido a la fase de inducción Rituximab se sugiere un esquema con 375mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, una vez cada dos meses (luego de 2 meses de la última dosis de la terapia de inducción), hasta la progresión de la enfermedad o hasta un período máximo de 2 años.

- En pacientes con Linfoma No-Hodgkin Folicular en recaída o refractarios, la posología recomendada de Rituximab, luego de 3 meses de la última dosis de la inducción, es 375mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, una vez cada 3 meses, hasta progresión de la enfermedad o hasta un periodo máximo de dos años.

##### b) Monoterapia:

- En pacientes adultos con Linfoma Folicular, en estadio III –IV en recaída o refractario la posología recomendada de Rituximab usado como monoterapia es de 375 mg/m<sup>2</sup> de

superficie corporal administrada en forma de infusión IV una vez por semana durante cuatro semanas. En aquellos pacientes que hayan respondido a un tratamiento previo con Rituximab, la dosis sugerida es la misma a la anterior, es decir (375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal) administrada en forma de infusión IV una vez por semana durante cuatro semanas.

#### Linfoma No-Hodgkin difuso de células B grandes:

La dosis sugerida es de 375mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal según el siguiente esquema: Rituximab debe usarse en combinación con quimioterapia CHOP. La posología recomendada es de 375mg/m<sup>2</sup> el primer día de cada ciclo de quimioterapia, durante ocho ciclos, tras la infusión IV del componente glucocorticoide del CHOP. No se han establecido la seguridad y eficacia de la combinación de Rituximab con otras quimioterapias en Linfoma No-Hodgkin difuso de células B grandes.

#### Leucemia Linfática Crónica (LLC):

La dosis sugerida es de 375mg/m<sup>2</sup> previo al inicio de Quimioterapia y luego 500mg/m<sup>2</sup> el día 1 de ciclos 2 a 6.

En pacientes con LLC se recomienda una profilaxis con una adecuada hidratación y administración de uricostáticos 48 horas antes de comenzar la terapia para disminuir el riesgo del Síndrome de Lisis Tumoral.

Para todos los pacientes con LLC cuyo recuento de linfocitos sea > 25 x 10<sup>9</sup>/l se recomienda administrar 100 mg de prednisona/prednisolona intravenosa poco antes de la infusión con Rituximab para disminuir el riesgo y la gravedad de las reacciones agudas de la infusión y/o el síndrome de liberación de citoquinas.

La dosis recomendada de Rituximab en combinación con quimioterapia para pacientes no tratados previamente o que estén en recidiva o refractarios a un tratamiento previo es 375mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal de superficie corporal administrada el día 0 del primer ciclo de tratamiento seguido de 500 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal el día 1 de los siguientes ciclos hasta llegar a 6 ciclos en total. La quimioterapia debe ser administrada después de la infusión de Rituximab.

#### Artritis Reumatoidea:

Los pacientes tratados con Rituximab deben recibir información acerca del riesgo de desarrollo de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva. Los pacientes deben haber recibido tratamiento con 100 mg de Metilprednisolona intravenosa 30 minutos antes de la infusión de Rituximab para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión. Antes de cada infusión de Rituximab se debe administrar siempre premedicación consistente en un analgésico/antipirético (ejemplo: Paracetamol) y un antihistamínico (ejemplo: difenilhidramina).

En esta indicación cada ciclo de Rituximab se compone de dos infusiones intravenosas de 1.000 mg, separadas por dos semanas. Es decir, se sugiere una infusión IV con 1000mg de Rituximab, y dos semanas más tarde la segunda aplicación de la misma

dosis. Ante la necesidad de aplicación posterior, no debiera hacerse antes de las 16 semanas, preferentemente luego de las 24 semanas del ciclo anterior.

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

La dosis sugerida es de 375mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, una vez por semana, durante 4 semanas. La dosis recomendada de Rituximab para el tratamiento de la Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM) es de 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, en infusión IV, una vez por semana, durante 4 semanas. Para tratar los síntomas graves de la vasculitis se recomienda administrar metilprednisolona, en una dosis de 1.000 mg/día IV durante 1 a 3 días, seguido de prednisona oral 1mg/kg/día (sin exceder los 80 mg/día, reducidos progresivamente lo antes posible según el estado clínico) dentro de los 14 días previos al inicio de Rituximab y pueden continuarse durante y luego de del ciclo de 4 semanas de tratamiento con Rituximab.

La seguridad y eficacia del tratamiento con ciclos posteriores de Rituximab aún no se han establecido.

Se recomienda para pacientes con Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM) la prevención de la neumonía por Pneumocystis Jiroveci (PCP) durante el tratamiento y por lo menos durante los 6 meses siguientes a la última infusión con Rituximab.

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con Fórmula Médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. generado por concepto emitido mediante Acta No. 10 del 2016, numeral 3.1.3.3. Para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica del producto biológico y somete a evaluación el Inserto versión Julio de 2015 y la Información para prescribir versión Julio/2015

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

### 3.1.3.2. CRESP®

Expediente : 20101671  
 Radicado : 2015149393  
 Fecha : 20/05/2016  
 Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S  
 Fabricante : Dr. Reddy's Laboratories Limited, Biologic Development Center

Composición: Darbepoetina alfa (origen ADN-r).

Cada vial de 1 ml de dosis única de Cresp® contiene 25, 40, 60, 100, 150, 200, 300 ó 500 microgramos (µg) de la sustancia activa darbepoyetina alfa.

Cada jeringa pre-llenada de dosis única de Cresp® contiene 25, 40, 60, 100, 150, 200, 300 ó 500 microgramos (µg) de la sustancia activa darbepoyetina alfa.

Forma farmacéutica: Solución para inyección-jeringa prellenada

Indicaciones: Tratamiento de la anemia sintomática asociada a insuficiencia renal crónica (IRC) en adultos y pacientes pediátricos.

Tratamiento de la anemia sintomática en pacientes adultos con cáncer con patologías malignas no mieloides tratados con quimioterapia.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la Darbepoetina alfa, a EPOHu-r o a cualquiera de los componentes del producto. Hipertensión mal controlada.

Precauciones y Advertencias:

#### 1. Generales:

a. La presión arterial de todos los pacientes, se debe controlar especialmente al inicio del tratamiento con Cresp®. En pacientes con IRC tratados con Darbepoetina, se han observado casos de hipertensión grave, incluyendo crisis hipertensiva, encefalopatía hipertensiva y ataques. Si fuera difícil controlar la presión arterial mediante la instauración de medidas apropiadas, se puede contemplar la posibilidad de disminuir la dosis de Cresp® o la suspensión del tratamiento.

b. Con objeto de asegurar una eritropoyesis efectiva, se deben determinar los niveles de hierro en todos los pacientes antes y durante el tratamiento, pudiendo ser necesario un tratamiento con un suplemento de hierro.

c. Siempre se debe determinar la causa subyacente, ante una ausencia de respuesta al tratamiento con Cresp®. Las deficiencias de hierro, ácido fólico o vitamina B12 reducen la efectividad de la Darbepoetina y por lo tanto, deben corregirse. Las infecciones intercurrentes, los episodios inflamatorios o traumáticos, las hemorragias ocultas, la hemólisis, la toxicidad grave por aluminio, las enfermedades hematológicas subyacentes o la fibrosis de médula ósea pueden comprometer también la respuesta eritropoyética; en estos casos, se debe considerar la realización de un recuento de reticulocitos como parte de la evaluación. Si se han excluido las causas comunes de falta de respuesta, y el

paciente presenta reticulocitopenia, se considerará la realización de un examen de la médula ósea. Si la biopsia de la médula ósea es compatible con la aplasia pura de células rojas, se realizará un test de anticuerpos anti-eritropoyetina.

d. Se han descrito casos de aplasia pura de células rojas causada por anticuerpos neutralizantes Anti-eritropoyetina, asociados a tratamientos con agentes estimulantes de la eritropoyesis, incluyendo Darbepoetina. La mayoría de los mismos han sido encontrados en pacientes con insuficiencia renal crónica tratados por vía subcutánea. Se ha observado que estos anticuerpos presentan reacciones cruzadas con todas las proteínas eritropoyéticas, por lo que los pacientes en los que se sospeche o se haya confirmado la presencia de anticuerpos neutralizantes contra eritropoyetina, no deben ser tratados con Cresp®.

e. Una reducción paradójica en la concentración de hemoglobina y el desarrollo de anemia grave asociada con recuentos bajos de reticulocitos durante el tratamiento con Cresp®, debería llevar a la interrupción del tratamiento y a la realización de un test con anticuerpos de anti-eritropoyetina.

f. Cresp® no está aprobado en el tratamiento de la anemia asociada a hepatitis C.

g. No se tienen datos a la fecha, acerca de como es el comportamiento de Cresp® en pacientes con función hepática alterada. Debido a que el hígado parece ser la principal vía de eliminación de Darbepoetina alfa, Cresp® debe ser administrado con precaución en pacientes con enfermedad hepática.

h. Cresp® debe utilizarse con precaución en los pacientes con anemia de células falciformes.

i. El uso indebido de Cresp® por personas sanas puede producir un aumento excesivo del volumen de la masa globular. Ello puede asociarse a complicaciones del sistema cardiovascular que pueden llegar a tener consecuencias fatales.

j. En pacientes con insuficiencia renal crónica, la concentración de hemoglobina en la fase de mantenimiento no debe exceder el límite de 12 g/dL (7.5 mmol/L). En ensayos clínicos con agentes estimulantes de la eritropoyesis, se ha observado un aumento del riesgo de muerte, de aparición de episodios cardiovasculares graves o cerebrovasculares- incluyendo ictus- y de trombosis de los accesos vasculares; igualmente, no se han observado beneficios significativos en cuanto a la posibilidad de reducción de transfusiones, cuando se intenta alcanzar niveles de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7.5 mmol/L).

k. El tratamiento con suplementos de hierro está recomendado para todos los pacientes cuyos niveles de Ferritina séricos sean inferiores a 100 µg/L o cuya saturación de Transferrina esté por debajo del 20%.

l. Cresp® se debe utilizar con precaución en pacientes epilépticos. Se han notificado casos de convulsiones en pacientes tratados con Darbepoetina.

## 2. Pacientes con Insuficiencia Renal Crónica

a. En pacientes con insuficiencia renal crónica, la concentración de hemoglobina en la fase de mantenimiento no debe exceder el límite de 12 g/dL (7.5 mmol/L). En ensayos clínicos con agentes estimulantes de la eritropoyesis, se ha observado un aumento del riesgo de muerte, de aparición de episodios cardiovasculares graves o cerebrovasculares- incluyendo ictus- y de trombosis de los accesos vasculares; igualmente, no se han observado beneficios significativos en cuanto a la posibilidad de reducción de transfusiones, cuando se intenta alcanzar niveles de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7.5 mmol/L).

b. Los niveles séricos de potasio deben vigilarse regularmente durante el tratamiento con Cresp®. Se ha reportado elevación de los niveles de potasio en algunos pacientes tratados con Darbepoetina, aunque no se ha establecido una relación de causalidad. Si se observaran niveles de potasio altos o una elevación de los mismos, debería considerarse la suspensión del tratamiento con Cresp® hasta que dichos niveles sean corregidos.

## 3. Población pediátrica con insuficiencia renal crónica:

Existen datos limitados en relación con la seguridad de Darbepoetina en la población pediátrica. Un estudio clínico adelantado sobre pacientes entre 1 y 18 años de edad con insuficiencia renal crónica, independientemente de si se hallaban o no en manejo con diálisis, demostró que los niveles de hemoglobina se mantuvieron estables durante la terapia con Darbepoetina. No se hallaron reacciones adversas adicionales a aquellas previamente identificadas en pacientes adultos.

## 4. Pacientes con enfermedades oncológicas

a. Las epoetinas son factores de crecimiento que estimulan principalmente la producción de glóbulos rojos. Los receptores de eritropoyetina pueden ser expresados en la superficie de diversos tipos de células tumorales. Como ocurre con todos los factores de crecimiento, existe la preocupación que las epoetinas puedan estimular el crecimiento de tumores. En diversos ensayos clínicos controlados, no se ha observado que las epoetinas mejoren la supervivencia global o reduzcan el riesgo de progresión tumoral en pacientes con anemia asociada a cáncer.



b. En ensayos clínicos controlados, se ha observado que el uso de Darbepoetina u otros agentes estimulantes de la eritropoyesis, pueden reducir el tiempo hasta la progresión del tumor, de la supervivencia global o un incremento en el riesgo de muerte.

Se ha evidenciado que en pacientes con cáncer de cabeza y cuello avanzado, que recibían radioterapia, se redujo el tiempo de progresión del tumor, cuando este tipo de agentes se administró con el objetivo de conseguir una concentración de hemoglobina por encima de 14 g/dl (8.7 mmol/l). El uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis, no está indicado en esta población de pacientes.

También se ha observado que el uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis, puede disminuir la supervivencia global y aumentar el número de muertes atribuidas a la progresión de la enfermedad a los cuatro (4) meses, en pacientes con cáncer de mama metastásico que recibían quimioterapia, cuando se les administraba este tipo de tratamiento para conseguir una concentración de hemoglobina entre 12 y 14 g/dl (entre 7.5 y 8.7 mmol/l).

Igualmente se ha encontrado un aumento en el riesgo de muerte cuando se han administrado agentes estimulantes de la eritropoyesis, con el fin de conseguir una concentración de hemoglobina de 12 g/dl (7.5 mmol/l) en pacientes con neoplasia maligna activa, que no recibían ni quimioterapia ni radioterapia. El uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis, no está indicado en esta población de pacientes.

En vista de lo anterior, en algunas situaciones clínicas asociadas al cáncer, la transfusión sanguínea debe ser el tratamiento de elección para la anemia. La decisión de administrar eritropoyetinas recombinantes se tomará en base a la evaluación de la relación beneficio/riesgo junto con la aceptación individual del paciente y teniendo en cuenta el contexto clínico específico. Los factores que deben considerarse en esta evaluación son el tipo de tumor y su estadio, el grado de anemia, la esperanza de vida, el entorno en el que el paciente está siendo tratado y la preferencia del paciente. En pacientes con tumores sólidos o malignidades linfoproliferativas, si los valores de hemoglobina superan los 12 g/dl (7.5 mmol/l), se seguirá el ajuste de dosis descrito en la posología con objeto de minimizar el riesgo potencial de accidentes tromboembólicos. El recuento de plaquetas y los niveles de hemoglobina también deberán monitorizarse periódicamente.

## 5. Embarazo y Lactancia

a. No hay estudios adecuados y bien controlados de la utilización de Darbepoetina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el desarrollo posparto. No se ha detectado alteración en la fertilidad. El uso de Cresp® durante la gestación,

dependerá de la evaluación completa del balance beneficio-riesgo y del estricto criterio médico.

b. Se desconoce si Darbepoetina se excreta en la leche materna humana. No puede descartarse un riesgo para el lactante. La decisión respecto de la posibilidad de suspender la lactancia o discontinuar/abstenerse de la terapia con Cresp<sup>®</sup>, se debe tomar de acuerdo a la evaluación completa del balance beneficio-riesgo y del estricto criterio médico.

#### Dosificación y Grupo Etario:

- Tratamiento de la anemia sintomática en pacientes adultos con insuficiencia renal crónica

Fase de corrección: La dosis inicial- tanto por vía subcutánea como intravenosa- es de 0.45 µg de Cresp<sup>®</sup> por Kg de peso corporal, en esquema de administración de una única inyección semanal. En pacientes no sometidos a diálisis, se puede administrar una dosis inicial de 0.75 µg/Kg como inyección única cada dos semanas por vía subcutánea. Si el aumento de la hemoglobina fuera inadecuado (menos de 1 g/dl (0.6 mmol/L) en cuatro (4) semanas) la dosis se aumentará en 25% (0.93 µg/Kg). La dosis no se aumentará antes de cada cuatro (4) semanas.

Si el aumento de la hemoglobina es superior a 2 g/dL (1.25 mmol/L) en el periodo de cuatro (4) semanas, la dosis se debe reducir en 25% (0.57 µg/Kg).

Si el nivel de hemoglobina rebasa los 12 g/dL (7.5 mmol/L), se debe evaluar la necesidad de reducir la dosis. Si el nivel de hemoglobina continua aumentando, la dosis debe reducirse mínimo en un 25%. En caso de que el nivel de hemoglobina continúe aumentando tras una reducción de dosis, debe interrumpirse temporalmente el tratamiento con Cresp<sup>®</sup>, hasta que los niveles de hemoglobina empiecen a disminuir, momento en el que se reiniciará el tratamiento con una dosis 25% inferior a la dosis previamente administrada.

Los niveles de hemoglobina se medirán en forma seriada cada una o dos semanas hasta que se estabilice. Posteriormente, la hemoglobina se medirá a intervalos de tiempo más amplios.

Fase de mantenimiento: En pacientes sometidos a diálisis, Cresp<sup>®</sup> se puede administrar como inyección única semanal o cada dos (2) semanas, pero manteniendo la dosis total en forma equivalente.

En pacientes no sometidos a diálisis, Cresp<sup>®</sup> se puede administrar como una inyección única semanal, bisemanal o mensual. Una vez que los niveles objetivo de hemoglobina se han alcanzado, Cresp<sup>®</sup> puede ser administrado por vía subcutánea una vez al mes, utilizando inicialmente una dosis total igual a la previamente administrada en forma semanal o bisemanal.

La dosis se titulará según sea necesario para mantener los niveles objetivo de hemoglobina. Si fuera necesario ajustar la dosis para mantener el nivel deseado de hemoglobina, se recomienda ajustar la dosis en 25%.

Si el aumento de la hemoglobina es superior a los 2 g/dL (1.25 mmol/L) en cuatro (4) semanas, se debe reducir la dosis de Cresp® en 25%. Si la hemoglobina rebasa los 12 g/dL (7.5 mmol/L), se deberá evaluar la necesidad de reducir la dosis. Si el nivel de hemoglobina continúa aumentando, la dosis debe reducirse en 25%. En caso de que el nivel de hemoglobina continúe aumentando tras una reducción de la dosis, debe interrumpirse temporalmente el tratamiento con Cresp® hasta que los niveles de hemoglobina empiecen a disminuir, momento en el que se reiniciará el tratamiento con una dosis 25% inferior a la dosis previa.

Después de un ajuste de la dosis o de la pauta de administración de Cresp®, se monitorizará la hemoglobina cada una o dos semanas. Los cambios de dosis de Cresp® durante la fase de mantenimiento del tratamiento, se realizarán dejando intervalos mínimos de dos (2) semanas.

Cuando se cambie la vía de administración de Cresp®, se mantendrá la misma dosis y se controlará la hemoglobina cada una o dos semanas, de manera que se puedan hacer los ajustes necesarios de la dosis que permitan mantener el nivel deseado de hemoglobina.

Los pacientes adultos tratados previamente con r-HuEPO, pueden cambiar a Cresp® en régimen semanal o bisemanal. La dosis semanal o bisemanal inicial de Cresp®, puede calcularse dividiendo entre 200 la dosis semanal o bisemanal total de r-HuEPO (IU/semana). Cuando se haga la sustitución de r-HuEPO por Cresp® se debe monitorizar la hemoglobina cada una o dos semanas y se mantendrá la vía de administración.

Tratamiento de la anemia sintomática en pacientes pediátricos con insuficiencia renal crónica

- El tratamiento en pacientes pediátricos menores de un (1) año de edad no ha sido estudiado.

Fase de corrección: En pacientes  $\geq 11$  años de edad, la dosis inicial tanto por vía subcutánea como intravenosa es de 0.45  $\mu\text{g}$  de Darbepoetina / Kg de peso corporal, administrada en inyección única semanal. En pacientes no sometidos a diálisis, se puede administrar una dosis inicial bisemanal de 0.75  $\mu\text{g}/\text{Kg}$  como inyección única por vía subcutánea.

Si el aumento de la hemoglobina no fuera adecuado (menos de 1 g/dL (0.6 mmol/l) en cuatro (4) semanas, la dosis se aumentará en 25% (0.56  $\mu\text{g}/\text{Kg}$ ). Los incrementos de dosis se harán como máximo una vez cada cuatro (4) semanas.

Si el aumento de la hemoglobina es superior a 2 g/dL (1.25 mmol/L) en un periodo de cuatro (4) semanas, la dosis se debe reducir en 25% (0.34  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ), dependiendo de la

velocidad de aumento de la hemoglobina. Si el nivel de la hemoglobina rebasa los 12 g/dL (7.5 mmol/L), se debe evaluar la necesidad de reducir la dosis. Si el nivel de hemoglobina continúa aumentando, la dosis debe reducirse en 25%. En caso de que el nivel de hemoglobina continúe aumentando tras la reducción de la dosis de Cresp<sup>®</sup>, el tratamiento se debe suspender hasta que los niveles de hemoglobina empiecen a disminuir, momento en el que se reiniciará el tratamiento con Cresp<sup>®</sup> a una dosis 25% inferior a la dosis previa. La hemoglobina se medirá cada una o dos semanas hasta que se estabilice. Posteriormente la hemoglobina se medirá a intervalos de tiempo más amplios.

La corrección de la anemia en pacientes pediátricos con una frecuencia de dosificación de Darbepoetina una vez al mes no ha sido estudiada. No hay instrucciones disponibles sobre la corrección de la hemoglobina con Darbepoetina en pacientes pediátricos de 1 a 10 años de edad.

Fase de mantenimiento: En pacientes pediátricos  $\geq 11$  años de edad, Cresp<sup>®</sup> se puede administrar como inyección única en esquema semanal o bisemanal. Los pacientes en diálisis que cambien del régimen de administración semanal a bisemanal, deberán recibir inicialmente una dosis de Cresp<sup>®</sup> equivalente al doble de la dosis semanal previa.

En pacientes no sometidos a diálisis, una vez que se alcancen los niveles objetivo de hemoglobina mediante el régimen de administración bisemanal, Cresp<sup>®</sup> puede ser administrado por vía subcutánea en esquema mensual, utilizando una dosis inicial igual a dos (2) veces la dosis previamente administrada en forma bisemanal.

Pacientes pediátricos que vienen siendo tratados con r-HuEPO dos o tres veces a la semana pueden cambiar su tratamiento a Cresp<sup>®</sup> una vez a la semana, mientras que aquéllos tratados con r-HuEPO una vez a la semana, pueden cambiar a Cresp<sup>®</sup> una vez cada dos (2) semanas. La dosis pediátrica semanal inicial de Cresp<sup>®</sup> ( $\mu\text{g}/\text{semana}$ ) puede calcularse dividiendo entre 240 la dosis semanal total de r-HuEPO (IU/semana). La dosis inicial de Cresp<sup>®</sup> administrada cada dos semanas ( $\mu\text{g}/\text{cada dos semanas}$ ) puede calcularse dividiendo entre 240 la dosis total acumulada de r-HuEPO durante el mismo periodo de dos semanas. Siempre se debe monitorizar la hemoglobina cada una o dos semanas, manteniendo la misma vía de administración.

Si fuera necesario ajustar la dosis para mantener el nivel deseado de hemoglobina, se recomienda ajustar la dosis en 25%. Si el aumento de la hemoglobina es superior a los 2 g/dL (1.25 mmol/L) en un lapso de cuatro (4) semanas, se debe reducir la dosis de Cresp<sup>®</sup> en 25%. Si el nivel de hemoglobina rebasa los 12 g/dL (7.5 mmol/L), se debe evaluar la necesidad de reducir la dosis. Si el nivel de hemoglobina continúa aumentando, la dosis debe reducirse en un 25%. En caso de que el nivel de hemoglobina continúe aumentando tras una reducción de dosis, debe interrumpirse temporalmente el tratamiento con Cresp<sup>®</sup>, hasta que los niveles de hemoglobina empiecen a disminuir, momento en el que se reiniciará el tratamiento con una dosis 25% inferior a la dosis previa.

Después de cualquier ajuste de la dosis o del esquema de administración, se monitorizará la hemoglobina cada una o dos semanas. Los cambios de dosis durante la fase de mantenimiento del tratamiento no se realizarán con mayor frecuencia de una vez cada dos (2) semanas.

Cuando se cambie la vía de administración se mantendrá la misma dosis y se controlará la hemoglobina cada una o dos semanas, de manera que se puedan hacer los ajustes necesarios para mantener el nivel deseado de hemoglobina.

- Tratamiento de la anemia sintomática inducida por quimioterapia en pacientes con cáncer

Cresp® debe administrarse por vía subcutánea a pacientes con anemia (concentración de hemoglobina  $\leq 10$  g/dL (6.2 mmol/L)) con el objeto de aumentar los niveles de concentración de hemoglobina a no más de 12 g/dL (7.5 mmol/L). Los síntomas de la anemia y sus secuelas pueden variar en función de la edad, el sexo y del grado de enfermedad. Por ello es necesario el seguimiento médico basado en la evolución clínica y el estado general del paciente.

Debido a la variabilidad propia de cada paciente, se pueden observar valores individuales de hemoglobina superiores o inferiores a los niveles deseados. La variabilidad en los niveles de hemoglobina se debe controlar mediante el ajuste de la dosis con el objeto de mantener los valores de la hemoglobina dentro del intervalo entre 10 g/dL (6.2 mmol/L) y 12 g/dL (7.5 mmol/L). El nivel de hemoglobina no debe mantenerse de forma continuada por encima de 12 g/dL (7.5 mmol/L).

La dosis inicial recomendada de Cresp® es de 500  $\mu$ g (6.75  $\mu$ g/kg) administrados cada tres (3) semanas, o bien una dosis de 2.25  $\mu$ g/Kg de peso corporal administrada una vez a la semana.

En caso de que la respuesta clínica del paciente sea inadecuada (persistencia de la fatiga, o aumentos de la hemoglobina por debajo del objetivo terapéutico deseado) después de nueve (9) semanas, se debe evaluar la continuación del tratamiento con Cresp®.

- El tratamiento con Cresp® se debe suspender cuatro (4) semanas después de terminada la quimioterapia.

Una vez alcanzado el objetivo terapéutico para el paciente, se debe reducir la dosis de Cresp® entre el 25 y el 50% para garantizar que se utiliza aquella dosis más baja autorizada que permita mantener el nivel de hemoglobina necesario para controlar los síntomas de la anemia. Debe realizarse un ajuste adecuado de la dosis entre 500 µg, 300 µg y 150 µg.

Se debe monitorizar muy de cerca a los pacientes, ya que si se observan valores de hemoglobina por encima de 12 g/dL (7.5 mmol/L) se debe reducir la dosis entre 25% y 50%. Si los niveles de hemoglobina superan los 13 g/dL (8.1 mmol/L) se debe interrumpir temporalmente el tratamiento con Cresp®. Una vez que los niveles de hemoglobina hayan disminuido hasta 12 g/dL (7.5 mmol/L) o por debajo de este valor, se reiniciará el tratamiento con una dosis 25% inferior a la dosis previa.

Si el incremento de hemoglobina es mayor de 2 g/dL (1.25 mmol/L) en un periodo de 4 semanas, se debe reducir la dosis entre 25 y 50%.

Vía de Administración: Parenteral, subcutánea o intravenosa

Interacciones: Los resultados clínicos hasta la fecha no indican ninguna interacción de Darbepoetina alfa con otras sustancias. Sin embargo, existe la posibilidad de interacción potencial con sustancias que se unen a los glóbulos rojos, como la Ciclosporina o Tacrolimus. Si se administra Cresp® concomitantemente con cualquiera de estos tratamientos, los niveles de estas sustancias en sangre deberán monitorizarse y sus dosis ajustarse de acuerdo a las mediciones seriadas de hemoglobina

Efectos Adversos: La incidencia de reacciones adversas se detalla a continuación según el sitio de compromiso y la frecuencia. Las frecuencias se definen como: Muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente (de  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuente (de  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), rara (de  $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1000$ ), muy rara ( $< 1/10,000$ ) y desconocida (no se puede estimar con la información disponible).

Pacientes con Insuficiencia renal crónica

Tipo de sistema	Incidencia	Descripción
Trastornos del sistema linfático y de la sangre	Desconocida	Aplasia pura de células rojas
Trastornos del sistema inmunológico	Muy frecuente	Hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Apoplejía
	Poco Frecuente	Convulsiones

Trastornos cardiacos	Muy frecuente	Hipertensión arterial
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Eventos tromboembólicos
Trastornos de la piel y del tejido celular subcutáneo	Frecuentes	Rash / Eritema
Trastornos en el lugar de la administración	Frecuentes	Dolor en el sitio de la inyección

#### Pacientes con cáncer

Tipo de sistema	Incidencia	Descripción
Trastornos del sistema inmunológico	Muy frecuentes	Hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Convulsiones
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Hipertensión arterial
Trastornos vasculares	Frecuentes	Eventos tromboembólicos, incluida la tromboembolia pulmonar
Trastornos de la piel y del tejido celular subcutáneo	Frecuentes	Rash / Eritema
Trastornos en el lugar de la administración	Frecuentes	Edema Dolor en el sitio de la inyección

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

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016003455 generado por concepto emitido mediante Acta No.03 de 2016, numeral 3.1.3.9., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inclusión en Normar farmacológicas

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 03 de 2016, numeral 3.1.3.9., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia.

### 3.1.3.3. GARDASIL® VACUNA RECOMBINANTE TETRAVALENTE CONTRA EL VHP TIPOS 6. 11. 16 .18.

Expediente : 19972109  
 Radicado : 2016054069  
 Fecha : 16/04/2016  
 Interesado : Merck Sharp & Dohme Corp

Composición: Cada 0.5 mL contiene:

Proteína L1 VPH tipo 6 20 µg  
 Proteína LI VPH tipo 11 40 µg  
 Proteína LI VPH tipo 16 40 µg  
 Proteína LI VPH tipo 18 20 µg

Forma Farmacéutica: Suspensión inyectable.

Indicaciones : una vacuna indicada en niñas y mujeres de 9 a 45 años para la prevención de cáncer cervical, vulvar, vaginal y anal, lesiones precancerosas o displásicas, verrugas genitales, e infecciones causadas por el virus de papiloma humano (vph) gardasil está indicado para prevenir las siguientes enfermedades: o cáncer cuello uterino, vulvar, vaginal y anal causado por vph tipos 16 y 18o verrugas genitales (condiloma acuminado) causadas por vph tipos 6 y 11. Además de prevenir las siguientes lesiones precancerosas o displásicas causadas por vph tipos 6, 11, 16 y 18: o neoplasia intraepitelial cervical (nic) grado 2 y 3 adenocarcinoma cervical in situ (ais) o neoplasia intraepitelial cervical (nic) grado 1 o neoplasia intraepitelial vulvar (niv) grado 2 y grado 3 o neoplasia intraepitelial vaginal (niva) grado 2 y grado 3 o niv grado 1 y niva grado 1o neoplasia intraepitelial anal (nia) grados 1, 2, y 3. gardasil está indicada en niños y hombres de 9 a 26 años para la prevención de lesiones genitales externas e infecciones y las siguientes enfermedades causadas por los tipos de virus de papiloma humano (vph) incluidos en la vacuna: o cáncer anal causado por vph tipos 16 y 18 o verrugas genitales (condiloma acuminado) causado por vph tipos 6 y 11 y las siguientes lesiones precancerosas o displásicas causadas por vph tipos 6, 11, 16 y 18: o neoplasia intraepitelial anal (nia) grados 1, 2, y 3.

Contraindicaciones: hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes de la vacuna. Los individuos que desarrollen síntomas indicativos de hipersensibilidad después de recibir una dosis de gardasil®) no deben recibir más dosis de gardasil®.



Se solicita a Sala especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, evaluación y concepto respecto a la necesidad de requerir estudios preclínicos y/o clínicos que confirmen que la seguridad y la eficacia del producto no han sido afectadas debido al cambio en el proceso de fabricación que se somete como modificación al registro sanitario bajo el radicado de la referencia, los hallazgos importantes para determinar que hay cambios relevantes en la molécula, se detallan en la sección de antecedentes de la presente solicitud.

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

### 3.1.5. NUEVAS FORMAS FARMACÉUTICAS

- 3.1.5.1. **LEVETIRACETAM JUSTE 250 mg GRANULADO RECUBIERTO EN SOBRE**  
**LEVETIRACETAM JUSTE 500 mg GRANULADO RECUBIERTO EN SOBRE**  
**LEVETIRACETAM JUSTE 750 mg GRANULADO RECUBIERTO EN SOBRE**  
**LEVETIRACETAM JUSTE 1000 mg GRANULADO RECUBIERTO EN SOBRE**

Expediente : 20108651  
 Radicado : 2016055355  
 Fecha : 27/04/2016  
 Interesado : Juste S.A.Q.F  
 Fabricante : Desitin arzneimittel GMBH

Composición : Cada sobre contiene 250 mg, 500 mg, 750 mg, 1000 mg de levetiracetam

Forma farmacéutica: Granulado recubierto en sobre

Indicaciones: Levetiracetam Juste está indicado como monoterapia en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y adolescentes mayores de 16 años con un nuevo diagnóstico de epilepsia.

Levetiracetam Juste está indicado como terapia concomitante:

- en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos, adolescentes, niños y lactantes desde 1 mes de edad con epilepsia.
- en el tratamiento de las crisis mioclónicas en adultos y adolescentes mayores de 12 años con Epilepsia Mioclónica Juvenil.

- en el tratamiento de las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos y adolescentes mayores de 12 años con Epilepsia Generalizada Idiopática.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados de la pirrolidona o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6 de la ficha técnica.

Precauciones y Advertencias:

Insuficiencia renal:

La administración de levetiracetam a pacientes con insuficiencia renal puede requerir el ajuste de la dosis. En pacientes con insuficiencia hepática grave se recomienda valorar la función renal antes de la selección de la dosis (ver la sección 4.2).

Suicidio:

Se han notificado casos de suicidio, intento de suicidio y pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos (incluyendo levetiracetam). Un metanálisis de ensayos controlados con placebo, aleatorizados, con medicamentos antiepilépticos ha mostrado un pequeño aumento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo.

Por tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de depresión y/o pensamientos y comportamientos suicidas y debe considerarse el tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que consulten con su médico si aparecen signos de depresión y/o pensamientos suicidas.

Población pediátrica:

La formulación en granulado recubierto no está adaptada para su administración en lactantes y en niños menores de 6 años.

Los datos disponibles en niños no sugieren ningún efecto en el crecimiento ni en la pubertad. No obstante, siguen sin conocerse los efectos a largo plazo sobre el aprendizaje, inteligencia, crecimiento, función endocrina, pubertad y fertilidad en niños.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes fueron nasofaringitis, somnolencia, cefalea, fatiga y mareo. El perfil de reacciones adversas que se muestra más abajo se basa en el análisis del conjunto de los ensayos clínicos controlados con placebo en todas las

indicaciones estudiadas, con un total de 3.416 pacientes tratados con levetiracetam. Estos datos se complementan con el uso de levetiracetam en los correspondientes ensayos de extensión abierta, así como con la experiencia post-comercialización. El perfil de seguridad de levetiracetam es, en general, similar en todos los grupos de edad (adultos y pacientes pediátricos) y en todas las indicaciones aprobadas en epilepsia.

#### Lista tabulada de reacciones adversas

A continuación se incluye una tabla de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos (en adultos, adolescentes, niños y lactantes > 1 mes) y en la experiencia post-comercialización de acuerdo al sistema de clasificación de órganos y por frecuencia. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad y su frecuencia se define de la siguiente manera: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) y muy raras ( $< 1/10.000$ ).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia			
	Muy frecuente	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
<u>Infecciones e infestaciones</u>	Nasofaringitis	---	---	Infección
<u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u>	---	---	Trombocitopenia, leucopenia	Pancitopenia, neutropenia, agranulocitosis
<u>Trastornos del sistema inmunológico</u>	---	---	---	Reacción de hipersensibilidad al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), hipersensibilidad (incluyendo angioedema y anafilaxis)
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u>	---	Anorexia	Pérdida de peso, aumento de peso	Hiponatremia
<u>Trastornos psiquiátricos</u>	---	Depresión, hostilidad/agresividad, ansiedad <sup>1</sup> , insomnio, nerviosismo/irritabilidad	Intento de suicidio <sup>1</sup> , ideación suicida, alteraciones psicóticas <sup>1</sup> , comportamiento anormal, alucinaciones, cólera, estado confusional,	Suicidio completado, trastornos de la personalidad, pensamiento anormal.

			ataque de pánico, inestabilidad emocional/cambios de humor, agitación.	
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	Somnolencia, cefalea	Convulsión, trastorno del equilibrio, mareo, letargo, temblor	Amnesia, deterioro de la memoria, coordinación anormal/ataxia, parestesia), alteración de la atención	Coreoatetosis, discinesia, hipercinesia
<u>Trastornos oculares</u>	---	---	Diplopía, visión borrosa	---
<u>Trastornos del oído y del laberinto</u>	---	Vértigo	---	---
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>	---	Tos	---	---
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	---	Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, vómitos, náuseas	---	Pancreatitis
<u>Trastornos hepatobiliares</u>	---	---	Pruebas anormales de la función hepática	Fallo hepático, hepatitis
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>	---	Rash	Alopecia), eczema, prurito	Necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u>	---	---	Debilidad muscular, mialgia	---
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u>	---	Astenia/fatiga	---	---
<u>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</u>	---	---	Lesión	---

Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas:

El riesgo de anorexia es mayor cuando levetiracetam se administra junto con topiramato. En varios casos de alopecia, se observó una recuperación al suspender el tratamiento con levetiracetam.

En algunos de los casos de pancitopenia se identificó supresión de la médula ósea.

Población pediátrica:

En pacientes de 1 mes a menos de 4 años de edad, un total de 190 pacientes han sido tratados con levetiracetam en los ensayos de extensión abierta y controlados con placebo. Sesenta de estos pacientes fueron tratados con levetiracetam en los ensayos controlados con placebo. En pacientes de 4-16 años de edad, un total de 645 pacientes han sido tratados con levetiracetam en los ensayos controlados con placebo y de extensión abierta. 233 de estos pacientes fueron tratados con levetiracetam en los ensayos controlados con placebo. En ambos rangos de edad pediátricos, estos datos se complementan con la experiencia post-comercialización del uso de levetiracetam.

Además, 101 lactantes menores de 12 años han sido expuestos en un estudio de seguridad post-autorización. No se identificó ningún problema de seguridad nuevo con levetiracetam para lactantes menores de 12 meses de edad con epilepsia.

El perfil de reacciones adversas de levetiracetam es, en general, similar en todos los grupos de edad y en todas las indicaciones aprobadas en epilepsia. Los resultados de seguridad en los ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes pediátricos coincidieron con el perfil de seguridad de levetiracetam en adultos excepto por las reacciones adversas psiquiátricas y de comportamiento, las cuales fueron más frecuentes en niños que en adultos. En niños y adolescentes de 4 a 16 años de edad, vómitos (muy frecuente, 11,2%), agitación (frecuente, 3,4 %), cambios de humor (frecuente, 2,1%), inestabilidad emocional (frecuente, 1,7%), agresividad (frecuente, 8,2%), comportamiento anormal (frecuente, 5,6%) y letargo (frecuente, 3,9%) fueron notificados más frecuentemente que en otros rangos de edad o que en el perfil de seguridad global. En lactantes y niños de 1 mes a menos de 4 años de edad, irritabilidad (muy frecuente, 11,7%) y coordinación anormal (frecuente, 3,3%) fueron notificados más frecuentemente que en otros grupos de edad o que en el perfil de seguridad global.

Un estudio de seguridad pediátrica doble ciego controlado con placebo con diseño de no inferioridad ha evaluado los efectos cognitivos y europsicológicos de levetiracetam en niños de 4 a 16 años de edad con crisis de inicio parcial. Se concluyó que levetiracetam no era diferente (no era inferior) a placebo con respecto al cambio en la puntuación de base en la escala “Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite” en la población por protocolo. Los resultados relacionados con la función emocional y el comportamiento, medidos de forma estandarizada y sistemática usando un instrumento validado (cuestionario CBCL de Achenbach), indicaron un empeoramiento del comportamiento agresivo en los pacientes tratados con levetiracetam.

Sin embargo los sujetos que tomaron levetiracetam en el ensayo de seguimiento a largo plazo abierto no experimentaron un empeoramiento, en promedio, en su comportamiento y función emocional; en concreto, las medidas del comportamiento agresivo no empeoraron con respecto al inicio.

### Interacciones:

#### Medicamentos antiepilépticos:

Los datos de los estudios clínicos, realizados en adultos antes de la comercialización, indican que levetiracetam no influye en las concentraciones séricas de los medicamentos antiepilépticos conocidos (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, lamotrigina, gabapentina y primidona) y que estos medicamentos antiepilépticos no influyen en la farmacocinética de levetiracetam.

Como en adultos, no hay una evidencia clara de interacciones farmacológicas clínicamente significativas en pacientes pediátricos que hayan tomado hasta 60 mg/kg/día de levetiracetam. Una evaluación retrospectiva de las interacciones farmacocinéticas en niños y adolescentes con epilepsia (de 4 a 17 años) confirmó que la terapia coadyuvante con levetiracetam administrado por vía oral, no tuvo influencia en las concentraciones séricas en estado de equilibrio de carbamazepina y valproato administrados concomitantemente. Sin embargo los datos sugieren un 20% de incremento del aclaramiento de levetiracetam en niños que toman medicamentos antiepilépticos que sean inductores enzimáticos. No es necesario ajuste de dosis.

#### Probenecid:

Se ha comprobado que probenecid (500 mg cuatro veces al día), un agente bloqueante de la secreción tubular renal, inhibe el aclaramiento renal del metabolito primario pero no el de levetiracetam. De cualquier modo, los niveles de este metabolito se mantienen bajos.

#### Metotrexato:

Se ha notificado que la administración concomitante de levetiracetam y metotrexato disminuye el aclaramiento de metotrexato, lo que conduce a un aumento/prolongación de la concentración plasmática de metotrexato a niveles potencialmente tóxicos. Se deben vigilar cuidadosamente los niveles plasmáticos de metotrexato y levetiracetam en pacientes tratados de forma concomitante con estos dos medicamentos.

#### Anticonceptivos orales y otras interacciones farmacocinéticas:

Dosis diarias de 1.000 mg de levetiracetam no influenciaron la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel); no se modificaron los parámetros endocrinos (hormona luteinizante y progesterona). Dosis diarias de 2.000 mg de levetiracetam no influenciaron la farmacocinética de digoxina y de warfarina; no se modificó el tiempo de protrombina. La coadministración con digoxina, anticonceptivos orales y warfarina no tuvo influencia sobre la farmacocinética del levetiracetam.

#### Laxantes:

Al administrar de forma concomitante el laxante osmótico macrogol con levetiracetam por vía oral, se han notificado casos aislados de disminución de la eficacia de levetiracetam. Por ello, no se debe tomar macrogol por vía oral al menos durante una hora antes o una hora después de tomar levetiracetam.

#### Alimentos y alcohol:

El grado de absorción del levetiracetam no se alteró por los alimentos, aunque la velocidad de absorción se redujo ligeramente.

No se dispone de datos sobre la interacción del levetiracetam con alcohol.

#### Dosificación y Grupo Etario:

##### Posología:

##### Monoterapia en adultos y adolescentes mayores de 16 años

La dosis inicial recomendada es de 250 mg dos veces al día, la cual debe aumentarse hasta la dosis terapéutica inicial de 500 mg dos veces al día tras dos semanas de tratamiento. La dosis puede aumentarse en función de la respuesta clínica con 250 mg dos veces al día cada 2 semanas. La dosis máxima es de 1.500 mg dos veces al día.

Terapia concomitante en adultos ( $\geq 18$  años) y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso de 50 kg o superior

La dosis terapéutica inicial es de 500 mg dos veces al día. Esta dosis se puede instaurar desde el primer día de tratamiento. Dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerabilidad, la dosis diaria se puede incrementar hasta 1.500 mg dos veces al día. La modificación de la dosis se puede realizar con aumentos o reducciones de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas.

##### Poblaciones especiales:

##### Pacientes de edad avanzada (65 años y mayores)

Se recomienda ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada con función renal comprometida.

##### Supresión del tratamiento:

Si se ha de suspender la medicación con levetiracetam se recomienda retirarlo de forma gradual (p. ej., en adultos y adolescentes que pesen más de 50 kg: reducciones de 500

mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas; en lactantes mayores de 6 meses, niños y adolescentes que pesen menos de 50 kg: las reducciones de dosis no deben exceder de los 10 mg/kg dos veces al día, cada dos semanas; en lactantes menores de 6 meses: las reducciones de dosis no deben exceder de los 7 mg/kg dos veces al día cada dos semanas).

Insuficiencia renal:

La dosis diaria se debe individualizar de acuerdo con la función renal.

Para pacientes adultos, referirse a la siguiente tabla y ajustar la dosis según se indica. Para utilizar esta tabla de dosificación se necesita una estimación del aclaramiento de creatinina (CLcr), en ml/min, del paciente. El CLcr, en ml/min, se puede estimar a partir de la determinación de la creatinina sérica (mg/dl) para adultos y adolescentes que pesen 50 kg o más utilizando la fórmula siguiente:

$$\text{CLcr (ml/min)} = \frac{[140 - \text{edad(años)}] \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ para mujeres})$$

Entonces se ajusta el CLcr para el área de la superficie corporal (ASC) como sigue:

$$\text{CLcr (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{CLcr (ml/min)}}{\text{ASC del sujeto (m}^2\text{)}} \times 1,73$$

Tabla 1: Ajuste de la dosificación en pacientes adultos y adolescentes con un peso superior a 50kg con insuficiencia renal

Grupo	Aclaramiento de creatinina (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dosis y frecuencia
Normal	> 80	500 a 1.500 mg dos veces al día
Leve	50-79	500 a 1.000 mg dos veces al día
Moderada	30-49	250 a 750 mg dos veces al día
Grave	< 30	250 a 500 mg dos veces al día
Pacientes con enfermedad renal terminal bajo diálisis <sup>(1)</sup>	---	500 a 1.000 mg una vez al día <sup>(2)</sup>



- (1) Se recomienda una dosis de carga de 750 mg en el primer día de tratamiento con levetiracetam.  
 (2) Después de la diálisis se recomienda una dosis suplementaria de 250 a 500 mg.

En niños con insuficiencia renal, la dosis de levetiracetam debe ser ajustada en base a la función renal, puesto que el aclaramiento de levetiracetam está relacionado con la función renal. Esta recomendación se basa en un estudio en pacientes adultos con insuficiencia renal.

El CLcr en ml/min/1,73 m<sup>2</sup> se puede estimar a partir de la determinación de la creatinina sérica (mg/dl) para adolescentes jóvenes, niños y lactantes utilizando la siguiente fórmula (fórmula Schwartz):

$$\text{CLcr (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Altura (cm)} \times \text{ks}}{\text{Creatinina sérica (mg/dl)}}$$

ks= 0,45 en recién nacidos a término hasta 1 año de edad; ks= 0,55 en niños menores de 13 años y en adolescentes femeninas; ks= 0,7 en adolescentes varones

Tabla 2: Ajuste de la dosificación en lactantes, niños y adolescentes con un peso inferior a 50 kg con insuficiencia renal

Grupo	Aclaramiento de creatinina (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dosis y frecuencia <sup>(1)</sup>	
		Lactantes de 1 a menos de 6 meses de edad	Lactantes de 6 a 23 meses de edad, niños y adolescentes que pesen menos de 50 kg
Normal	> 80	7 a 21 mg/Kg (0,07 a 0,21 ml/kg) dos veces al día	10 a 30 mg/kg (0,10 a 0,30 ml/kg) dos veces al día
Leve	50-79	7 a 14 mg/kg (0,07 a 0,14 ml/kg) dos veces al día	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 ml/kg) dos veces al día
Moderada	30-49	3,5 a 10,5 mg/kg ( 0,035 a 0,105 ml/kg) dos veces al día	5 a 15 mg/kg (0,05 a 0,15 ml/kg) dos veces al día

Grave	< 30	3,5 a 7 mg/kg (0,035 a 0,07 ml/kg) dos veces al día	5 a 10 mg/kg (0,05 a 0,10 ml/kg) dos veces al día
Pacientes con enfermedad renal terminal bajo diálisis	---	7 a 14 mg/kg (0,07 a 0,14 ml/kg) una vez al día <sup>(2)</sup> <sup>(4)</sup>	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 ml/kg) una vez al día <sup>(3)</sup> <sup>(5)</sup>

(1) Levetiracetam solución oral se debe utilizar para administrar dosis por debajo de 250mg, para administrar dosis que no sean múltiplo de 250mg cuando la recomendación de la dosis no se alcanza tomando varios sobres

(2) Se recomienda una dosis de carga de 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) en el primer día de tratamiento con levetiracetam.

(3) Se recomienda una dosis de carga de 15 mg/kg (0,15 ml/kg) en el primer día de tratamiento con levetiracetam

(4) Después de la diálisis se recomienda una dosis suplementaria de 3,5 a 7 mg/kg (0,035 a 0,07 ml/kg).

(5) Después de la diálisis se recomienda una dosis suplementaria de 5 a 10mg/kg (0,05 a 0,10 ml/kg).

#### Insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, el aclaramiento de creatinina puede subestimar el grado de insuficiencia renal. Por lo tanto, se recomienda una reducción del 50 % de la dosis de mantenimiento diario cuando el aclaramiento de creatinina es < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

#### Población pediátrica:

El médico debe prescribir la forma farmacéutica, presentación y concentración más apropiada de acuerdo con el peso y la dosis.

La formulación en granulados recubierto no está adaptada para su administración en lactantes y niños menores de 6 años. Levetiracetam solución oral es la formulación más adecuada para su administración en esta población. Además, las concentraciones de granulados recubiertos en sobres no son apropiadas para el tratamiento inicial en niños que pesen menos de 25 kg o para la administración de dosis por debajo de 250 mg. En estos casos se debe utilizar Levetiracetam solución oral.

#### Monoterapia:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de levetiracetam como monoterapia en niños y adolescentes menores de 16 años.

No hay datos disponibles.

Terapia concomitante en lactantes de 6 a 23 meses, niños ( de 2 a 11 años) y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso inferior a 50 kg

Levetiracetam solución oral es la formulación más adecuada para su administración en lactantes y niños menores de 6 años.

En niños a partir de 6 años de edad se debe utilizar levetiracetam en solución oral para administrar dosis por debajo de 250mg, para administrar dosis que no sean múltiplo de 250mg cuando la recomendación de la dosis no se alcanza tomando varios sobres.

Se debe utilizar la dosis menor eficaz.

La dosis en niños con un peso de 50 kg o superior es la misma que en adultos.

Terapia concomitante en lactantes desde 1 mes a menos de 6 meses de edad:

La solución oral es la formulación que debe usarse en lactantes.

Forma de administración:

Los gránulos recubiertos se administran por vía oral, tragados con una cantidad suficiente de líquido y pueden administrarse con o sin alimentos. La dosis diaria se divide en dosis iguales repartidas en dos tomas al día.

Los gránulos recubiertos pueden también suspenderse en al menos 10 ml de agua, agitando un mínimo de 2 minutos y ser administrados por alimentación a través de sonda, que debe aclararse dos veces con 10 ml de agua inmediatamente después de la administración. Si se utiliza este método de administración, la suspensión debe prepararse justo antes de su administración.

Cada sobre es para una sola dosis.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

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

### 3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN

#### 3.1.6.1. LAFAXIN®

Expediente : 20112109  
 Radicado : 2016095801  
 Fecha : 15/07/2016  
 Interesado : Laboratorios Legrand S.A.  
 Fabricante : Laboratorios Liconsa S.A.

Composición: Tabletas de liberación prolongada

Tabletas de liberación prolongada que contienen Venlafaxina clorhidrato equivalente a venlafaxina 225 mg.

Tabletas de liberación prolongada que contienen Venlafaxina clorhidrato equivalente a venlafaxina 150 mg.

Tabletas de liberación prolongada que contienen Venlafaxina clorhidrato equivalente a venlafaxina 75 mg.

Tabletas de liberación prolongada que contienen Venlafaxina clorhidrato equivalente a venlafaxina 37.5 mg.

Forma farmacéutica: Tabletas de liberación prolongada

Indicaciones:

Lafaxin® está indicado para el tratamiento de la depresión asociada con ansiedad. Para la prevención y recaída y para la recurrencia de la depresión. Tratamiento de la ansiedad generalizada, incluyendo el tratamiento a largo plazo. Tratamiento del trastorno de pánico, incluyendo el tratamiento a largo plazo.

Contraindicaciones:

Lafaxin® está contraindicado en:

Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, lactancia y menores de 18 años. Tratamiento concomitante con inhibidores de la MAO. Hipertensión persistente o no controlada. Debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, los cuales requieren ajustes en la dosificación. Después de administrar el medicamento durante varios días, su supresión requiere un descenso gradual de la medicación. No administrar antes de 14 días después de haber suspendido los inhibidores de la MAO, ni administrar inhibidores MAO antes de 7 días de haber suspendido la venlafaxina. Debe establecerse un monitoreo periódico de la presión arterial.

### Precauciones y Advertencias:

#### Suicidio / pensamientos suicidas o empeoramiento clínico:

La depresión se asocia con un mayor riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se produzca una remisión significativa. Dado que la mejoría puede no producirse durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados hasta que se produzca dicha mejoría. La experiencia clínica indica que el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras etapas de la recuperación.

Otras enfermedades psiquiátricas para las que se prescribe venlafaxina también pueden estar asociados con un mayor riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, estas condiciones pueden ser comórbidas con un trastorno depresivo mayor. Las mismas precauciones observadas en el tratamiento de pacientes con trastorno depresivo mayor debe ser observado, por tanto, al tratar a pacientes con otros trastornos psiquiátricos.

Los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio, o aquellos que presentan un grado significativo de ideación suicida antes de comenzar el tratamiento, son conocidos por tener un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, y deben recibir una monitorización cuidadosa durante el tratamiento. Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo de fármacos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un aumento del riesgo de comportamiento suicida con antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años de edad.

Seguimiento a los pacientes y, en particular aquellos con alto riesgo, debe acompañar a la terapia con medicamentos, especialmente al inicio del tratamiento y tras cambio de dosis. Los pacientes (y cuidadores de los pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de vigilar cualquier empeoramiento, comportamiento o pensamientos suicidas clínica y cambios inusuales en el comportamiento y buscar consejo médico inmediatamente si se presentan estos síntomas.

**Población pediátrica:** La venlafaxina no debe utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. Los comportamientos suicidas (intentos de suicidio y pensamientos suicidas) y hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento de confrontación e irritación) se observaron con mayor frecuencia en ensayos clínicos con niños y adolescentes tratados con antidepresivos en comparación con los tratados con placebo. Si, sobre la base de la necesidad clínica, una decisión de tratar se adoptase no obstante, el paciente debe ser monitoreado cuidadosamente la aparición de síntomas de suicidio. Además, los datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes en relación con el crecimiento, la maduración y el desarrollo cognitivo y conductual.

**Síndrome de serotonina:**

Al igual que con otros agentes serotoninérgicos, el síndrome de la serotonina, una condición potencialmente peligrosa para vida, puede ocurrir con el tratamiento con venlafaxina, particularmente con el uso concomitante de otros agentes que pueden afectar el sistema de neurotransmisión serotoninérgica (incluyendo triptanos, ISRS, IRSN, litio, sibutramina, St. hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*], fentanil y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, petidina, metadona y pentazocina), con agentes medicinales que afectan al metabolismo de la serotonina (tales como inhibidores de la MAO por ejemplo, azul de metileno), con precursores de serotonina (tales como suplementos de triptófano) o con antipsicóticos u otros antagonistas de la dopamina.

Síntomas del síndrome de la serotonina pueden incluir cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autónoma (por ejemplo, taquicardia, presión arterial lábil, hipertermia), aberraciones neuromusculares (por ejemplo, hiperreflexia, falta de coordinación) y / o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómitos, diarrea).

El síndrome de serotonina en su forma más severa, puede parecerse a NMS, que incluye hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápida de los signos vitales y cambios del estado mental.

Si el tratamiento concomitante con venlafaxina y otros agentes que pueden afectar a los sistemas de neurotransmisores serotoninérgicos y / o dopaminérgicos se justifica clínicamente, se recomienda la observación cuidadosa del paciente, especialmente al inicio del tratamiento y aumenta la dosis.

No se recomienda el uso concomitante de venlafaxina con precursores de serotonina (como los suplementos de triptófano).

**Glaucoma de ángulo estrecho:**

Midriasis puede ocurrir en asociación con venlafaxina. Se recomienda que los pacientes con presión intraocular elevada o pacientes con riesgo de glaucoma agudo de ángulo estrecho (glaucoma de ángulo cerrado) ser estrechamente monitorizados.

**Presión sanguínea:**

Incrementos relacionados con la dosis en la presión arterial se han notificado con frecuencia con venlafaxina. En algunos casos, gravemente presión arterial elevada que requiere tratamiento inmediato ha sido reportado en la experiencia post-comercialización. Todos los pacientes deben ser examinados cuidadosamente para la hipertensión arterial y la hipertensión preexistente deben ser controlados antes de iniciación del tratamiento. La presión arterial debe ser revisado periódicamente, tras el inicio del tratamiento y después de aumentar la dosis. Se debe tener precaución en pacientes cuyas condiciones subyacentes puedan verse comprometidas por aumentos en la presión arterial, por ejemplo, aquellos con deterioro de la función cardíaca.

**Ritmo cardíaco:**

El aumento de la frecuencia cardíaca puede ocurrir, en particular con dosis más altas. Se debe tener precaución en pacientes cuyas condiciones subyacentes puedan verse comprometidas por aumentos en la frecuencia cardíaca.

#### Enfermedad cardíaca y el riesgo de arritmia:

La venlafaxina no ha sido evaluada en pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o cardiopatía inestable. Por lo tanto, debe utilizarse con precaución en estos pacientes.

En la experiencia post-comercialización, se han notificado casos de prolongación del intervalo QTc, torsade de pointes (TdP), taquicardia ventricular y arritmias cardíacas fatales con el uso de venlafaxina, especialmente en caso de sobredosis o en pacientes con otros factores de riesgo de prolongación del intervalo QTc / TdP. El balance de riesgos y beneficios debe ser considerado antes de prescribir venlafaxina a pacientes con alto riesgo de arritmia cardíaca grave o prolongación de convulsiones QTc

Las convulsiones pueden ocurrir con el tratamiento con venlafaxina. Al igual que con todos los antidepresivos, venlafaxina debe introducirse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones, y los pacientes afectados debe vigilarse estrechamente. El tratamiento se debe interrumpir en cualquier paciente que desarrolle convulsiones.

#### Hiponatremia:

Los casos de hiponatremia y / o síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) pueden ocurrir con venlafaxina. Esta mayor frecuencia se ha reportado en pacientes con depleción de volumen o deshidratados. Los pacientes ancianos, pacientes que toman diuréticos, y los pacientes que de otro modo son agotados-volumen pueden estar en mayor riesgo para este evento.

#### Sangrado anormal:

Los medicamentos que inhiben la recaptación de serotonina pueden conducir a la reducción de la función plaquetaria. Eventos relacionados con ISRS y IRSN uso sangrado ha situado entre los equimosis, hematomas, epistaxis, petequias y hemorragias gastrointestinales y hasta mortales. El riesgo de hemorragia puede aumentar en los pacientes que toman venlafaxina. Al igual que con otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, venlafaxina debe utilizarse con precaución en pacientes con predisposición a la hemorragia, incluidos los pacientes tratados con anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios.

#### Colesterol sérico:

Los aumentos clínicamente relevantes en el colesterol sérico se registraron en el 5,3% de los pacientes tratados con venlafaxina y el 0,0% de los pacientes tratados con placebo durante al menos 3 meses en los ensayos clínicos controlados con placebo. La

medición de los niveles de colesterol en suero se debe considerar durante el tratamiento a largo plazo.

Administración conjunta con agentes para la pérdida de peso

La seguridad y la eficacia de la terapia con venlafaxina en combinación con agentes de pérdida de peso, incluyendo fentermina, no se han establecido. No se recomienda la co-administración de venlafaxina y agentes de pérdida de peso. La venlafaxina no está indicado para la pérdida de peso solo o en combinación con otros productos.

Manía / hipomanía:

Manía / hipomanía se puede producir en una pequeña proporción de pacientes con trastornos del estado de ánimo que han recibido antidepresivos, incluyendo venlafaxina. Al igual que con otros antidepresivos, venlafaxina debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes personales o familiares de trastorno bipolar.

Agresión:

La agresión puede ocurrir en un pequeño número de pacientes que han recibido antidepresivos, incluyendo venlafaxina. Esto ha sido reportado en virtud de iniciación, los cambios de dosis y la interrupción del tratamiento.

Al igual que con otros antidepresivos, venlafaxina debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de agresión.

Interrupción del tratamiento:

Los síntomas de abstinencia cuando se interrumpe el tratamiento, son frecuentes, especialmente cuando se interrumpe de forma brusca. En los ensayos clínicos, los eventos adversos observados al interrumpir el tratamiento (se estrecha y post-Reducción) ocurrieron en aproximadamente el 31% de los pacientes tratados con venlafaxina y el 17% de los pacientes que tomaron placebo.

El riesgo de síntomas de retirada puede depender de varios factores, incluyendo la duración y la dosis del tratamiento y la tasa de reducción de la dosis. Mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas y / o vómitos, temblores y dolor de cabeza son las reacciones notificadas con más frecuencia. Generalmente, estos síntomas son leves a moderados; sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves en intensidad. Por lo general ocurren dentro de los primeros días de interrupción del tratamiento, pero ha habido informes muy raros de estos síntomas en pacientes que han perdido inadvertidamente una dosis. Generalmente, estos síntomas son autolimitados y normalmente se resuelven en 2 semanas, aunque en algunos individuos pueden prolongarse (2-3 meses o más). Por lo tanto, se aconseja que la venlafaxina se disminuya gradualmente cuando se interrumpe el tratamiento durante un período de varias semanas o meses, de acuerdo con las necesidades del paciente.



### Acatisia / inquietud psicomotora:

El uso de venlafaxina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o preocupante, y la necesidad de movimiento, a menudo acompañada por la incapacidad para sentarse o permanecer de pie. Esto es más probable que ocurra dentro de las primeras semanas de tratamiento. En los pacientes que desarrollan estos síntomas, el aumento de la dosis puede ser perjudicial.

### Boca seca:

La boca seca se informó en el 10% de los pacientes tratados con venlafaxina. Esto puede aumentar el riesgo de caries, y los pacientes deben ser advertidos sobre la importancia de la higiene dental.

### Diabetes:

En los pacientes con diabetes, el tratamiento con un ISRS o venlafaxina puede alterar el control glucémico. pueden necesitar ser ajustada de insulina y / o la dosis antidiabética oral.

### Interacciones de prueba de laboratorio-drogas:

Pruebas de detección de inmunoensayo orina positivos falsos de la fenciclidina (PCP) y las anfetaminas han sido reportados en pacientes que toman venlafaxina. Esto es debido a la falta de especificidad de las pruebas de detección. Pueden esperarse resultados falsos positivos durante varios días después de la discontinuación de la terapia con venlafaxina. Pruebas de confirmación, como la cromatografía de gases / espectrometría de masas, distinguirán venlafaxina de PCP y las anfetaminas.

### Potencial de obstrucción gastrointestinal

Debido a que el comprimido de liberación prolongada Venlafaxina AGP es indeformable y no cambia de forma perceptiblemente en el tracto gastrointestinal (GI), no debería normalmente ser administrado a pacientes con GI severa pre-existentes estrechamiento pacientes (patológicas o iatrogénicas) o en con disfagia o dificultad significativa para tragar los comprimidos. Se han notificado casos raros de síntomas obstructivos en pacientes con estenosis conocida, asociados con la ingestión de fármacos en formulaciones de liberación prolongada no deformables.

Debido al diseño de liberación prolongada del comprimido, Venlafaxina AGP comprimidos de liberación prolongada sólo deben usarse en pacientes que puedan tragar el comprimido entero

Venlafaxina AGP comprimidos de liberación prolongada contienen lactosa.

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa o malabsorción de glucosa o galactosa LAPP no deben tomar este medicamento.

Reacciones Adversas:

Lafaxin® Las reacciones adversas que más comúnmente ( $> 1/10$ ) se reportaron en los ensayos clínicos fueron: náuseas, sequedad de boca, dolor de cabeza y sudoración (incluyendo sudores nocturnos).

Las reacciones adversas se enumeran a continuación según la clasificación de órganos y frecuencia.

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/100$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

	Muy frecuente	Frecuente	Poco Frecuente	Raro	Frecuencia no conocida
<b>Sistema corporal</b>					
sangre y sistema linfático					Trombocitopenia , enfermedad de la sangre , incluyendo agranulocitosis , anemia aplásica, neutropenia, pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico					Reacción anafiláctica
Desórdenes endocrinos					Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética ( SIADH )
Trastornos metabólicos y nutricionales		Disminución del apetito			Hiponatremia

Desórdenes siquiátricos		estado de confusión, despersonalización, anorgasmia, disminución de la libido, nerviosismo, insomnio, sueños anormales	Alucinación, desrealización, agitación, orgasmo anormal (hembra), apatía, hipomanía, bruxismo		idea suicida y comportamiento suicida *, delirio, Agresión**
Desórdenes del sistema nervioso	Mareos, dolor de cabeza ***	Somnolencia, temblores, parestesia, hipertonía	Acatisia / Inquietud psicomotora, Síncope, mioclono, Coordinación, trastorno anormal Equilibrio, disgeusia	Convulsión	Síndrome neuroléptico maligno (SNM), síndrome serotoninérgico, trastornos extrapiramidales, incluyendo distonía y discinesia, discinesia tardía
Enfermedad visual		Deficiencia visual, incluyendo visión borrosa, midriasis, trastornos de la acomodación			glaucoma de ángulo cerrado
Trastornos del oído y del laberinto		Tinnitus			Vértigo
Enfermedad cardíaca		Palpitaciones	Taquicardia		Fibrilación ventricular, taquicardia ventricular (incluyendo torsade de pointes)
Enfermedad vascular		Hipertensión, vasodilatación (en su mayoría de color)	Hipotensión ortostática		Hipotensión, sangrado (sangrado de las mucosas)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Bostezo	Disnea		eosinofilia pulmonar

Trastornos gastrointestinales	Nausea, boca seca	Vómito, Diarrea, costipación	Hemorragia gastrointestinal		Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares					Hepatitis, función anormal en test de hígado
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Hiperhidrosis incluyendo sudor nocturno		Angioedema, reacción de fotosensibilización, equimosis, erupción cutánea, alopecia		síndrome de Stevens - Johnson, eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica, prurito, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Disuria (principalmente dificultad para orinar), Polaquiuria	Retención urinaria	Incontinencia urinaria	
Aparato reproductor y trastornos mamarios		trastornos menstruales asociados con el aumento de la hemorragia o sangrado irregular (por ejemplo, la menorragia, metrorragia), trastornos de la eyaculación, disfunción eréctil			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Astenia, fatiga, escalofríos			
En investigación		Incremento de Colesterol en sangre	Aumento o disminución de peso		Electrocardiograma QT prolongado, Tiempo de sangrado prolongado, prolactina en sangre aumentó

## Interacciones:

### Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

#### - Irreversible IMAO no selectivo

La venlafaxina no debe ser utilizado en combinación con inhibidores de la MAO irreversible no selectivo. Venlafaxina no debe iniciarse durante al menos 14 días tras la interrupción del tratamiento con un IMAO irreversible no selectivo. Venlafaxina debe interrumpirse durante al menos 7 días antes de iniciar el tratamiento con un IMAO irreversible no selectivo.

#### - Reversible, selectivo inhibidor de la MAO-A (moclobemida)

Debido al riesgo de síndrome serotoninérgico, la combinación de venlafaxina con un IMAO reversible y selectiva, como la moclobemida, no se recomienda. Después del tratamiento con un inhibidor de la MAO reversibles, un tiempo de espera inferior a 14 días se puede utilizar antes de iniciar el tratamiento con venlafaxina. Se recomienda que la venlafaxina debe interrumpirse durante al menos 7 días antes de iniciar el tratamiento con un IMAO reversible.

#### - Reversible, no selectivo IMAO (linezolid)

El antibiótico linezolid es un IMAO reversible y no selectiva débil y no se debe administrar a los pacientes tratados con venlafaxina.

Reacciones adversas graves se han reportado en pacientes que habían interrumpido recientemente el tratamiento con un IMAO y empezó con venlafaxina, o han tenido recientemente el tratamiento con venlafaxina suspenderse antes de iniciar el tratamiento con un IMAO. Estas reacciones incluyeron temblor, mioclonía, sudoración, náuseas, vómitos, rubor, mareos, e hipertermia con cuadros semejantes al síndrome neuroléptico maligno, convulsiones y muerte.

#### El síndrome de serotonina

Al igual que con otros agentes serotoninérgicos, el síndrome de la serotonina, una condición potencialmente peligrosa para la vida, puede ocurrir con el tratamiento con venlafaxina, particularmente con el uso concomitante de otros agentes que pueden afectar el sistema de neurotransmisión serotoninérgica (incluyendo triptanos, ISRS, IRSN, litio, sibutramina, St. hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]), fentanil y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, petidina, metadona y pentazocina), con agentes medicinales que afectan al metabolismo de la serotonina (tales como inhibidores de la MAO por ejemplo, azul de metileno), con precursores de serotonina (tales como triptófano suplementos) o con antipsicóticos u otros antagonistas de la dopamina.

Si el tratamiento concomitante con venlafaxina y un ISRS, un SNRI o un agonista del receptor de la serotonina (triptanos) se justifica clínicamente, se recomienda la observación cuidadosa del paciente, especialmente al inicio del tratamiento y aumenta la dosis. No se recomienda el uso concomitante de venlafaxina con precursores de serotonina (como los suplementos de triptófano).

#### Sustancias activas sobre el SNC

El riesgo de usar venlafaxina en combinación con otras sustancias activas sobre el SNC no se ha evaluado de forma sistemática. En consecuencia, se recomienda precaución cuando se toma venlafaxina en combinación con otras sustancias activas sobre el SNC.

#### Etanol

La venlafaxina se ha demostrado no aumentar el deterioro de las habilidades motoras y mentales causados por etanol. Sin embargo, al igual que con todas las sustancias activas sobre el SNC, los pacientes deben ser advertidos de evitar el consumo de alcohol.

#### Los fármacos que prolongan el intervalo QT

El riesgo de prolongación del intervalo QTc y / o arritmias ventriculares (por ejemplo, TdP) se incrementa con el uso concomitante de otros medicamentos que prolongan el intervalo QTc. La coadministración de estos medicamentos debe evitarse.

clases relevantes incluyen:

- Clase Ia y III antiarrítmicos (por ejemplo, quinidina, amiodarona, sotalol, dofetilida)
- Algunos antipsicóticos (por ejemplo, tioridazina)
- Algunos macrólidos (por ejemplo, eritromicina)
- Algunos antihistamínicos
- Algunos antibióticos quinolonas (por ejemplo, moxifloxacina)

La lista anterior no es exhaustiva y otros medicamentos individuales que se sabe aumentan significativamente el intervalo QT debe ser evitado.

#### Efecto de otros medicamentos sobre la venlafaxina

##### Ketoconazol (inhibidor de CYP3A4)

Un estudio farmacocinético con ketoconazol rápidos de CYP2D6 (EM) y los metabolizadores lentos (PM) dio como resultado el valor de AUC de venlafaxina (70% y 21% en sujetos CYP2D6 PM y EM, respectivamente) y O-desmetilvenlafaxina (33% y 23% en CYP2D6 PM y EM sujetos, respectivamente) tras la administración de ketoconazol. El uso concomitante de inhibidores del CYP3A4 (por ejemplo, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, voriconazol, posaconazol, ketoconazol, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina) y venlafaxina pueden aumentar los niveles de venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina. Por lo tanto, se recomienda precaución si la terapia de un paciente incluye un inhibidor de CYP3A4 y venlafaxina de forma concomitante.

#### Efecto de venlafaxina sobre otros medicamentos

##### Litio

El síndrome serotoninérgico puede ocurrir con el uso concomitante de venlafaxina y litio.

##### Diazepam

La venlafaxina no tiene efectos sobre la farmacocinética y farmacodinamia de diazepam y su metabolito activo, desmetildiazepam. El diazepam no parece afectar a la farmacocinética de venlafaxina u O-desmetilvenlafaxina. No se sabe si existe una farmacocinética y / o interacción farmacodinámica con otras benzodiazepinas.

##### Imipramina

La venlafaxina no afectó a la farmacocinética de la imipramina y 2-OH-imipramina. Hubo un aumento dependiente de la dosis del AUC 2-OH-desipramina proporción de 2,5 a 4,5

veces cuando se administró venlafaxina 75 mg a 150 mg al día. La imipramina no afectó a la farmacocinética de venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina. La importancia clínica de esta interacción es desconocido. Se debe tener precaución con la coadministración de venlafaxina y la imipramina.

#### Haloperidol

Un estudio farmacocinético realizado con haloperidol mostró una reducción del 42% en el aclaramiento total oral, un aumento del 70% en el AUC, un incremento del 88% en la  $C_{máx}$ , pero no hubo cambios en la vida media para el haloperidol. Esto debe tenerse en cuenta en los pacientes tratados con haloperidol y venlafaxina de forma concomitante. La importancia clínica de esta interacción es desconocida.

#### Risperidona

La venlafaxina aumentó el AUC de risperidona en un 50%, pero no alteró significativamente el perfil farmacocinético de la fracción total activa (risperidona más 9-hidroxi-risperidona). La importancia clínica de esta interacción es desconocido.

#### Metoprolol

La administración concomitante de venlafaxina y metoprolol a voluntarios sanos en un estudio de interacción farmacocinética tanto para los productos medicinales resultó en un aumento de las concentraciones plasmáticas de metoprolol en aproximadamente 30 a 40% sin alterar las concentraciones plasmáticas de su metabolito activo,  $\alpha$ -hydroxymetoprolol. La relevancia clínica de este hallazgo en pacientes hipertensos es desconocido. Metoprolol no alteró el perfil farmacocinético de venlafaxina o de su metabolito activo, O-desmetilvenlafaxina. Se debe tener precaución con la coadministración de venlafaxina y metoprolol.

#### Indinavir:

Un estudio farmacocinético con indinavir ha mostrado una disminución del 28 % en el AUC y una disminución del 36% en la  $C_{max}$  de indinavir . Indinavir no afectó a la farmacocinética de venlafaxina y O - desmetilvenlafaxina . La importancia clínica de esta interacción es desconocida.

#### Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada de Lafaxin® de acuerdo con la indicación a tratar es:

#### Posología:

#### Episodios depresivos mayores:

La dosis inicial recomendada de venlafaxina de liberación prolongada es de 75 mg administrados una vez al día. Los pacientes que no responden a la dosis inicial de 75 mg / día pueden beneficiarse de aumentos de dosis hasta una dosis máxima de 375 mg / día. Aumenta la dosificación pueden realizarse a intervalos de 2 semanas o más. Si está

justificado clínicamente debido a la gravedad de los síntomas, aumenta la dosis pueden realizarse a intervalos más frecuentes, pero no menos de 4 días.

Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, aumentos de la dosis deben hacerse sólo después de una evaluación clínica. La dosis efectiva más baja se debe mantener.

Los pacientes deben ser tratados durante un periodo suficiente de tiempo, generalmente de varios meses o más. El tratamiento debe ser reevaluado periódicamente sobre una base de caso por caso. El tratamiento a largo plazo también puede ser apropiado para la prevención de la recurrencia de episodios depresivos mayores (MDE). En la mayoría de los casos, la dosis recomendada en la prevención de la recurrencia de MDE es el mismo que el utilizado durante el episodio actual.

Medicamentos antidepresivos deben continuar durante al menos seis meses tras la remisión.

**Trastorno de ansiedad generalizada:**

La dosis inicial recomendada de venlafaxina de liberación prolongada es de 75 mg administrados una vez al día. Los pacientes que no responden a la dosis inicial de 75 mg / día pueden beneficiarse de aumentos de dosis hasta una dosis máxima de 225 mg / día. aumenta la dosificación pueden realizarse a intervalos de 2 semanas o más.

Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, aumentos de la dosis deben hacerse sólo después de una evaluación clínica. La dosis efectiva más baja se debe mantener.

Los pacientes deben ser tratados durante un periodo suficiente de tiempo, generalmente de varios meses o más. El tratamiento debe ser reevaluado regularmente, sobre una base de caso por caso.

**Desorden de ansiedad social:**

La dosis recomendada para la venlafaxina de liberación prolongada es de 75 mg administrados una vez al día. No hay evidencia de que las dosis mayores confieren ningún beneficio adicional.

Sin embargo, en pacientes individuales que no responden a la inicial 75 mg / día, aumenta hasta una dosis máxima de 225 mg / día puede ser considerado. Aumento de la dosificación pueden realizarse a intervalos de 2 semanas o más.

Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, aumentos de la dosis deben hacerse sólo después de una evaluación clínica. La dosis efectiva más baja se debe mantener.

Los pacientes deben ser tratados durante un periodo suficiente de tiempo, generalmente de varios meses o más. El tratamiento debe ser reevaluado regularmente, sobre una base de caso por caso.

**Trastorno de pánico:**

Se recomienda que una dosis de 37,5 mg / día de venlafaxina de liberación prolongada puede utilizar durante 7 días. La dosificación debe ser aumentada a 75 mg / día. Los



pacientes que no responden a la dosis / día 75 mg puedan beneficiarse de aumentos de dosis hasta una dosis máxima de 225 mg / día. El aumento de la dosificación puede realizarse a intervalos de 2 semanas o más.

Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, aumentos de la dosis deben hacerse sólo después de una evaluación clínica. La dosis efectiva más baja se debe mantener.

Los pacientes deben ser tratados durante un periodo suficiente de tiempo, generalmente de varios meses o más. El tratamiento debe ser reevaluado regularmente, sobre una base de caso por caso.

#### Personas de edad avanzada:

Se considera necesario ningún ajuste específico de la dosis de venlafaxina en base a la edad del paciente. Sin embargo, se debe tener precaución en el tratamiento de las personas de edad (por ejemplo, debido a la posibilidad de insuficiencia renal, la posibilidad de cambios en la sensibilidad de neurotransmisores y la afinidad que ocurre con el envejecimiento). La dosis efectiva más baja se debe utilizar siempre, y los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente cuando se requiere un aumento de la dosis.

#### Población pediátrica:

La venlafaxina no está recomendada para uso en niños y adolescentes.

Los estudios clínicos controlados en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor no demostraron la eficacia y no apoyan el uso de venlafaxina en estos pacientes.

No se ha establecido la eficacia y seguridad de la venlafaxina para otras indicaciones en niños y adolescentes menores de 18 años.

#### Uso en pacientes con insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, en general, se debe considerar una reducción de la dosis del 50%. Sin embargo, debido a la variabilidad interindividual en el aclaramiento, individualización de la dosificación puede ser deseable.

Existen datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática grave. Se recomienda precaución, y una reducción de la dosis en más del 50% debe ser considerado. El beneficio potencial debe sopesarse frente a los riesgos en el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática grave.

#### Uso en pacientes con insuficiencia renal:

Aunque es necesario que los pacientes con la tasa de filtración glomerular (TFG) entre 30-70 ml / minuto sin cambio en la dosis, se recomienda precaución. Para los pacientes que requieren hemodiálisis y en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml / min), la dosis debe reducirse en un 50%. Debido a la variabilidad interindividual en el aclaramiento en estos pacientes, individualización de la dosificación puede ser deseable.

Síntomas de abstinencia al interrumpir el tratamiento con venlafaxina:

La interrupción brusca debe ser evitada. Cuando se interrumpe el tratamiento con venlafaxina, la dosis debe ser reducida gradualmente durante un período de por lo menos una o dos semanas con el fin de reducir el riesgo de reacciones de retirada. Si los síntomas intolerables tras una disminución de la dosis o la interrupción del tratamiento, restablecer la dosis prescrita previamente puede ser considerado. Posteriormente, el médico puede continuar disminuyendo la dosis, pero a un ritmo más gradual.

Forma de administración:

Para uso oral.

Se recomienda que los comprimidos de venlafaxina de liberación prolongada tomarse con comida, aproximadamente a la misma hora cada día. Los comprimidos deben tragarse enteros con líquido y no se dividen, aplastados, se mastican o se disuelven.

Los pacientes tratados con comprimidos de venlafaxina de liberación inmediata pueden cambiar a venlafaxina comprimidos de liberación prolongada en una dosis diaria equivalente más cercano. Por ejemplo, comprimidos de venlafaxina de liberación inmediata de 37,5 mg dos veces al día pueden cambiar a venlafaxina comprimidos de liberación prolongada de 75 mg una vez al día. los ajustes de dosis individuales pueden ser necesarios.

El comprimido de liberación prolongada no se deformará durante toda la digestión liberando el ingrediente activo y se elimina intacto en las heces.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración tabletas de liberación prolongada que contienen Venlafaxina 225 mg
- Estudios farmacocinéticos y los perfiles comparativos que soportan la validez de las formulaciones de las cuatro concentraciones del producto.
- Inserto 02.07.2015
- Información para prescribir 2.7.2015

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la

**evaluación de éste producto dado lo voluminoso del expediente, lo que dificulto el estudio para ésta sesión.**

### 3.2. ESTUDIOS FARMACOCINETICOS

#### 3.2.1. EVISTA 60mg TABLETA

Expediente : 226962  
 Radicado : 2015161815  
 Fecha : 03/12/2015  
 Fecha CRC : 26/08/2016  
 Interesado : Aristizábal y abogados S.A.S.

Composición: Clorhidrato de Raloxifeno 60,00000 mg

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película.

Indicaciones: El Raloxifeno está indicado en la prevención y el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas.

Evista está indicado para la reducción del riesgo de cáncer invasivo de mama en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis. Evista está indicado para la reducción del riesgo de cáncer invasivo de mama en mujeres postmenopáusicas con alto riesgo de cáncer de mama.

Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad al medicamento, no administrar durante el embarazo y la lactancia. Pacientes con riesgo de eventos tromboembólicos venosos de cualquier causa. No se debe usar en la pre menopausia. Debe ser suspendido en caso de cualquier enfermedad o condición que lleve a un periodo de inmovilización prolongada. La magnitud del riesgo parece ser similar al riesgo reportado con el uso de terapia de reemplazo hormonal, uso concomitante con terapia de reemplazo hormonal sistémica, disfunción hepática, no es efectivo para disminuir la vasodilatación (bochornos y calores) asociados con la deficiencia de estrógeno.

El grupo técnico de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de los resultados relacionados con los perfiles de disolución comparativos del producto realizado con los fabricantes actualmente aprobados y aquel que desea adicionar.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la adición de fabricante solicitada por cuanto los perfiles de disolución comparativos fueron realizados a un solo pH, no se allegó validación de la metodología analítica, certificado del producto terminado para lotes provenientes de las dos plantas, ni soporte del proceso de transferencia tecnológica.

### 3.2.2. RELSIS

Expediente : 20113399  
 Radicado : 2016111481  
 Fecha : 16/08/2016  
 Interesado : Laboratorios Legrand S.A.  
 Fabricante : Almek Laboratories LTD

Composición: Cada cápsula contiene 0.5mg de Fingolimod

Forma Farmacéutica: Cápsula

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio de Bioequivalencia del Medicamento Relsis® (Cápsulas de liberación prolongada que contienen Fingolimod 0.5mg) comparado con el medicamento de referencia: Gylenya (Cápsulas de liberación prolongada que contienen Fingolimod 0.5mg) fabricado por Novartis.

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

- Aclarar por que presentan diferentes condiciones cromatograficas en las validaciones y la técnica de análisis (diferente columna, fase móvil)
- Aclarar por que presentan diferentes integraciones en los cromatogramas como se evidencia en los folios 2202, 2203, 2254, 2306,2338.
- Allegar los soportes clinicos de la monitorización estrecha a los sujetos luego de la primera administración y a los que interrumpieron en estudio una vez recibieron la dosis, como fue conceptualizado en el Acta No. 14 de 2013, numeral 3.6.4.

- **Justificar los resultados de la tabla 13.12 del AUC 0  $\infty$ ; ya que se observa una gran dispersión entre los datos.(folio 3549) y en los valores de Tmax folio 743**
- **Allegar soportes cromatograficos del estudio en ayuno.**
- **Indicar a que corresponde la señal de 4.8minutos de los cromatogramas allegados desde el folio 1310 a 1339.**
- **Justificar con evidencias la perdida de muestras durante el estudio como se evidencia a partir del folio 1105 y subsiguientes, siendo un numero de muestras sin analizar bastante significativo.**
- **Cual es el tamaño del lote del producto test.**
- **Allegar soportes del control del riesgo asociado al efecto inmunosupresor, en particular la aparicion de infecciones incluyendo leucoencefalopatia multifocal progresiva (LMP).**

### 3.2.3. CAPECITABINA 500 mg

Expediente : 20113698  
 Radicado : 2016114473  
 Fecha : 19/08/2016  
 Interesado : Procaps S.A.  
 Fabricante : Intas Pharmaceuticals LTD.

Composición: Cada tableta contiene 500mg de Capecitabina

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Cáncer de mama. La biterapia con docetaxel está indicada en el tratamiento de cáncer de mama localmente avanzado o metastásico. La terapia previa debería haber incluido una antraciclina. Está indicado, además como monoterapia en el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzada o metastásico resistente a una pauta antineoplásica con un taxano y una antraciclina, o cuando no está indicado proseguir el tratamiento antraciclínico.

Cáncer colorrectal: Está indicado como tratamiento adyuvante en el cáncer de colon. Indicado como tratamiento de primera línea en el cáncer colorrectal metastásico.

**Cáncer gástrico:** Está indicado como tratamiento de primera línea en el cáncer gástrico avanzado.

**Contraindicaciones:** Contraindicada en pacientes alérgicos a la capecitabina o cualquier otro de sus componentes. Está contraindicada en pacientes con antecedentes de reacciones graves o inesperadas a las fluoropirimidinas o alérgicos al fluorouracilo. Al igual que sucede con otras fluoropirimidinas, está contraindicada en los pacientes con deficiencia conocida de dihidropirimidina-deshidrogenasa (DPD). Capecitabina no debe administrarse con la sorivudina o sus análogos químicamente afines, como brivudina. Capecitabina está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave. Las contraindicaciones del docetaxel se aplican también a la biterapia con este medicamento y docetaxel.

**Precauciones y advertencias:**

**Deficiencia de la dihidropirimidina-deshidrogenasa (DPD):** en raras ocasiones, efectos secundarios graves e imprevistos (como estomatitis, diarrea, inflamación de las mucosas, neutropenia y neurotoxicidad) asociados al 5-fluorouracilo se han atribuido a una deficiencia de dihidropirimidina-deshidrogenasa (DPD). Los pacientes con actividad baja o nula de DPD, una enzima que interviene en la degradación del fluorouracilo, tienen riesgo elevado de sufrir reacciones graves, potencialmente mortales causadas por el fluorouracilo. Los pacientes con mutaciones heterocigotas compuestas del locus del gen DPYD que ocasionan la ausencia completa de actividad de la DPD tienen mayor riesgo de sufrir estas reacciones adversas; no se debe tratar tales pacientes con Capecitabina. Ninguna dosis ha demostrado ser segura en pacientes con ausencia completa de la actividad de la DPD. En pacientes con deficiencia parcial de la DPD en los que se considere que los beneficios del tratamiento con Capecitabina superan a los riesgos (teniendo en cuenta la idoneidad de un régimen alternativo de quimioterapia que no contenga una fluoropirimidina), se administrará el tratamiento con la máxima precaución, comenzando con una dosis sustancialmente reducida, vigilancia frecuente del paciente y ajustando la dosis según las reacciones adversas. En pacientes con deficiencia de la DPD no diagnosticada tratados con Capecitabina, pueden producirse reacciones adversas potencialmente mortales que se manifiestan como una sobredosis aguda. El tratamiento se suspenderá inmediatamente si se producen eventos adversos agudos de grado 2-4. La retirada permanente se planteará en función de la evaluación clínica del inicio, la duración y la gravedad de las reacciones observadas.

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

Estudios farmacocinéticos.

Información para prescribir allegada mediante Radicado No. 2016114473

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

1. Allegar fórmula cualicuantitativa del producto evaluado.
2. Indicar cuál es el tamaño del lote industrial de fabricación del producto ya que en el formulario aparece “No aplica”.
3. Allegar soporte que demuestre que los centros donde se realizó el estudio se encontraban certificados/reconocidos por una de las agencias de referencia especificadas en la resolución 1124 de 2016, en el momento de la realización del estudio. Tenga en cuenta que a la fecha India no es un país de referencia para Colombia.
4. Por favor explicar el comportamiento mostrado por el producto test a las 12 horas, en el cual se observa un aumento en los niveles plasmáticos de capecitabina después de haber decrecido (Ver folio 113 y siguientes de la documentación allegada).
5. Adjuntar las tablas de resultados de concentración vs tiempo para los 12 voluntarios en un archivo de Excel en formato magnético y en un archivo sin clave.
6. En un diagrama de flujo indique los cambios que ha sufrido el proceso de fabricación desde que fue hecho el estudio en 2009 hasta la fecha.

### 3.2.4. LUNAST

Expediente : 20089298  
 Radicado : 2016125822  
 Fecha : 08/09/2016  
 Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.  
 Fabricante : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición:

Cada Tableta contiene 20 mg de Lurasidone.  
 Cada Tableta contiene 40 mg de Lurasidone.  
 Cada Tableta contiene 60 mg de Lurasidone.  
 Cada Tableta contiene 80 mg de Lurasidone.  
 Cada Tableta contiene 120 mg de Lurasidone

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Tratamiento en los adultos de episodios depresivos asociados con Trastorno Bipolar I (depresión bipolar), cuando se utiliza solo, con litio o valproato.  
Tratamiento de la esquizofrenia

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a Lurasidone o a cualquier componente de la formulación; coadministración con inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo ketoconazol) e inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina).

Precauciones: Los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia tratados con drogas antipsicóticas están en un mayor riesgo de muerte. El lurasidone no está aprobado para uso en pacientes con psicosis relacionada con demencia.

Los antidepresivos aumentaron el riesgo de pensamientos y conductas suicidas en niños, adolescentes y adultos jóvenes en los estudios a corto plazo. Estos estudios no muestran un aumento en el riesgo de pensamientos y conductas suicidas con el uso de antidepresivos en pacientes mayores de 24 años de edad; se observó una reducción en el riesgo con el uso de antidepresivos en pacientes de 65 años y más.

En los pacientes de todas las edades que inician la terapia antidepresiva, se debe vigilar de cerca por empeoramiento, y/o por la aparición de pensamientos y conductas suicidas. Asesorar a familias y cuidadores sobre la necesidad de una estrecha observación y comunicación con el médico prescriptor.

#### Advertencias:

Aumento de la mortalidad: Pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia. En pacientes ancianos con psicosis, tratados con fármacos antipsicóticos se incrementan el riesgo de muerte. Lurasidone no se debe utilizar en pacientes con psicosis relacionada a demencia.

Los antidepresivos incrementan el riesgo de pensamientos y comportamiento suicidas en niños, adolescentes y adultos jóvenes en estudios a corto plazo. Estos estudios no demuestran que éste se incremente en pacientes por encima de 24 años; hubo una reducción en el riesgo de suicidio con el uso de antidepresores en pacientes de 65 años y más.

En el transcurso de un ensayo controlado de 10 semanas, la tasa de muerte en los pacientes tratados con el fármaco era aproximadamente 4,5% en comparación con 2,6% en el grupo placebo. Aunque fueron variadas las causas de muerte, la mayoría de las muertes parecieron ser de origen cardiovascular por ejemplo, insuficiencia cardíaca, muerte súbita o infecciosa por ejemplo, neumonía. Lurasidone no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia.



**Monitorear:** Desarrollo de discinesias. Asegúrese que la glicemia en ayunas se evalúa antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de forma periódica durante la terapia en pacientes con factores de riesgo para diabetes mellitus por ejemplo, obesidad, antecedentes familiares de diabetes. Controlar regularmente a los pacientes con diagnóstico establecido de diabetes mellitus por si empeora el control de la glicemia. Monitorear frecuentemente durante los primeros de tratamiento el recuento sanguíneo completo en pacientes con antecedentes de recuentos bajos de leucocitos o antecedentes de leucopenia /neutropenia inducida por fármacos. Controlar cuidadosamente los pacientes con neutropenia clínicamente significativa la aparición de fiebre u otros síntomas o signos de infección. Se recomienda la monitorización clínica de peso. Deben controlarse signos de hipotensión ortostática en los pacientes que son vulnerables a la hipotensión.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Bioequivalencia, los cuales se demostraron que LUNAST, lurasidone Synthesis, es bioequivalente frente al producto de referencia LATUDA.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el estudio de la referencia por cuanto:

1. **No está claro porqué se usó la concentración de 80mg aun cuando las guías internacionales recomiendan realizar el estudio in vivo con la de 40mg por razones de seguridad.**
2. **No se adjuntaron los datos de las concentraciones plasmáticas vs tiempo en archivo de Excel, como está establecido en el formato de presentación de estudios farmacocinéticos.**
3. **En el análisis de varianza hay datos para 46 observaciones y deberían ser 48 considerando que son 24 voluntarios y no hay información acerca de la pérdida de sujetos experimentales. Esto mismo se evidencia al verificar los grados de libertad en el análisis de varianza.**
4. **Revisada la base de datos del instituto se encontró que el producto no está en normas farmacológicas por lo cual debe presentar soportes que demuestren la seguridad y eficacia del producto.**
5. **El certificado de producto terminado corresponde a la concentración de 40mg y la empleada en el estudio es de 80mg.**

**6. No se allegó el certificado de producto terminado correspondiente al medicamento de la referencia.**

**7. No se adjuntaron los perfiles de disolución comparativos para as concentraciones de 20mg, 40mg, 60mg y 120mg.**

**8. No se adjuntaron los soportes analíticos correspondientes a la validación de la metodología empleada.**

### **3.2.5. VECETAM®**

Expediente : 20106057  
 Radicado : 2016023029  
 Fecha : 24/02/2016  
 Interesado : Laboratorios Expofarma S. A.  
 Fabricante : Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.

#### Composición:

Cada comprimido recubierto contiene 500mg de Levetiracetam  
 Cada comprimido recubierto contiene 1000mg de Levetiracetam

Forma Farmacéutica: Comprimidos recubiertos

Indicaciones: Levetiracetam está indicado como monoterapia en el tratamiento de la crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes de 16 años de edad con epilepsia recientemente diagnosticada.

Levetiracetam está indicado como terapia complementaria en el tratamiento de:  
 Crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y niños desde los 4 años de edad con epilepsia.

Crisis mioclónica en adultos y adolescentes desde 12 años de edad con epilepsia mioclónica juvenil.

Convulsión tonicoclónica generalizada primaria en adultos y adolescentes desde 12 años de edad con epilepsia generalizada idiopática

#### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al levetiracetam o cualquier otro derivado de la pirrolidona o a cualquiera de los excipientes.  
 Niños menores de 4 años.

#### Embarazo y lactancia:

Se ha demostrado un aumento del riesgo de presentar ideas de autolesión o suicidio.

#### Advertencias especiales y precauciones de uso: Suspensión definitiva:

De acuerdo con la práctica clínica vigente, si levetiracetam debe suspenderse se recomienda que sea retirado gradualmente (p.ej. en adultos y adolescentes que pesen más de 50 kg: decrementos de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas; en niños y adolescentes que pesen menos de 50 kg: el decremento en la dosis no debe exceder de 10 mg/kg dos veces al día cada dos semanas).

#### Deterioro renal o hepático:

La administración de levetiracetam a pacientes con deterioro renal puede requerir de ajuste de dosis. En pacientes con función hepática severamente deteriorada, se recomienda una evaluación de la función renal antes de la selección de la dosis.

#### Depresión y/o ideación suicida:

Se han reportado suicidio, intento de suicidio, ideas y comportamiento suicida en pacientes tratados con agentes antiepilépticos (incluyendo levetiracetam). Un meta-análisis de los ensayos aleatorizados controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos ha mostrado un riesgo ligeramente mayor de pensamientos y comportamiento suicida. El mecanismo de este riesgo es desconocido.

Por lo tanto se deberá vigilar a los pacientes para signos de depresión y/o ideas y comportamiento suicida y se deberá tomar en consideración un tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) que busquen atención médica si emergen signos de depresión y/o ideas o comportamiento suicida.

#### Población pediátrica:

La formulación en comprimidos no está adaptada para su uso en lactantes y niños menores de 6 años de edad. Los datos disponibles en niños no sugieren un impacto sobre el crecimiento y la pubertad. Sin embargo, los efectos a largo plazo sobre el aprendizaje, inteligencia, crecimiento, función endocrina, pubertad y fertilidad en niños siguen siendo desconocidos.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016007573, emitido mediante Acta No. 14 de 2016, numeral 3.2.9., con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

#### Estudio farmacocinético.

Inserto allegado mediante Radicado 2016023029, fecha de la última revisión: 18/02/2016

Información para prescribir allegada mediante Radicado 2016023029, fecha de la última revisión: 18/02/2016.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada en respuesta al requerimiento emitido en el Acta No. 14 de 2016, numeral 3.2.9., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar los perfiles de disolución allegados por cuanto se evidencia que la validación a los 3pHs se realizó posterior al estudio, lo cual afecta la validez de los resultados obtenidos.

### 3.2.6. CARBAMAZEPINA

Expediente : 44969  
 Radicado : 2016005218 / 2016119746  
 Fecha : 30/08/2016  
 Interesado : Laboratorios Laproff S.A.  
 Fabricante : Laboratorios Laproff S.A.

Composición: Cada tableta contiene 200 mg de Carbamazepina

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Anticonvulsivante, enfermedad maniaco depresiva, neuralgia del trigemino.

Contraindicaciones: Insuficiencia renal o hepática, embarazo, a menos que sea absolutamente necesario, lactancia. No debe administrarse concomitantemente con inhibidores de la MAO ni con alcohol. Adminístrese con precaución en pacientes con glaucoma, enfermedad cardiovascular y en pacientes con trastornos sanguíneos.

Puede producir ideas de auto lesiones o suicidio

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016007685, emitido mediante Acta No. 14 de 2016, numeral 3.2.1, con el fin de continuar con la aprobación del estudio de bioequivalencia in vivo de Carbamazepina 200 mg tabletas liberación inmediata.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 14 de 2016, numeral 3.2.1., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el estudio de la referencia.

### 3.2.7. **IMATINIB 100 mg** **IMATINIB 400 mg**

Expediente :20107021  
 Radicado :2016035326 / 2016122972  
 Fecha : 05/09/2016  
 Interesado :Willow Pharma S.A.S.  
 Fabricante :Pharma Science Inc

#### Composición:

- Cada tableta recubierta contiene 119.500mg de Imatinib Mesylate, equivalente a 100mg de Imatinib
- Cada tableta recubierta contiene 478mg de Imatinib Mesylate, equivalente a 400mg de Imatinib

Forma Farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: Para que es utilizado este medicamento:

- El pms-IMATINIB es indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con diagnóstico nuevo de leucemia con cromosoma-positivo y mieloides crónico (CML) de Philadelphia en fase crónica.
- El pms-IMATINIB está también indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia con mieloides crónico (CML) en crisis blástica, fase acelerada o en fase crónica (después de fallar con la terapia con Interferon-alpha).

La leucemia con mieloides crónico con cromosoma de Philadelphia positivo (Ph-positivo CML) es un cáncer de la sangre que hace que el cuerpo produzca demasiados glóbulos blancos (llamados células mieloides).

- El pms-IMATINIB está también indicado para uso como un simple agente para la inducción de terapia de fase en pacientes adultos con reciente diagnóstico del cromosoma positivo de Philadelphia con leucemia linfoblástica aguda (Ph+ALL)
- El pms-IMATINIB es también indicado para el tratamiento de pacientes adultos con reincidencia o recaída del Ph+ALL como agente simple.

La leucemia aguda linfoblástica (ALL) es un cáncer de la sangre que hace que el cuerpo produzca cantidades anormales de glóbulos blancos (llamados "linfoblastos")

- El pms-IMATINIB es también indicado para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas (MDS/MPD) asociados con plaquetas derivadas del factor receptor de los re-arreglos del gen de crecimiento (PDGFR).

Las enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas (MDS/MPD) son un grupo de enfermedades de la sangre que producen cantidades anormales de glóbulos sanguíneos.

- El pms-IMATINIB es también indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mastocitosis sistémica de sub-tipos agresivos (ASM y SM-AHND1) sin la mutación del D816V c-Kit. Si el estatus de mutación del c-Kit en los pacientes con ASM o SM-AHNMD1 no se conoce o no está disponible, el tratamiento con pms-IMATINIB debe ser considerado si no hay respuesta satisfactoria a otras terapias.

1 ASM: Mastocitosis sistémica agresiva; SM-AHNMD: La mastocitosis sistémica con un asociado clonal hematológico sin desorden mastocelular.

Subtipos agresivos de mastocitosis sistémica (ASM) es un cáncer el cual hace que el cuerpo produzca demasiados glóbulos sanguíneos (llamados mastocitos)

- El pms-IMATINIB está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con síndrome hipereosinofílico avanzado (HES) y/o leucemia eosinofílica crónica (CEL) con re-arreglo del FIP1L1-PDGFR $\alpha$ .

El síndrome hipereosinofílico (HES) y la leucemia eosinofílica crónica (CEL) son enfermedades de la sangre que hacen que el cuerpo produzca gran cantidad de glóbulos sanguíneos (llamados “eosinófilos”)

- El pms-IMATINIB también es indicado para tratamiento de pacientes adultos con dermatofibrosarcoma protuberans metastásico (DFSP), de carácter resecable y recurrente.

DFSP es un cáncer del tejido debajo de la piel en el cual algunas células comienzan a crecer sin control

Contraindicaciones: pms-IMATINIB (imatinib mesylate) is contraindicated in patients with hypersensitivity to imatinib or to any other component of pms-IMATINIB.

Advertencias:

IMATINIB debe ser únicamente prescrita por un doctor que tenga experiencia en el uso de medicamentos anticancerígenos. Efectos serios y/o secundarios pueden ocurrir con el pms-IMATINIB incluyendo:

- Severa insuficiencia cardíaca y disminución de la cantidad de sangre bombeada al corazón,
- La rabiomiolisis ha sido raramente observada
- Sangrado grave
- Retención de agua

- Insuficiencia renal (en algunos casos, fatal)
- Perforación gastrointestinal (orificio a través de la pared del estómago, o del intestino delgado o intestino grueso).

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016009112 emitido mediante Acta No. 15 de 2016, numeral 3.2.19 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

Estudios de biodisponibilidad - Estudios farmacocinéticos-  
Inserto versión 1

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 15 de 2016, numeral 3.2.19., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el estudio de la referencia por cuanto el medicamento debe ser administrado con las comidas y únicamente se allegó el estudio en ayuno. Adicionalmente no se allegaron soportes que justifiquen la eliminación del voluntario 9 del análisis farmacocinético.

### 3.2.8. DICLOFENACO GEL 1.0%

Expediente : 20114121  
Radicado : 2016119540  
Fecha : 29/08/2016  
Interesado : Bio Esteril S.A.S.  
Fabricante : Coaspharma S.A.S.

Composición: Cada 100g de gel contiene 1g de Diclofenaco sódico

Forma farmacéutica: Gel

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación la aprobación del estudio in vitro para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la solicitud de la referencia por cuanto la metodología empleada no permite establecer bioequivalencia frente a un producto de referencia. Sin embargo, dado que la Resolución 1124 de 2016 no contempla la exigencia de estudios de

bioequivalencia para AINES tópicos el interesado puede continuar con la solicitud del registro sanitario.

### 3.2.9. KAPTIN® 300

Expediente : 19915484  
 Radicado : 2016126260  
 Fecha : 09/09/2016  
 Interesado : Laboratorios Legrand S.A.  
 Fabricante : Laboratorios Legrand S.A

Composición: Cada cápsula dura contiene 300mg de Gabapentina

Forma farmacéutica: Cápsula dura

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio de Bioequivalencia del Medicamento Kaptin 300 cápsulas duras, comparadas con el medicamento de Referencia Neurontin 300 mg.

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

1. Indicar cuál es el tamaño del lote de fabricación industrial y del lote utilizado para hacer el estudio de bioequivalencia.
2. Allegar los certificados de producto terminado para el medicamento de la referencia y para el medicamento en evaluación, donde se incluya la prueba de potencia.
3. En un diagrama de flujo indique los cambios que ha sufrido el proceso de fabricación desde que fue hecho el estudio en 2002 hasta la fecha.
4. Indicar cómo se calculó el tamaño de muestra y adjuntar los resultados de la potencia estadística encontrada.
5. Aclarar cómo se asegura que los voluntarios estén en ayunas si fueron citados el mismo día del estudio.
6. Aclarar cuál fue el periodo de lavado empleado en el estudio y adjuntar los resultados correspondientes a los intervalos de confianza para AUC o-t y cmáx.
7. Allegar las curvas de concentración plasmática vs tiempo para los 12 voluntarios empleados junto con el 20% de los cromatogramas obtenidos.
8. Adjuntar los resultados del AUC de 0 a infinito y cómo se calculó el porcentaje de extrapolación con respecto a AUC de 0 a t.



9. Adjuntar las tablas de resultados de concentración vs tiempo para los 12 voluntarios en un archivo de Excel en formato magnético y en un archivo sin clave.
10. Allegar los resultados de la prueba de liberación abrupta “dose dumping”.
11. Allegar la validación de la metodología analítica completa incluyendo 20% de los soportes cromatográficos correspondientes.

### 3.2.10. RASAGILINA 1 mg COMPRIMIDOS

Expediente : 20105830  
 Radicado : 2016020336 / 2016120438  
 Fecha : 31/08/2016  
 Interesado : Galenicum Health Colombia S.A.S.  
 Fabricante : J. Uriach y compañía S. A

Composición: Cada comprimido contiene 1mg de Rasagilina

Forma farmacéutica: Comprimidos

Indicaciones: Rasagilina está indicado en el tratamiento de la enfermedad idiopática de Parkinson (PD) en monoterapia (sin levodopa) o en terapia coadyuvante (con levodopa) en pacientes al final de las fluctuaciones de la dosis

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Tratamiento concomitante con otros inhibidores de la monoamino-oxidasa (MAO) (incluyendo medicamentos y productos naturales sin prescripción, ej. Hierba de San Juan) o petidina.

Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de la administración de rasagilina y el inicio del tratamiento con inhibidores de la MAO o petidina. Rasagilina está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Advertencias: Deben transcurrir al menos cinco semanas entre la interrupción de la administración de fluoxetina y el inicio del tratamiento con rasagilina. Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de la administración de rasagilina y el inicio del tratamiento con fluoxetina o fluvoxamina. En pacientes tratados con agonistas de la dopamina o con tratamientos dopaminérgicos se pueden producir trastornos del control de los impulsos (TCI). Se han recibido también comunicaciones similares de TCI con rasagilina después de la comercialización. Se debe controlar regularmente la aparición de trastornos del control de los impulsos en los pacientes. Se debe informar a los pacientes y a sus cuidadores de los síntomas conductuales de los trastornos del control de los impulsos que se observaron en pacientes tratados con rasagilina, entre ellos casos de compulsión, pensamientos obsesivos, ludomanía, aumento de la libido,

hipersexualidad, comportamiento impulsivo y gastos o compras compulsivos. Como la rasagilina potencia los efectos de la levodopa, los efectos adversos de la levodopa pueden verse incrementados y se puede exacerbar una discinesia preexistente. La reducción de la dosis de levodopa puede mejorar este efecto adverso. Se han notificado efectos hipotensores cuando se toma rasagilina de forma concomitante con levodopa. Los pacientes con enfermedad de Parkinson son especialmente vulnerables a los efectos adversos de la hipotensión debido a los problemas de marcha existentes. No se recomienda el empleo concomitante de rasagilina y dextrometorfano o simpaticomiméticos, como los que se encuentran en los descongestionantes nasales y orales o los medicamentos anticatarrales que contienen efedrina o pseudoefedrina. Durante el programa de desarrollo clínico, la aparición de casos de melanoma dio lugar a la consideración de una posible asociación con rasagilina. Los datos recogidos indican que la enfermedad de Parkinson, y no un fármaco en particular, está asociada con un riesgo elevado de cáncer de piel (no exclusivamente melanoma). Cualquier lesión cutánea sospechosa debería ser evaluada por un especialista. Debe tenerse una precaución especial al iniciar el tratamiento con rasagilina en pacientes con insuficiencia hepática leve. El uso de rasagilina debe evitarse en pacientes con insuficiencia hepática moderada. En caso de que los pacientes progresen de insuficiencia hepática leve a moderada, la rasagilina debe interrumpirse.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016007572, emitido mediante Acta No. 14 de 2016, numeral 3.2.7, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los estudios clínicos, para solicitud de registro sanitario para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 14 de 2016, numeral 3.2.7., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar el estudio de bioequivalencia para el producto Rasagilina 1 mg comprimidos cuyo fabricante es J. Uriach y Compañía S.A. de España, frente al medicamento de referencia Azilect 1 mg comprimidos de Teva Pharmaceuticals Europe BV.

### 3.2.11. BETAMETILDIGOXINA

Expediente : 20114875  
 Radicado : 2016129083  
 Fecha : 14/09/2016  
 Interesado : Laboratorios Ecar S.A.  
 Fabricante : Laboratorios Ecar S.A.

Composición: Cada tableta contiene 0.105mg de Betametildigoxina

Forma farmacéutica: Tableta

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los perfiles de disolución, ensayo clínico de bioequivalencia, para el producto de la referencia.

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

1. Indicar si los 8 voluntarios que se retiraron aleatoriamente tomaron la medicación, de ser así allegar los resultados con los datos de todos los voluntarios incluidos en el estudio.
2. Allegar los análisis farmacocinéticos incluyendo los datos de outliers o datos extremos, ya que no hay justificación válida para su retiro.
3. En el folio 10 del pdf allegado con el radicado de la referencia, se indica que dos voluntarios abandonaron el estudio, indicar cuáles fueron las causas.
4. Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia para el producto de la referencia.
5. Aclarar cuál de los 3 lotes del medicamento test fue utilizado para la realización del estudio. Recuerde que la diferencia en cuanto a potencia (assay) entre el medicamento test y el medicamento de referencia no debe superar el 5%.
6. Justificar por qué el Cmax no se encuentra dentro del rango de aceptación de bioequivalencia de 90,00 a 111,11%. Lo anterior, en atención a que el principio activo B-metildigoxina se encuentra incluido en el listado de principios activos de estrecho margen terapéutico.
7. Aclarar la razón por la cual se presenta una extrapolación mayor al 70% en el AUC, aún cuando el máximo aceptado es del 20%.
8. Indicar el método de extracción utilizado.
9. Aunque la técnica este pre-validada de fábrica, es necesario allegar los soportes que indiquen que el método está validado en los parámetros de: linealidad, especificidad, límite de detección, límite de cuantificación, precisión y exactitud como se indica en el folio 72 del pdf allegado.

10. Indicar la fórmula cuali-cuantitativa del producto test, indicando la función de cada componente en la fórmula.
11. Aclarar por qué en la carta de aprobación por parte del comité de ética, se indica que el medicamento de referencia es de GlaxoSmithKline, siendo el comparador de referencia de Roche.
12. Allegar formato en Excel con los resultados obtenidos para cada individuo (datos primarios y resultados), incluyendo los datos de los 10 voluntarios eliminados del análisis farmacocinético.
13. Se recuerda que el responsable de la fase estadística debe tener educación formal en esta área.
14. Con relación al inserto se le informa que debe ser adjuntado en la solicitud de registro sanitario y no será evaluado en esta instancia.

### 3.2.12. PREGABALINA 75 mg PREGABALINA 150 mg

Expediente : 20115052  
 Radicado : 2016130963  
 Fecha : 16/09/2016  
 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

Indicaciones: Coadyuvante de convulsiones parciales, con o sin generalización secundaria, en pacientes a partir de los 12 años de edad. Tratamiento del dolor neuropático periférico en adultos. Tratamiento del dolor neuropático central en adultos. Manejo de síndrome de fibromialgia. Manejo del trastorno de ansiedad generalizada (TAG)

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

Precauciones y advertencias:  
 Embarazo (riesgo de teratogenicidad), lactancia y riesgo de suicidio. De acuerdo a la práctica clínica actual, ciertos pacientes diabéticos que ganen peso durante el tratamiento con pregabalina, pueden precisar un ajuste de la medicación hipoglucemiante.

Se han reportado durante la etapa posterior a la comercialización, reacciones de hipersensibilidad incluyendo casos de angioedema. Si se presentan síntomas de angioedema, tales como edema facial, perioral, o de las vías respiratorias superiores debe suspenderse inmediatamente el tratamiento con pregabalina.

El tratamiento con pregabalina se ha asociado a mareos y somnolencia, lo que podría incrementar los casos de lesiones accidentales (caídas) en la población anciana. También ha habido reportes postcomercialización de pérdida de la consciencia, confusión, y alteración de la función mental. Por tanto, se debe aconsejar a los pacientes que tengan precaución hasta que se familiaricen con los efectos potenciales del fármaco. En estudios clínicos controlados, y una mayor proporción de pacientes tratados con pregabalina en comparación con aquellos tratados con placebo, notificó visión borrosa u otros cambios de agudeza visual, también reportados durante el periodo de postcomercialización, evento que en la mayoría de los casos fue transitorio, y se resolvió con el tratamiento continuado. En los estudios clínicos en los que se llevaron a cabo pruebas oftalmológicas, la incidencia de disminución de la agudeza visual y alteración del campo visual fue mayor en pacientes tratados con pregabalina que en aquellos tratados con placebo; la incidencia de cambios fundoscópicos fue mayor en pacientes tratados con placebo. La suspensión del tratamiento con pregabalina puede resolver o mejorar estos síntomas visuales.

No hay datos suficientes que permitan suprimir la medicación antiepiléptica concomitante, tras alcanzar el control de las crisis con pregabalina en el tratamiento combinado, para lograr la monoterapia con pregabalina. Durante el tratamiento con pregabalina, o al poco tiempo de interrumpir el tratamiento, pueden aparecer convulsiones, incluyendo estatus epiléptico y convulsiones de tipo gran mal.

En algunos pacientes se han observado síntomas de retirada tras la interrupción del tratamiento con pregabalina tanto a corto como a largo plazo. Se han mencionado los siguientes eventos: insomnio, dolor de cabeza, náuseas, ansiedad, diarrea, síndrome gripal, nerviosismo, depresión, dolor, convulsiones, sudoración y mareos. Se debe informar al paciente sobre esto al inicio del tratamiento.

Con respecto a la interrupción del tratamiento de pregabalina a largo plazo no hay datos sobre la incidencia y gravedad de los síntomas de retirada en relación a la duración del tratamiento y a la dosis de pregabalina.

Se han notificado casos de insuficiencia renal que revirtieron con la interrupción del tratamiento con pregabalina. A pesar de que los efectos de la discontinuación en la reversibilidad de la insuficiencia renal no se han estudiado sistemáticamente, se reportó mejoría en el funcionamiento renal tras discontinuación o reducción de dosis de pregabalina.

En algunos pacientes tratados con pregabalina se han recibido reportes posteriores a la comercialización de insuficiencia cardíaca congestiva.

Estas reacciones se observan sobre todo en pacientes mayores de 65 años, con función cardiovascular comprometida y tratados con pregabalina en la indicación de tratamiento del dolor neuropático. La pregabalina debe ser usada con cautela en este grupo de pacientes. Estas reacciones pueden revertir tras la suspensión del tratamiento.

En el tratamiento del dolor neuropático central debido a lesión de la médula espinal se incrementó la incidencia de eventos adversos en general, eventos adversos a nivel del SNC y especialmente somnolencia. Esto puede atribuirse a un efecto aditivo debido a la medicación concomitante (ej. Agentes antiespasmódicos) necesaria para esta patología. Este hecho debe tenerse en cuenta cuando se prescriba pregabalina en estos casos.

Resultados de un estudio sugieren un aumento del riesgo de ideas o comportamientos suicidas en pacientes tratados con drogas antiepilépticas (DAEs). Se realizó una evaluación de 199 estudios clínicos controlados para evaluar la incidencia de comportamiento e ideación suicida en pacientes en tratamiento con DAEs (11 diferentes drogas antiepilépticas). Estos estudios evaluaron la eficacia de diferentes drogas antiepilépticas en tratamiento de epilepsia y alteraciones psiquiátricas (trastorno bipolar, depresión y ansiedad) y otras condiciones. Los pacientes randomizados a alguna de las drogas antiepilépticas tuvieron casi el doble del riesgo de tener ideación o comportamiento suicida comparados con los pacientes randomizados al grupo placebo (riesgo relativo ajustado 1.8, 95% IC: 1.2, 2.7). El número de casos de suicidio dentro de estos estudios es muy pequeño para permitir estimar cualquier conclusión sobre el efecto de las DAEs sobre el suicidio consumado. Las indicaciones para las cuales se prescriben DAEs comprenden patologías que en sí mismas se asocian a un riesgo creciente de morbilidad y mortalidad, de ideas y de comportamiento suicida. Se han reportado casos de ideas de autolesión.

Los pacientes, sus cuidadores y las familias deben ser informados del potencial aumento de riesgo de tener ideas y comportamientos suicidas y se debe aconsejar sobre la necesidad de estar alerta ante la aparición o el empeoramiento de los síntomas de depresión, cualquier cambio inusual en humor o comportamiento, o la aparición de ideas y comportamientos suicidas.

Durante el período posterior a la comercialización se han notificado casos relacionados con la disminución de la funcionalidad del tracto gastrointestinal inferior (ej. obstrucción intestinal, íleo paralítico, estreñimiento) al administrarse pregabalina conjuntamente con medicamentos con potencial para producir estreñimiento, como los analgésicos opioides.

En caso de que se vayan a administrar en combinación pregabalina y opioides, debe considerarse la utilización de medidas para evitar el estreñimiento (especialmente en mujeres y pacientes de edad avanzada).

Se han notificado casos de abuso. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de abuso de drogas, y los pacientes han de ser monitoreados para detectar síntomas de abuso con pregabalina.

Se han notificado casos de encefalopatía, mayoritariamente en pacientes con enfermedades subyacentes que podrían haber provocado la encefalopatía.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios clínicos y perfiles de disolución para el producto de la referencia.

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

- **Allegar la fórmula cuali-cuantitativa del producto en estudio, indicando la función de cada ingrediente en la formulación.**
- **Allegar los resultados experimentales de la prueba de solubilidad. Se aclara que los datos de permeabilidad pueden ser de literatura, sin embargo, los datos de solubilidad deben realizarse con fármaco en estudio.**
- **Allegar los soportes de literatura correspondientes a los datos permeabilidad reportados en el estudio.**
- **Indicar el pH del medio de disolución ácido utilizado en el estudio.**
- **Justificar por qué no se calculó la disolución a los 15 minutos, en atención a que para el cálculo de  $f_2$  se debe considerar máximo un punto de tiempo después de que se ha alcanzado el 85%, de acuerdo con lo establecido en la Resolución 1124 de 2016. En la información allegada se observa que se calculó  $f_2$  con los resultados de todos los tiempos evaluados, es decir que no se da cumplimiento con lo señalado en la norma.**
- **Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia tanto para el producto de referencia como para el test. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos es de 5%. Adicionalmente, aclarar los números de lote de los medicamentos utilizados en el estudio (referencia y test).**
- **Adjuntar la validación de la metodología analítica a los 3 pHs, con los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema. Se recuerda que la validación debe ser realizada previo a la realización de los perfiles de disolución comparativos.**

- **Allegar los cromatogramas del estudio in vitro.**
- **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. En este caso, para la fase analítica.**

### 3.2.13. VIORREVER

Expediente : 20106128  
 Radicado : 2016024062 / 2016110577  
 Fecha : 12/08/2016  
 Interesado : Laboratorios Expofarma S. A.  
 Fabricante : Laboratorios Richmond S.A.C.I.F

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 600mg de Efavirenz

Forma Farmaceutica: Comprimidos recubiertos

Indicaciones: Tratamiento combinado antiviral de adultos, adolescentes y niños infectados con el VIH-1.

Contraindicaciones: Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa a cualquiera de sus componentes. No deberá ser administrado concomitantemente con terfenadina, astemizol, cisaprida, midazolam, triazolam, pimozida o bepridil porque la competencia por la CYP3A4 del efavirenz podría resultar en inhibición del metabolismo de estos fármacos, y crear el potencial de eventos adversos serios y/o amenazantes para la vida (ej. Arritmias cardiacas, sedación prolongada o depresión respiratoria). No debe ser administrado concomitantemente con voriconazol, porque el efavirenz disminuye significativamente la concentración plasmática del voriconazol mientras que el voriconazol también incrementa significativamente la concentración plasmática del efavirenz. No debe ser utilizado como único agente para tratar el VIH o agredado como un único agente a un régimen que esté fallando.

La terapia deberá ser siempre iniciada en combinación con uno o más agentes antirretrovirales a los cuales el paciente no ha sido expuesto previamente. La elección de nuevos agentes antirretrovirales para ser usados en combinación con efavirenz deberá tomar en potencial para resistencia cruzada viral. Virus resistentes emergen rápidamente cuando Efavirenz es administrado como monoterapia. Debe evitarse el embarazo en mujeres que usan Efavirenz.



Efavirenz 600 mg debe ser tomado con otros medicamentos que actúan contra el virus de VIH. Si el tratamiento con Efavirenz 600 mg es iniciado porque su tratamiento actual no ha impedido la multiplicación del virus, otro medicamento que usted no ha tomado anteriormente debe ser iniciado al mismo tiempo. Usted puede seguir transmitiendo el VIH cuando esté tomando este medicamento, por lo que es importante tomar precauciones para evitar infectar a otras personas, ya sea por contacto sexual o transferencia de sangre. Este medicamento no constituye una cura para la infección de VIH, y usted podrá seguir desarrollando infecciones u otras enfermedades asociadas con la enfermedad de VIH.

- Si tiene un historial de enfermedad mental, incluyendo depresión o adicción a sustancias tóxicas o alcohol.
- Si tiene un historial de convulsiones (crisis o ataques epilépticos).
- Si usted tiene un historial de enfermedad hepática, incluyendo la hepatitis crónica activa.
- Signos de mareo, dificultad para dormir, somnolencia, dificultad para concentrarse o sueños anormales.
- Cualquier signo de rash cutáneo.
- Cualquier signo de inflamación o infección.
- Cambios en la grasa corporal.
- Problemas con los huesos.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016007698, emitido mediante Acta No. 14 de 2016, numeral 3.2.10., con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Estudio farmacocinético.
- Inseto allegado mediante Radicado No. 2016024062, con fecha de la última revisión: 23/02/2016.
- Información para prescribir allegada mediante Radicado No. 2016024062, con fecha de la última revisión: 23/02/2016.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 14 de 2016, numeral 3.2.10., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar el estudio de bioequivalencia para el producto Virorrever (Efavirenz 600 mg comprimidos recubiertos) de Laboratorios Richmond S.A.C.I.F de Argentina, frente al medicamento de referencia Stocrin (Efavirenz 600 mg comprimidos) de Bristol – Myers Squibb Pharma Company.

**Adicionalmente, la Sala considera que el inserto y la información para precibir se deben presentar junto con la solicitud de Registro Sanitario.**

### 3.2.14. GLUICON TABLETAS 5 mg

Expediente : 19913336  
 Radicado : 2015123217  
 Fecha : 2016/08/04  
 Interesado : Bluepharma Colombia S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 5 mg de glibenclamida.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Hipoglicemiante.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Disfunción hepática, renal o tiroidea severas. No debe ser usada en pacientes diabéticos insulino dependientes. Embarazo. No debe ingerirse bebidas alcohólicas.

El Grupo de Medicamento y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora de estudiar y aprobar los perfiles de disolución en cumplimiento, conforme a los conceptos de las actas 20/1998 (2.5.1), 41/2003 (2.5.5), 01/2004 (2.3.26), 57 de 2009 (2.11.14).

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

### 3.2.15. TAMOXIFEN TECNIMEDE S.A.

Expediente : 20103375  
 Radicado : 2015166218 / 2016101686  
 Fecha : 28/07/2016  
 Interesado : Altadis Farmacéutica S.A.S  
 Fabricante : West Pharma – Produções de Especialidades Farmacêuticas, S.A

Composición: Cada tableta contiene 30.34 mg de Tamoxifeno citrato

Forma farmacéutica: Tabletas

#### Indicaciones:

El Tamoxifeno citrato es un antiestrógeno utilizado en el tratamiento paliativo de cáncer de mama avanzado, y como un coadyudante terapéutico después de una mastectomía. También es utilizado en el tratamiento de infertilidad ovulatoria ya que también puede actuar a nivel de hipófisis-hipotálamo, incrementando la secreción de gonadotropinas.

#### Contraindicaciones:

Al igual que con otros estrógenos, existen evidencias de un riesgo incrementado de eventos tromboembólicos, incluyendo una trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) durante el tratamiento con tamoxifen. Si además se utilizan otros fármacos quimioterápicos, el riesgo puede aumentar. Por lo tanto, el tamoxifen está contraindicado en mujeres que requieran un tratamiento anticoagulante a base de warfarina o en mujeres con historia de trombosis o embolia pulmonar.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016006529, emitido en el Acta No 10 de 2016, numeral 3.2.6, con el fin de continuar con el proceso de aprobación del Estudio de Bioequivalencia para Tamoxifeno Tabletas 20 mg.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No 10 de 2016, numeral 3.2.6,, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Arpedex tabletas de 20mg frente al medicamento de la referencia Nolvadex. El fabricante del producto en evaluación es West Pharma – Produções de Especialidades Farmacêuticas, S.A. Rua João de Deus, n.º 11 Venda Nova 2700 – 486 Amadora Portugal

### 3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

#### A) PRODUCTOS BIOLÓGICOS

##### 3.3.1. HUMIRA®

Expediente : 19939766  
 Radicado : 2016118340  
 Fecha : 26/08/2016  
 Interesado : AbbVie S.A.S.

Composición: Cada vial contiene 40mg de Adalimumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Adultos:

Indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más agentes antirreumáticos modificadores de enfermedad (ARME). Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato y otros agentes ARME.

Artritis psoriática y artritis temprana.

Espondilitis anquilosante.

Espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de ea). Humira está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa, no radiográfica, quienes tienen respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir aines

Tratamiento de la psoriasis en placa crónica moderada a severa.

Inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física en pacientes con artritis psoriática.

En pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab. Humira® ha demostrado curación de la mucosa y cierre de la fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa ileocolónica. Humira® induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con la enfermedad de Crohn moderada a severa, Humira reduce el riesgo de re-hospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de Crohn.

Humira® está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-mp) o azatioprina (aza), o quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias.

Pediatría:

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Humira® está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (pjia, por sus siglas en inglés) activa, de moderada a severa, en pacientes de

2 años de edad y mayores. Humira® puede usarse solo o en combinación con metotrexato.

Humira® está indicado para reducir los signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos, de 6 años de edad y mayores, con enfermedad de crohn activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

**Artritis relacionada con entesitis:**

Humira® está indicado para el tratamiento de artritis relacionada con entesitis, en pacientes de 6 años de edad y mayores, que han tenido una respuesta inadecuada, o que son intolerantes a la terapia convencional.

**Psoriasis en placa en pediatría**

Humira está indicado para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa crónica y severa, en niños y adolescentes a partir de los 4 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o que son candidatos inapropiados para terapia tópica o fototerapia.

**En adultos:**

**Hidradenitis supurativa:** humira está indicado para el tratamiento de hidradenitis supurativa activa de moderada a severa (acné inverso) en pacientes adultos con respuesta inadecuada a la terapia sistémica convencional de la HS.

**Contraindicaciones:**

**Advertencias y precauciones:** Riesgo de infección por legionella y listeria -adicionales información para pacientes -los bloqueadores tnfa puede disminuir la capacidad del sistema inmunológico para combatir infecciones. -los pacientes deben informar a su médico si está siendo tratado por una infección o si tienen infecciones que reaparecen.- los pacientes deben leer la guía del medicamento que acompaña a su receta para un bloqueador de tnfa. -los pacientes deben comunicarse con su profesional de la salud si tienen preguntas o inquietudes acerca de los bloqueadores de tnfa. · adicionales de información para profesionales de la salud -los pacientes tratados con bloqueadores de tnfa están en mayor riesgo de desarrollar infecciones graves que pueden afectar múltiples órganos produciendo así una hospitalización o incluso la muerte. - el riesgo de infección con los patógenos bacterianos legionella y listeria se debe añadir a las advertencias para toda la clase de los bloqueadores del tnf. -los riesgos y los beneficios de los bloqueadores tnf se deben considerar antes de iniciar el tratamiento en pacientes con infección crónica o recurrente y en pacientes con condiciones subyacentes que puedan predisponer a la infección. -pacientes mayores de 65 años de edad y los pacientes que toman inmunosupresores concomitantes pueden estar en mayor riesgo de infección. -antes de

iniciar los bloqueadores de tnfa y periódicamente durante el tratamiento, los pacientes deben ser evaluados para la tuberculosis activa y prueba de la infección latente. -los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de las infecciones graves mientras está tomando bloqueadores tnfa. -la terapia empírica anti fúngica debe ser considerada en pacientes con riesgo de infecciones fúngicas invasivas que desarrollan una enfermedad sistémica grave. -los profesionales sanitarios deben animar a los pacientes a leer la guía del medicamento que acompaña a su receta para un bloqueador de tnf.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de precauciones y advertencias.
- Inserto versión CCDS 03320716 + Uveítis; Julio/2016
- Información para prescribir versión CCDS 03320716 + Uveítis; Julio/2016

Nueva dosificación:

La dosis recomendada de Humira para pacientes adultos con uveítis es una dosis inicial de 80 mg, seguido por 40 mg, administrados en semanas alternas, comenzando una semana después de la dosis inicial. Humira puede ser usado solo o en combinación con corticosteroides, los cuales pueden disminuirse gradualmente hasta retirarlos, de acuerdo a la práctica clínica, de la misma forma que otros agentes inmunomoduladores no biológicos.

Nueva indicación:

Humira está indicado para el tratamiento de uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveítis en pacientes adultos.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones: Riesgo de infección por legionella y listeria -adicionales información para pacientes -los bloqueadores TNFA puede disminuir la capacidad del sistema inmunológico para combatir infecciones. -los pacientes deben informar a su médico si está siendo tratado por una infección o si tienen infecciones que reaparecen.- los pacientes deben leer la guía del medicamento que acompaña a su receta para un bloqueador de TNFA. -los pacientes deben comunicarse con su profesional de la salud si tienen preguntas o inquietudes acerca de los bloqueadores de TNFA. - adicionales de información para profesionales de la salud -los pacientes tratados con bloqueadores de TNFA están en mayor riesgo de desarrollar infecciones graves que pueden afectar múltiples órganos produciendo así una hospitalización o incluso la muerte. - el riesgo de

infección con los patógenos bacterianos legionella y listeria se debe añadir a las advertencias para toda la clase de los bloqueadores del TNF. -los riesgos y los beneficios de los bloqueadores TNF se deben considerar antes de iniciar el tratamiento en pacientes con infección crónica o recurrente y en pacientes con condiciones subyacentes que puedan predisponer a la infección. -pacientes mayores de 65 años de edad y los pacientes que toman inmunosupresores concomitantes pueden estar en mayor riesgo de infección. -antes de iniciar los bloqueadores de TNFA y periódicamente durante el tratamiento, los pacientes deben ser evaluados para la tuberculosis activa y prueba de la infección latente. -los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de las infecciones graves mientras está tomando bloqueadores TNFA. -la terapia empírica anti fúngica debe ser considerada en pacientes con riesgo de infecciones fúngicas invasivas que desarrollan una enfermedad sistémica grave. -los profesionales sanitarios deben animar a los pacientes a leer la guía del medicamento que acompaña a su receta para un bloqueador de TNF.

### Episodios Neurológicos

Los antagonistas del FNT, incluyendo Humira, se han asociado en casos raros con la nueva aparición o exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluyendo la esclerosis múltiple, neuritis óptica y la enfermedad desmielinizante periférica, incluyendo el síndrome de Guillain Barré. Los médicos deben tener precaución en considerar el uso de Humira en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, preexistentes o de reciente aparición; la discontinuación de Humira debe ser considerada si alguno de estos trastornos se desarrolla.

Hay una asociación conocida entre uveítis intermedia y trastornos centrales desmielinizantes. Una evaluación neurológica deber ser llevada a cabo en pacientes con uveítis intermedia no infecciosa antes de la iniciación de la terapia con Humira para evaluar trastornos centrales desmielinizantes pre existentes.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que, si bien la información aportada sugiere que el producto de la referencia podría ser útil en pacientes adultos con uveítis no infecciosa refractaria (intermedia, posterior y panuveítis) a corticoides se requieren estudios a mas largo plazo para establecer el balance de efectividad y seguridad, dados los potenciales eventos adversos serios del producto.

## B) PRODUCTOS DE SÍNTESIS

### 3.3.2. ILEVRO® 0.3% SUSPENSIÓN OFTÁLMICA

Expediente : 20068507  
 Radicado : 2016103238  
 Fecha : 29/07/2016  
 Interesado : Laboratorios Alcon de Colombia S.A

Composición: Cada mL contiene 3mg de Nepafenaco

Forma farmacéutica: Suspensión oftálmica

Indicaciones: Indicado para el tratamiento del dolor y la inflamación asociados a la cirugía de cataratas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes de la fórmula o a otros aines.

Advertencias y precauciones: aumento del tiempo de sangrado: con algunos fármacos antiinflamatorios no esteroides, incluido ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 %, existe el potencial de aumento del tiempo de sangrado debido a interferencia con la agregación trombocítica. Ha habido informes que indican que los fármacos antiinflamatorios no esteroides aplicados en los ojos pueden causar un aumento del sangrado de los tejidos oculares (incluido hipema) junto con la cirugía ocular. Se recomienda usar ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 % con precaución en pacientes con tendencias conocidas al sangrado o que están recibiendo otros medicamentos que puedan prolongar el tiempo de sangrado. Demora de la cicatrización: los fármacos antiinflamatorios no esteroides (Aine) tópicos, incluido ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 %, pueden retardar o demorar la cicatrización. También se sabe que los corticosteroides tópicos retardan o demoran la cicatrización. El uso concomitante de fármacos aine tópicos y corticosteroides tópicos puede aumentar el potencial de problemas de cicatrización. Efectos corneales: el uso de fármacos aine tópicos puede ocasionar queratitis. En algunos pacientes susceptibles, el uso continuado de fármacos aine tópicos puede ocasionar ruptura del epitelio, adelgazamiento corneal, erosión corneal, ulceración corneal o perforación corneal. Estos eventos pueden constituir una amenaza para la vista. Los pacientes con indicios de ruptura del epitelio corneal deben interrumpir inmediatamente el uso de fármacos aine tópicos, incluido ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 %, y se debe hacer un control cuidadoso de la salud de la córnea. La experiencia posterior a la comercialización con fármacos aine tópicos indica que es posible que los pacientes con cirugías oculares complicadas, denervación corneal, defectos del epitelio corneal, diabetes mellitus, enfermedades de la superficie ocular (p. Ej., síndrome de ojo seco), artritis reumatoide o



repetidas cirugías oculares en un período corto tengan un mayor riesgo de eventos adversos corneales que pueden llegar a constituir una amenaza para la vista. Los fármacos aine tópicos deben usarse con precaución en estos pacientes. La experiencia posterior a la comercialización con fármacos aine tópicos también indica que el uso más de 1 día antes de la cirugía o el uso posterior a los 14 días después de la cirugía puede aumentar el riesgo del paciente y la gravedad de los eventos adversos corneales. Uso de lentes de contacto: ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 % no debe administrarse mientras se usan lentes de contacto. Uso en poblaciones específicas: embarazo: efectos teratógenos.

Categoría c para el embarazo: los estudios de reproducción realizados con nepafenaco en conejos y ratas en dosis orales de hasta 10 mg/kg/día no han revelado indicios de teratogenia debida a nepafenaco, pese a la inducción de toxicidad materna. En esta dosis, la exposición a nepafenaco y amfenaco en el plasma de los animales fue, en el caso de las ratas, de aproximadamente 70 y 630 veces la exposición en el plasma de los seres humanos en la dosis oftálmica tópica humana recomendada, y en el caso de los conejos, de 20 y 180 veces la exposición en el plasma de los seres humanos, respectivamente. En las ratas, las dosis tóxicas a nivel materno = 10 mg/kg se asociaron a distocia, aumento de las pérdidas posteriores a la implantación, menor peso y crecimiento fetal y menor supervivencia fetal. Se ha demostrado que nepafenaco atraviesa la barrera placentaria en las ratas. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción realizados con animales no siempre predicen la respuesta humana, ilevro™ (Suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 % debe usarse durante el embarazo únicamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. Efectos no teratógenos. Debido a los efectos conocidos de los fármacos inhibidores de la biosíntesis de las prostaglandinas en el sistema cardiovascular fetal (cierre del conducto arterial), se debe evitar el uso de ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 % durante las últimas etapas del embarazo. Madres en período de lactancia: nepafenaco se excreta en la leche de ratas en período de lactancia. Se desconoce si este fármaco se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana, se debe proceder con precaución cuando se administre ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 % a una mujer en período de lactancia. Uso pediátrico: no se han establecido la seguridad y eficacia de ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 % en pacientes pediátricos menores de 10 años. Uso geriátrico: no se han observado diferencias generales de seguridad y eficacia entre los pacientes ancianos y más jóvenes.

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

Nuevas indicaciones:

Prevención y tratamiento del dolor y de la inflamación asociados a cirugía de catarata.  
Manejo del dolor e inflamación asociado con cirugía de catarata.

Reducción del riesgo del edema macular postoperatorio asociado a la cirugía de catarata en pacientes diabéticos.

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

### 3.3.3. JARDIANCE 10mg JARDIANCE 25mg

Expediente : 20073367 / 20061998  
Radicado : 2015169750 / 2016098153  
Fecha : 21/07/2016  
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene 10 mg de empagliflozina.  
Cada comprimido recubierto contiene 25 mg de empagliflozina.

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos

Indicaciones: Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina. - para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada con otros medicamentos hipoglicemiantes, incluyendo insulina, cuando éstos junto con la dieta y el ejercicio no proveen adecuado control de glicemia

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a empagliflozina o a cualquiera de los componentes del medicamento. Insuficiencia renal grave, menores de 18 años.

Precauciones: jardiance® no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1 o en el tratamiento de la cetoacidosis diabética. Los pacientes mayores de 75 años tienen un mayor riesgo de depleción de volumen, por lo tanto, jardiance® debe prescribirse con precaución en estos pacientes.

Advertencias:

- este producto contiene 113 mg de lactosa por dosis diaria recomendada. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, por ejemplo galactosemia no deben tomar este medicamento.
- Teniendo en cuenta los problemas de infecciones urinarias que se pueden presentar se recomienda supervisión y monitoreo.
- No se recomienda en pacientes mayores de 75 años por cuanto no hay evidencia suficiente.
- La experiencia en pacientes con falla cardiaca y falla hepática es limitada
- No se recomienda el uso concomitante con pioglitazona por incremento en el riesgo de cáncer de vejiga

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016006146, emitido mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.3.12, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia.

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Inserto versión 20151103 del 03 de Noviembre de 2015
- Información para prescribir versión 20151103 del 03 de Noviembre de 2015.

#### Nuevas indicaciones:

Jardiance® está indicado como tratamiento complementario de un régimen de dieta y ejercicio físico para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2).

#### Prevención de eventos cardiovasculares:

Jardiance® está indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y alto riesgo cardiovascular para reducir el riesgo de:

- Mortalidad por todas las causas al reducir la muerte cardiovascular
- Muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca

#### Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad a empagliflozina o a cualquiera de los excipientes.

En el caso de trastornos hereditarios raros que puedan ser incompatibles con alguno de los excipientes del producto, el uso de este producto está contraindicado.

Insuficiencia renal grave, menores de 18 años.

#### Advertencias y precauciones especiales:

Jardiance® no debe ser utilizado en pacientes con diabetes tipo 1.

#### Cetoacidosis diabética:

Jardiance® no debe utilizarse para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Se han informado casos raros de cetoacidosis diabética (CAD) en pacientes tratados con inhibidores del SGLT-2 (transportador de sodio-glucosa tipo 2), incluida la empagliflozina. En varios de los casos informados, la afección se presentó de manera atípica con un aumento apenas moderado de los valores de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/l (250mg/dl).

Debe considerarse el riesgo de cetoacidosis diabética en caso de síntomas inespecíficos, tales como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad para respirar, confusión, fatiga inusual o somnolencia.

En caso de presentarse estos síntomas, los pacientes deben ser evaluados de inmediato para descartar la presencia de cetoacidosis, independientemente del nivel de glucosa en sangre. Debe considerarse la suspensión o interrupción temporal de Jardiance®, hasta que se aclare la situación.

Los pacientes que pueden presentar mayor riesgo de padecer CAD mientras toman inhibidores del SGLT2 son aquellos que siguen una dieta muy baja en carbohidratos (dado que la combinación puede incrementar más la producción de cuerpos cetónicos), pacientes con deshidratación severa, y pacientes con antecedentes de cetoacidosis o que tienen una baja reserva funcional de las células beta. Jardiance® se debe usar con precaución en estos pacientes. Se debe tener precaución al reducir la dosis de insulina (véase Posología y Administración) en pacientes que requieran insulina.

#### Uso en pacientes con deterioro renal

El uso de Jardiance® no está recomendado en pacientes con un cuadro de TFGe <30ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

#### Monitoreo de la función renal

Debido a su mecanismo de acción, la eficacia de la empagliflozina es dependiente de la función renal. Por lo tanto, se recomienda evaluar la función renal antes de iniciar la terapia con Jardiance® y a intervalos periódicos durante el tratamiento, como mínimo una vez al año.

#### Uso en pacientes con riesgo de depleción del volumen:

Con base en el mecanismo de acción de los inhibidores del SGLT 2, la diuresis osmótica que acompaña a la glucosuria terapéutica puede conducir a un ligero descenso de la presión arterial. Por lo tanto, debe tenerse precaución en los pacientes en los cuales un descenso en la presión arterial inducido por la empagliflozina podría suponer un riesgo, como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes en tratamiento con

antihipertensivos con antecedentes de hipotensión o pacientes de 75 años de edad en adelante.

En el caso de patologías que pueden conducir a una pérdida de líquidos (p. ej., enfermedad gastrointestinal), se recomienda un monitoreo cuidadoso del estado de volumen (p. ej., examen físico, mediciones de presión arterial, pruebas de laboratorio, incluyendo nivel de hematocrito) y de los electrolitos en los pacientes que reciben empagliflozina. Debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento con Jardiance® hasta que se corrija la pérdida de líquidos.

Infecciones de las vías urinarias:

En los estudios combinados doble ciego controlados con placebo de 18 a 24 semanas de duración, la frecuencia general de infecciones de las vías urinarias informadas como un evento adverso fue más alta que la observada con el placebo en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg, y similar a la observada con el placebo en los pacientes tratados con empagliflozina 25 mg. Las infecciones complicadas de las vías urinarias (incluyendo infecciones serias de las vías urinarias, pielonefritis o urosepsis) se produjeron con una frecuencia similar en los pacientes tratados con empagliflozina en comparación con aquellos que recibieron placebo. Sin embargo, debe considerarse la interrupción temporal de Jardiance® en los pacientes con infecciones complicadas de las vías urinarias.

Pacientes de edad avanzada:

Los pacientes de 75 años de edad o más pueden tener un mayor riesgo de tener un cuadro de depleción de volumen; por lo tanto, Jardiance® debe prescribirse con precaución en estos pacientes. La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad en adelante es limitada. No se recomienda el inicio de un tratamiento con Jardiance® en esta población

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

### 3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES

#### A) PRODUCTOS BIOLÓGICOS

##### 3.4.1 TWINRIX SUSPENSION INYECTABLE

Expediente : 216963

Radicado : 2016127820

Fecha : 12/09/2016  
 Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición: antígeno del virus de la Hepatitis A Cepa HM175720 UE/antígeno superficial del virus Hepatitis B aghbs obtenido por tecnología del adn recombinante 20mcg

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Indicado para su utilización en adultos no inmunes, adolescentes y niños a partir de 1 año de edad, que estén en riesgo de infección tanto de hepatitis a como de hepatitis B

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la vacuna o a quienes hayan presentado signos de hipersensibilidad después de una administración anterior o vacunas monovalentes de hepatitis a o hepatitis b, este tipo de vacunas como otras vacunas, se deben posponer la administración del producto en personas que padecen enfermedades febriles, graves y agudas, sin embargo la presencia de una infección de poca importancia, no es una contraindicación, embarazo y lactancia.

Advertencias y precauciones: al igual como ocurre con otras vacunas, debe posponerse la administración de twinrix® en personas que presenten un cuadro grave de enfermedad febril aguda.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta psicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan implementados los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Es posible que el sujeto se encuentre en el periodo de incubación de una infección por hepatitis a o hepatitis b en el momento de la vacunación. Se desconoce si twinrix® previene la aparición de hepatitis a y hepatitis b en tales casos.

La vacuna no prevendrá la infección causada por otros agentes tales como el virus de la hepatitis c y la hepatitis e, ni frente a otros agentes patógenos con capacidad de producir infecciones hepáticas.

No se recomienda el uso de twinrix® para profilaxis posterior a una exposición (p. Ej. Punción accidental).

No se ha estudiado el uso de la vacuna en pacientes con alteraciones inmunológicas. En los pacientes hemodializados y en personas que sufren alteraciones en el sistema inmunológico, es posible que no se obtengan títulos adecuados de anticuerpos anti-vha

y anti-hbs posteriores al ciclo primario de vacunación; por este motivo, es posible que dichos pacientes requieran la administración de dosis adicionales de la vacuna.

Al igual que para cualquier vacuna inyectable, se deberá disponer en todo momento de tratamiento y supervisión médicos apropiados por si ocurriera el caso poco común de una reacción anafiláctica subsiguiente a la administración de la vacuna.

Twinrix® no debe administrarse en ningún caso por vía intravascular.

### Embarazo y lactancia

Embarazo: únicamente deberá usarse twinrix® durante el embarazo cuando sea claramente necesario, y cuando las posibles ventajas sean de mayor peso que los posibles riesgos para el feto.

El efecto de twinrix® en la supervivencia y el desarrollo embrionario, perinatal y posnatal no ha sido evaluado de forma prospectiva en los estudios clínicos.

El efecto de twinrix® en la supervivencia y el desarrollo embrionario, perinatal y posnatal ha sido evaluado en ratas. Dichos estudios con animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos en lo que respecta a la fertilidad, embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo posnatal.

Lactancia: no existen datos adecuados en humanos sobre el uso durante la lactancia ni estudios adecuados de reproducción en animales. Por este motivo, twinrix® debe usarse con precaución en el caso de mujeres lactando.

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

- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto versión GDS08-IPI08 de 10 de Marzo de 2016
- Información para prescribir versión GDS08-IPI08 de 10 de Marzo de 2016

Nuevas reacciones adversas:

Los eventos adversos generales y locales reportados luego de la vacunación primaria con Twinrix™, fueron categorizados por frecuencia.

Las reacciones adversas notificadas se enumeran conforme a las siguientes frecuencias:

Muy frecuentes:  $\geq 1/10$

Frecuentes:  $\geq 1/100$  y  $< 1/10$

No frecuentes:  $\geq 1/1000$  y  $< 1/100$

Raras:  $\geq 1/10000$  y  $< 1/1000$

Muy raras:  $< 1/10000$

- Adultos y adolescentes a partir de 16 años de edad

El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en los datos de más de 6,000 sujetos que recibieron ya sea el esquema estándar de 0, 1, 6 meses o el esquema acelerado de 0, 7, 21 días.

Ensayos clínicos		
Tipo de sistema de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Infección del tracto respiratorio superior
Alteraciones en sangre y el sistema linfático	Raras	Linfadenopatía
Alteraciones en el metabolismo y la nutrición	Raras	Disminución del apetito
Alteraciones en el sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Poco frecuentes	Mareos
	Raras	Hipoestesia, parestesia
Alteraciones vasculares	Raras	Hipotensión
Alteraciones gastrointestinales	Frecuentes	Síntomas gastrointestinales (como diarrea, náuseas, vómitos)
Alteraciones en la piel y tejido subcutáneo	Raras	Erupción cutánea, prurito
	Muy raras	Urticaria
Alteraciones musculoesqueléticas y en tejido conectivo	Poco frecuentes	Mialgia
	Raras	Artralgia



Alteraciones generales y en el sitio de administración	Muy frecuentes	Dolor y enrojecimiento en el sitio de inyección, fatiga
	Frecuentes	Inflamación en el sitio de inyección, reacción en el sitio de inyección, malestar
	Poco frecuentes	Fiebre ( $\geq 37,5$ °C)
	Raras	Síndrome gripal, escalofríos
<b>Datos poscomercialización*</b>		
<b>Tipo de sistema de órganos</b>	<b>Reacciones adversas</b>	
Infecciones e infestaciones	Meningitis	
Alteraciones en sangre y el sistema linfático	Trombocitopenia, púrpura trombocitopénica	
Alteraciones en el sistema inmune	Anafilaxia, reacciones alérgicas incluyendo reacciones anafilactoides y de tipo enfermedad del suero	
Alteraciones en el sistema nervioso	Encefalitis, encefalopatía, neuritis, neuropatía, parálisis, convulsiones	
Alteraciones vasculares	Vasculitis	
Alteraciones en la piel y tejido subcutáneo	Edema angioneurótico, liquen plano, eritema multiforme	
Alteraciones musculoesqueléticas y en tejido conectivo	Artritis, debilidad muscular	
Alteraciones generales y en el sitio de administración	Dolor inmediato en el sitio de inyección, sensación de punzada y ardor	

\* Estas reacciones adversas se reportaron tanto con Twinrix™ (dada con los esquemas 0, 1 y 6 meses o 0, 7 y 21 días) o con las vacunas monovalentes contra la hepatitis A o B de GlaxoSmithKline.

En un estudio comparativo se observó que la frecuencia de reacciones adversas solicitadas que se producen tras la administración de Twinrix™, no es diferente de la frecuencia de reacciones adversas solicitadas que se producen tras la administración de las vacunas monovalentes.

En un estudio clínico donde se administró Twinrix™ a los 0, 7, 21 días, se comunicaron los síntomas generales solicitados con las mismas categorías de frecuencia definidas anteriormente. Tras una cuarta dosis administrada a los 12 meses, la incidencia de

reacciones adversas sistémicas fue comparable a la observada tras la vacunación a 0, 7, 21 días.

- Niños a partir de 1 año de edad y hasta los 15 años inclusive

Estudios clínicos incluyeron la administración de 1537 dosis de Twinrix™ en un esquema de dos dosis a 778 sujetos, desde 1 año hasta e incluyendo 15 años de edad.

<b>Ensayos clínicos</b>		
<b>Tipo de sistema de órganos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacciones adversas</b>
Alteraciones en el metabolismo y la nutrición	Muy frecuentes	Pérdida de apetito
Alteraciones psiquiátricas	Muy frecuentes	Irritabilidad
Alteraciones en el sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Somnolencia
Alteraciones gastrointestinales	Frecuentes	Síntomas gastrointestinales
Alteraciones generales y en el sitio de administración	Muy frecuentes	Fatiga, dolor y enrojecimiento en el sitio de inyección
	Frecuentes	Fiebre, inflamación en el sitio de inyección
<b>Datos poscomercialización*</b>		
<b>Tipo de sistema de órganos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacciones adversas</b>
Trastornos del sistema inmune	Muy raras	Reacciones alérgicas, incluidas reacciones anafilácticas y anafilactoides
Trastornos del sistema nervioso	Muy raras	Síncope o respuestas vasovagales a la inyección, hipoestesia

\* Estas reacciones adversas se reportaron durante la vigilancia post-marketing posterior a la vacunación con Twinrix™ con el esquema de 2 dosis.

Sobredosis

Durante la vigilancia poscomercialización se han reportado casos de sobredosis después administración de Twinrix™. Las reacciones adversas reportadas tras la sobredosis fueron similares a las reportadas con la administración normal de la vacuna.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de reacciones adversas.**
- **Inserto versión GDS08-IPI08 de 10 de Marzo de 2016**
- **Información para prescribir versión GDS08-IPI08 de 10 de Marzo de 2016**

**Nuevas reacciones adversas:**

Los eventos adversos generales y locales reportados luego de la vacunación primaria con Twinrix™, fueron categorizados por frecuencia.

Las reacciones adversas notificadas se enumeran conforme a las siguientes frecuencias:

**Muy frecuentes:**  $\geq 1/10$

**Frecuentes:**  $\geq 1/100$  y  $< 1/10$

**No frecuentes:**  $\geq 1/1000$  y  $< 1/100$

**Raras:**  $\geq 1/10000$  y  $< 1/1000$

**Muy raras:**  $< 1/10000$

- **Adultos y adolescentes a partir de 16 años de edad**

El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en los datos de más de 6,000 sujetos que recibieron ya sea el esquema estándar de 0, 1, 6 meses o el esquema acelerado de 0, 7, 21 días.

Ensayos clínicos		
Tipo de sistema de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Infección del tracto respiratorio superior

Alteraciones en sangre y el sistema linfático	Raras	Linfadenopatía
Alteraciones en el metabolismo y la nutrición	Raras	Disminución del apetito
Alteraciones en el sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Poco frecuentes	Mareos
	Raras	Hipoestesia, parestesia
Alteraciones vasculares	Raras	Hipotensión
Alteraciones gastrointestinales	Frecuentes	Síntomas gastrointestinales (como diarrea, náuseas, vómitos)
Alteraciones en la piel y tejido subcutáneo	Raras	Erupción cutánea, prurito
	Muy raras	Urticaria
Alteraciones musculoesqueléticas y en tejido conectivo	Poco frecuentes	Mialgia
	Raras	Artralgia
Alteraciones generales y en el sitio de administración	Muy frecuentes	Dolor y enrojecimiento en el sitio de inyección, fatiga
	Frecuentes	Inflamación en el sitio de inyección, reacción en el sitio de inyección, malestar
	Poco frecuentes	Fiebre ( $\geq 37,5$ °C)
	Raras	Síndrome gripal, escalofríos
<b>Datos poscomercialización*</b>		
<b>Tipo de sistema de órganos</b>	<b>Reacciones adversas</b>	
<b>Infecciones e infestaciones</b>	<b>Meningitis</b>	

Alteraciones en sangre y el sistema linfático	Trombocitopenia, púrpura trombocitopénica
Alteraciones en el sistema inmune	Anafilaxia, reacciones alérgicas incluyendo reacciones anafilactoides y de tipo enfermedad del suero
Alteraciones en el sistema nervioso	Encefalitis, encefalopatía, neuritis, neuropatía, parálisis, convulsiones
Alteraciones vasculares	Vasculitis
Alteraciones en la piel y tejido subcutáneo	Edema angioneurótico, liquen plano, eritema multiforme
Alteraciones musculoesqueléticas y en tejido conectivo	Artritis, debilidad muscular
Alteraciones generales y en el sitio de administración	Dolor inmediato en el sitio de inyección, sensación de punzada y ardor

\* Estas reacciones adversas se reportaron tanto con Twinrix™ (dada con los esquemas 0, 1 y 6 meses o 0, 7 y 21 días) o con las vacunas monovalentes contra la hepatitis A o B de GlaxoSmithKline.

En un estudio comparativo se observó que la frecuencia de reacciones adversas solicitadas que se producen tras la administración de Twinrix™, no es diferente de la frecuencia de reacciones adversas solicitadas que se producen tras la administración de las vacunas monovalentes.

En un estudio clínico donde se administró Twinrix™ a los 0, 7, 21 días, se comunicaron los síntomas generales solicitados con las mismas categorías de frecuencia definidas anteriormente. Tras una cuarta dosis administrada a los 12 meses, la incidencia de reacciones adversas sistémicas fue comparable a la observada tras la vacunación a 0, 7, 21 días.

- Niños a partir de 1 año de edad y hasta los 15 años inclusive

Estudios clínicos incluyeron la administración de 1537 dosis de Twinrix™ en un esquema de dos dosis a 778 sujetos, desde 1 año hasta e incluyendo 15 años de edad.

### Ensayos clínicos

Tipo de sistema de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Alteraciones en el metabolismo y la nutrición	Muy frecuentes	Pérdida de apetito
Alteraciones psiquiátricas	Muy frecuentes	Irritabilidad
Alteraciones en el sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Somnolencia
Alteraciones gastrointestinales	Frecuentes	Síntomas gastrointestinales
Alteraciones generales y en el sitio de administración	Muy frecuentes	Fatiga, dolor y enrojecimiento en el sitio de inyección
	Frecuentes	Fiebre, inflamación en el sitio de inyección
<b>Datos poscomercialización*</b>		
Tipo de sistema de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmune	Muy raras	Reacciones alérgicas, incluidas reacciones anafilácticas y anafilactoides
Trastornos del sistema nervioso	Muy raras	Síncope o respuestas vasovagales a la inyección, hipoestesia

\* Estas reacciones adversas se reportaron durante la vigilancia post-marketing posterior a la vacunación con Twinrix™ con el esquema de 2 dosis.

### Sobredosis

Durante la vigilancia poscomercialización se han reportado casos de sobredosis después administración de Twinrix™. Las reacciones adversas reportadas tras la sobredosis fueron similares a las reportadas con la administración normal de la vacuna.

### 3.4.2. TEGELINE® 5 g/100 mL, POLVO Y SOLVENTE PARA PERFUSIÓN

Expediente : 20056093  
 Radicado : 2016123336  
 Fecha : 05/09/2016  
 Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada vial de 100 mL contiene 5 g de inmunoglobulina humana normal

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones: Terapia de reposición en: síndromes de inmunodeficiencia primaria tales como: agammaglobulinemias e hipogammaglobulinemias congénitas.

Inmunodeficiencia variable común. Inmunodeficiencia combinada grave. Síndrome de wiskott - aldrich. Mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes. Niños con sida congénito e infecciones recurrentes. Inmunomodulación: púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) en niños o adultos con alto riesgo de hemorragia o antes de ser sometidos a cirugía para corregir la cifra de plaquetas. Síndrome de guillain barré. Enfermedad de kawasaki trasplante alogénico de médula ósea.

Contraindicaciones: Este medicamento está contra-indicado en las situaciones siguientes: hipersensibilidad a las inmunoglobulinas humanas, especialmente en los pacientes que presentan una deficiencia en IGA y con anticuerpos circulantes anti-IGA; hipersensibilidad conocida a algunos de los constituyentes de la preparación. Precauciones y advertencias. Para establecer el diagnóstico de neuropatía motora multifocal (NMM), se debe realizar previamente una experticia clínica ante un centro de referencia para las neuropatías periféricas o las enfermedades neuromusculares. El inicio del tratamiento con tegeline de la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PIDC) se debe realizar después del concepto de un centro de referencia dedicado a las neuropatías periféricas o las enfermedades neuromusculares. Algunos efectos secundarios pueden estar asociados al flujo de la administración. Se debe respetar el flujo y los pacientes deben permanecer bajo vigilancia durante todo el tiempo de la perfusión con el fin de detectar eventuales signos de intolerancia. El riesgo de reacciones anafilácticas, incluso estado de choque, es muy frecuente: en caso de perfusión intravenosa rápida en los pacientes hipo o agammaglobulinémicos con o sin déficit de IGA y más particularmente después de la primera perfusión de IGIV o cuando el último tratamiento con las IGIV es de más de 8 semanas. Las verdaderas respuestas alérgicas a este medicamento son raras. En casos muy raros de deficiencia en IGA, se puede desarrollar una intolerancia a las inmunoglobulinas, donde los pacientes tienen anticuerpos anti-IGA. En raras ocasiones, las IGIV pueden inducir una caída brutal de la presión arterial asociada a una reacción anafiláctica incluso en los pacientes que han presentado una buena tolerancia a una administración anterior de IGIV. A menudo se

pueden evitar las complicaciones potenciales, por lo que es deseable: vigilar de cerca el flujo de las perfusiones; asegurarse al inicio de tolerancia de la administración de las IGIV por medio de una perfusión lenta (1 ml/kg/h); en caso de diabetes latente o una glicosuria pasajera puede ocurrir diabetes o un régimen bajo en carbohidratos, para tener en cuenta la concentración de sacarosa (2 g/g de IGG); mantener a los pacientes bajo vigilancia durante el tiempo de la perfusión con el fin de detectar eventuales signos de intolerancia. En caso de perfusión intravenosa rápida es más frecuente el riesgo de accidentes tromboembólicos arteriales y venosos, especialmente en los sujetos con riesgo vascular. Se han reportado casos de insuficiencia renal aguda en pacientes que reciben las IGIV. En la mayoría de los casos, se identificaron factores de riesgo cuando existe una insuficiencia renal pre-existente, diabetes, hipovolemia, obesidad, toma de medicamentos nefróticos o una edad superior a 65 años. En los pacientes la administración de IGIV impone: una correcta hidratación antes de la administración del IGIV, vigilar la diuresis, dosificar la creatinina, evitar asociar diurética de asa. Aunque estos casos de insuficiencia renal han estado asociados al uso de varias especialidades de IGIV, las que contienen sacarosa como estabilizante representan la gran parte. También en los pacientes con riesgo, se debe contemplar la posibilidad del uso de las preparaciones de IGIV que no contienen sacarosa. En caso de reacciones de tipo alérgico o anafiláctico, es conveniente interrumpir de inmediato la perfusión. En caso de shock, se debe seguir el tratamiento sintomático instaurado. Se debe mantener al paciente bajo observación por lo menos 20 minutos después de haber terminado la perfusión. En el caso de la primera perfusión de IGIV, se debe mantener el paciente bajo observación durante al menos 1 hora después de finalizar la perfusión. El riesgo de transmisión de agentes infecciosos, incluso aquellos que es desconocida su naturaleza, no puede ser definitivamente excluido cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano. Este riesgo se limita por medio de: controles estrictos efectuados en el momento de la selección de los donadores por medio de entrevista médica y realización de análisis de diagnóstico, sobre todo en tres virus patógenos mayores, VIH, VHC, VHB; la búsqueda del material genómico del virus de la hepatitis c en el pool de plasma el procedimiento de extracción/purificación que incluye las etapas de eliminación y (o) de inactivación viral cuya capacidad fue validada para el VIH, el VHB y el VHC, con la ayuda de modelos de virus. La eficacia de la eliminación y/o de la inactivación viral queda limitada respecto a algunos virus sin envoltura que son particularmente resistentes. Este medicamento contiene 8 mg de sodio por 10 ml: para tener en cuenta en las personas que siguen una dieta estricta baja en sal.

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

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto versión AR/10E410/01 Septiembre 2016
- Rcp (AR/10E409/01)



Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

#### Contraindicaciones

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

Hipersensibilidad conocida a algunos de los constituyentes de la preparación.

#### Advertencias y precauciones especiales para su uso

En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una disminución de la presión sanguínea, incluso en pacientes que anteriormente hayan tolerado el tratamiento con inmunoglobulina normal humana. Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IGIV pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

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

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus.

A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

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

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

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

Precauciones especiales:

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

Infarto al miocardio

Accidente cardiovascular

Trombosis venosa profunda

Embolia pulmonar

Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos se encuentran los pacientes que presenten:

Antecedentes de aterosclerosis,

Múltiples factores de riesgo cardiovascular,

Edad avanzada,

Disminución en el gasto cardiaco,

Hiperviscosidad presunta o confirmada, por ej. deshidratación o paraproteínas.

Trastornos de hipercoagulación, Períodos prolongados de inmovilización,

Obesidad

Diabetes mellitus,

Trastorno trombofílico adquirido o congénito

Antecedentes de enfermedad vascular,

Antecedentes de eventos trombóticos o tromboembólicos.

Estrógenos

Se han reportado casos de reacciones renales adversas severas en pacientes en tratamiento con IGIV, especialmente con productos que contienen sacarosa.

Estas reacciones incluyen las siguientes:

Necrosis tubular aguda

Nefropatía tubular proximal

Nefrosis osmótica

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

Insuficiencia renal pre-existente

Diabetes mellitus,

Hipovolemia,

Medicamentos nefrotóxicos concomitantes  
 Pacientes mayores de 65 años,  
 Sepsia  
 Paraproteinemia.

Se han presentado informes de casos de edema pulmonar no cardiogénico (lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión) en pacientes a los que se ha administrado IGIV.

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

A menudo los estudios de líquido cefalorraquídeo arrojan resultados positivos indicando pleocitosis hasta en varios miles de células por mm<sup>3</sup>, predominantemente a partir de la serie granulocítica, así como elevados niveles de proteína de hasta varios cientos de mg/dL.

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

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

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

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

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

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

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Inserto versión AR/10E410/01 Septiembre 2016**
- **Rcp (AR/10E409/01)**

**Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:**

#### **Contraindicaciones**

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

**Hipersensibilidad conocida a algunos de los constituyentes de la preparación.**

#### **Advertencias y precauciones especiales para su uso**

**En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una disminución de la presión sanguínea, incluso en pacientes que anteriormente hayan tolerado el tratamiento con inmunoglobulina normal humana. Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IGIV pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.**

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

**Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus.**

**A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.**

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

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

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

**Precauciones especiales:**

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

**Infarto al miocardio**

**Accidente cardiovascular**

**Trombosis venosa profunda**

**Embolia pulmonar**

**Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos se encuentran los pacientes que presenten:**

**Antecedentes de aterosclerosis,**

**Múltiples factores de riesgo cardiovascular,**

**Edad avanzada,**

**Disminución en el gasto cardíaco,**

**Hiperviscosidad presunta o confirmada, por ej. deshidratación o paraproteínas.**

**Trastornos de hipercoagulación, Períodos prolongados de inmovilización,**

**Obesidad**

**Diabetes mellitus,**

**Trastorno trombofílico adquirido o congénito**

**Antecedentes de enfermedad vascular,**

**Antecedentes de eventos trombóticos o tromboembólicos.**

**Estrógenos**

**Se han reportado casos de reacciones renales adversas severas en pacientes en tratamiento con IGIV, especialmente con productos que contienen sacarosa.**

Estas reacciones incluyen las siguientes:

**Necrosis tubular aguda**

**Nefropatía tubular proximal**

**Nefrosis osmótica**

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

**Insuficiencia renal pre-existente**

**Diabetes mellitus,**

**Hipovolemia,**

**Medicamentos nefrotóxicos concomitantes**

**Pacientes mayores de 65 años,**

**Sepsia**

**Paraproteinemia.**

Se han presentado informes de casos de edema pulmonar no cardiogénico (lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión) en pacientes a los que se ha administrado IGIV.

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

A menudo los estudios de líquido cefalorraquídeo arrojan resultados positivos indicando pleocitosis hasta en varios miles de células por mm<sup>3</sup>, predominantemente a partir de la serie granulocítica, así como elevados niveles de proteína de hasta varios cientos de mg/dL.

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

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

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

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

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

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

### 3.4.3. CLAIRYG® 10 g/ 200 mL

Expediente : 20055681  
 Radicado : 2016123337  
 Fecha : 05/09/2016  
 Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada vial contiene 10g de Inmunoglobulina Humana Normal

Forma farmacéutica: Solución para Infusión

Indicaciones: Terapia de reemplazo en: síndromes de inmunodeficiencia primaria tales como: agamaglobulinemia e hipogamaglobulinemia. Inmunodeficiencia variable común. Inmunodeficiencia combinada severa. Síndrome de wiskott aldrich. Mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogamaglobulinemia secundaria severa e infecciones recurrentes. Infecciones recurrentes en niños infectados con el virus VIH. - inmunomodulación: púrpura idiopática trombocitopénica (ITP) en niños o adultos con alto riesgo de sangrado o antes de una cirugía para corregir el recuento plaquetario. Síndrome de guillain barré. Enfermedad de kawasaki. - transplante alogénico de médula ósea.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier componente de la preparación. Hipersensibilidad a inmunoglobulinas homólogas, especialmente en casos muy raros de deficiencia de IGA cuando el paciente tiene anticuerpos contra IGA. Precauciones y advertencias: algunos eventos adversos serios pueden estar relacionados al flujo de aplicación de la infusión. Los pacientes deben ser monitoreados durante el periodo de administración de la infusión para así detectar cualquier signo de intolerancia. Algunos eventos adversos pueden ocurrir más frecuentemente: en caso de flujo alto de infusión. En pacientes con hipo o agamaglobulinemia con o sin deficiencia IGA. En pacientes que reciben inmunoglobulina por primera vez o, en casos raros cuando

el producto de inmunoglobulina humana normal es cambiado o cuando ha transcurrido mucho tiempo desde la última infusión. Las reacciones de hipersensibilidad son raras. Pueden ocurrir en raros casos de deficiencia de IGA con anticuerpos anti-iga. Raramente, la inmunoglobulina humana normal puede inducir una caída súbita de la presión arterial con reacción anafiláctica, incluso en pacientes que previamente han tolerado bien el tratamiento con inmunoglobulina humana normal. A menudo se pueden evitar complicaciones potenciales asegurándose de: -que los pacientes no sean sensibles a la inmunoglobulina humana normal, iniciando la infusión del producto de forma lenta (= 1 ml/kg/h) . - que los pacientes sean monitoreados durante la primera infusión y durante la primera hora del periodo de infusión, sobre todo en pacientes que no han sido tratados con inmunoglobulina humana normal, pacientes que se cambiaron a un producto alternativo IVIG o cuando ha transcurrido largo tiempo desde la última infusión para detectar cualquier evento adverso. Todos los otros pacientes deben ser observados por lo menos 20 minutos después de la administración. Hay evidencia clínica de una asociación entre la administración de IVIG y reacciones trombo embólicas tales como infarto del miocardio, derrame cerebral, embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda que se asume están relacionados a un incremento de la viscosidad de la sangre por el flujo de la inmunoglobulina en pacientes de alto riesgo. Se debe tener cuidado cuando se prescribe la infusión IVIG en pacientes obesos y en pacientes con factores de riesgo pre existentes de eventos trombóticos (tales como edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus e historial de enfermedad vascular o episodios trombóticos, pacientes con desórdenes trombofílicos adquiridos o heredados, pacientes con periodos prolongados de inmovilización, pacientes severamente hipovolémicos, pacientes con enfermedades que incrementan la viscosidad de la sangre). Se han reportado casos de falla renal aguda en pacientes que reciben terapia con IVIG. En muchos casos, se han identificado los factores de riesgo, tales como una falla renal pre-existente, diabetes mellitus, hipovolemia, sobre peso, productos medicinales nefrotóxicos concomitantes o edad superior a 65 años. En caso de insuficiencia renal, se debe considerar la suspensión del tratamiento con IVIG. Mientras que muchos reportes de disfunción renal y falla renal aguda se han asociado con el uso de muchos de los productos IVIG del mercado, los que contienen sacarosa como estabilizante representan el mayor número .se puede considerar el uso de productos IVIG que no tienen sacarosa en pacientes en riesgo. Clairyg no contiene sacarosa ni maltosa. En pacientes con riesgo de falla renal aguda o reacciones adversas trombo embólicas, los productos IVIG se les debe administrar a un flujo mínimo de infusión y dosis adecuada. En estos pacientes, la administración de IVIG requiere: hidratación adecuada antes de iniciar la infusión del IVIG monitoreo de la salida de orina monitoreo de los niveles de creatinina en el suero evitar el uso concomitante de medicamentos diuréticos o nefrotóxicos. En caso de eventos adversos, se debe reducir el flujo de administración o interrumpir la administración de la infusión. El tratamiento a aplicar dependerá de la naturaleza y severidad de los eventos adversos. En caso de shock, se debe realizar tratamiento médico estándar. En caso de obesidad, definido como índice de masa corporal = 30, la dosis terapéutica de IVIG administrada para inmunomodulación debe ser reducida en 20 % o ajustada al cálculo de peso corporal



magro para evitar complicaciones renales agudas asociadas con un incremento de la presión oncótica y viscosidad de la sangre. Debido a que el contenido de manitol es de 32 mg/ml y que representa una cantidad de 640 mg por kg para una posología de 1g/kg, el producto clairyg debe ser usado con cuidado en pacientes que reciben tratamiento diurético y en pacientes deshidratados. Las medidas estándar para prevenir las infecciones debidas al uso de productos farmacéuticos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección clínica de los donadores, análisis de las donaciones individuales y de las mezclas de plasma de los marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos de manufactura efectivos para la inactivación / remoción de los virus. Sin embargo, cuando se administran productos preparados a partir de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no puede ser totalmente excluida. Esto también aplica para virus no conocidos o emergentes u otros patógenos. Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus encapsulados tales como HIV, HBV y HCV, y para los virus no encapsulados hav y parvovirus b19. Existe experiencia clínica con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis a o de parvovirus b19 con las inmunoglobulinas y también se asume que el contenido de anticuerpos aporta una contribución sobre la seguridad viral del producto. Los hombres y mujeres deportistas deben tener en cuenta que los productos farmacéuticos que contienen manitol pueden dar reacciones positivas en los análisis anti dopping.

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

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto versión AR/09E252/03 Septiembre 2016
- RCP versión AR/09E252/03 Septiembre 2016

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

#### Contraindicaciones

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

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier componente de la preparación.

#### Advertencias y precauciones especiales para su uso

En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una disminución de la presión sanguínea, incluso en pacientes que anteriormente hayan tolerado el tratamiento con inmunoglobulina normal humana. Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el

tratamiento con IGIV pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

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

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus.

A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

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

Se cuenta con experiencia clínica reconfortante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o del parvovirus B19 a través de las inmunoglobulinas.

Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral.

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

#### Precauciones especiales:

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

- Infarto al miocardio
- Accidente cardiovascular
- Trombosis venosa profunda
- Embolia pulmonar

Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos se encuentran los pacientes que presenten:

- Antecedentes de aterosclerosis,
- Múltiples factores de riesgo cardiovascular,
- Edad avanzada,
- Disminución en el gasto cardiaco,
- Hiperviscosidad presunta o confirmada, por ej. deshidratación o paraproteínas.
- Trastornos de hipercoagulación, Períodos prolongados de inmovilización,
- Obesidad
- Diabetes mellitus,
- Trastorno trombofílico adquirido o congénito
- Antecedentes de enfermedad vascular,
- Antecedentes de eventos trombóticos o tromboembólicos.
- Estrógenos

Se han reportado casos de reacciones renales adversas severas en pacientes en tratamiento con IGIV, especialmente con productos que contienen sacarosa.

Estas reacciones incluyen las siguientes:

- Necrosis tubular aguda
- Nefropatía tubular proximal
- Nefrosis osmótica

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

- Insuficiencia renal pre-existente
- Diabetes mellitus,
- Hipovolemia,
- Medicamentos nefrotóxicos concomitantes
- Pacientes mayores de 65 años,
- Sepsia
- Paraproteinemia.

Se han presentado informes de casos de edema pulmonar no cardiogénico (lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión) en pacientes a los que se ha administrado IGIV.

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

A menudo los estudios de líquido cefalorraquídeo arrojan resultados positivos indicando pleocitosis hasta en varios miles de células por mm<sup>3</sup>, predominantemente a partir de la

serie granulocítica, así como elevados niveles de proteína de hasta varios cientos de mg/dL.

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

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

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

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

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

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

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Inserto versión AR/09E252/03 Septiembre 2016**
- **RCP versión AR/09E252/03 Septiembre 2016**

**Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:**

### **Contraindicaciones**

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

**Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier componente de la preparación.**

**Advertencias y precauciones especiales para su uso**

En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una disminución de la presión sanguínea, incluso en pacientes que anteriormente hayan tolerado el tratamiento con inmunoglobulina normal humana. Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IGIV pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

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

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus.

A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

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

Se cuenta con experiencia clínica reconfortante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o del parvovirus B19 a través de las inmunoglobulinas.

Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral.

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

**Precauciones especiales:**

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

**Infarto al miocardio**

**Accidente cardiovascular**

**Trombosis venosa profunda**

**Embolia pulmonar**

Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos se encuentran los pacientes que presenten:

**Antecedentes de aterosclerosis,**

**Múltiples factores de riesgo cardiovascular,**

**Edad avanzada,**

**Disminución en el gasto cardiaco,**

**Hiperviscosidad presunta o confirmada, por ej. deshidratación o paraproteínas.**

**Trastornos de hipercoagulación, Períodos prolongados de inmovilización,**

**Obesidad**

**Diabetes mellitus,**

**Trastorno trombofílico adquirido o congênito**

**Antecedentes de enfermedad vascular,**

**Antecedentes de eventos trombóticos o tromboembólicos.**

**Estrógenos**

Se han reportado casos de reacciones renales adversas severas en pacientes en tratamiento con IGIV, especialmente con productos que contienen sacarosa.

Estas reacciones incluyen las siguientes:

**Necrosis tubular aguda**

**Nefropatía tubular proximal**

**Nefrosis osmótica**

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

**Insuficiencia renal pre-existente**

**Diabetes mellitus,**

**Hipovolemia,**

**Medicamentos nefrotóxicos concomitantes**

**Pacientes mayores de 65 años,**

**Sepsia**

**Paraproteinemia.**

Se han presentado informes de casos de edema pulmonar no cardiogénico (lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión) en pacientes a los que se ha administrado IGIV.

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

A menudo los estudios de líquido cefalorraquídeo arrojan resultados positivos indicando pleocitosis hasta en varios miles de células por mm<sup>3</sup>, predominantemente a partir de la serie granulocítica, así como elevados niveles de proteína de hasta varios cientos de mg/dL.

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

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

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

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

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

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

#### 3.4.4. CLAIRYG® 5 g/100 mL

Expediente : 20040252  
Radicado : 2016123341  
Fecha : 05/09/2016

Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada 100mL contiene 5g de Inmunoglobulina Humana

Forma farmacéutica: Solución para Infusión

Indicaciones: - Terapia de reemplazo en: síndromes de inmunodeficiencia primaria tales como: agamaglobulinemia e hipogamaglobulinemia inmunodeficiencia variable común inmunodeficiencia combinada severa síndrome de wiskott aldrich.

Mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogamaglobulinemia secundaria severa e infecciones recurrentes. Infecciones recurrentes en niños infectados con el virus vih. - inmunomodulación: púrpura idiopática trombocitopénica (ITP) en niños o adultos con alto riesgo de sangrado o antes de una cirugía para corregir el recuento plaquetario. Síndrome de guillain barré. Enfermedad de kawasaki. - trasplante alogénico de médula ósea.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier componente de la preparación. Hipersensibilidad a inmunoglobulinas homólogas, especialmente en casos muy raros de deficiencia de IGA cuando el paciente tiene anticuerpos contra iga.precauciones y advertencias: algunos eventos adversos serios pueden estar relacionados al flujo de aplicación de la infusión. Los pacientes deben ser monitoreados durante el periodo de administración de la infusión para así detectar cualquier signo de intolerancia.

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

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto versión AR/09E253/0 Septiembre 2016
- RCP versión AR/09E252/03 Septiembre 2016

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

#### Contraindicaciones

Pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana). Pacientes con deficiencia de IgA (< 0.05g/l). Intolerancia a inmunoglobulinas humanas especialmente en pacientes con anticuerpos anti IgA. Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier componente de la preparación.

#### Advertencias y precauciones especiales para su uso

En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una disminución de la presión sanguínea, incluso en



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

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

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus.

A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

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

Se cuenta con experiencia clínica reconfortante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o del parvovirus B19 a través de las inmunoglobulinas.

Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral.

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

**Precauciones especiales:**

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

- Infarto al miocardio
- Accidente cardiovascular
- Trombosis venosa profunda
- Embolia pulmonar

Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos se encuentran los pacientes que presenten:

- Antecedentes de aterosclerosis,
- Múltiples factores de riesgo cardiovascular,
- Edad avanzada,
- Disminución en el gasto cardiaco,
- Hiperviscosidad presunta o confirmada, por ej. deshidratación o paraproteínas.
- Trastornos de hipercoagulación, Períodos prolongados de inmovilización,
- Obesidad
- Diabetes mellitus,
- Trastorno trombofílico adquirido o congénito
- Antecedentes de enfermedad vascular,
- Antecedentes de eventos trombóticos o tromboembólicos.
- Estrógenos

Se han reportado casos de reacciones renales adversas severas en pacientes en tratamiento con IGIV, especialmente con productos que contienen sacarosa.

Estas reacciones incluyen las siguientes:

- Necrosis tubular aguda
- Nefropatía tubular proximal
- Nefrosis osmótica

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

- Insuficiencia renal pre-existente
- Diabetes mellitus,
- Hipovolemia,
- Medicamentos nefrotóxicos concomitantes
- Pacientes mayores de 65 años,
- Sepsia
- Paraproteinemia.

Se han presentado informes de casos de edema pulmonar no cardiogénico (lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión) en pacientes a los que se ha administrado IGIV.

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

A menudo los estudios de líquido cefalorraquídeo arrojan resultados positivos indicando pleocitosis hasta en varios miles de células por mm<sup>3</sup>, predominantemente a partir de la

serie granulocítica, así como elevados niveles de proteína de hasta varios cientos de mg/dL.

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

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

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

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

En caso de evidenciarse reacciones adversas debe disminuirse la velocidad de infusión o suspender el tratamiento. Se debe evitar el uso concomitante con diuréticos de Asa. En los pacientes con diabetes mellitus se requerirá una dilución mayor o incluso el uso de dextrosa al 5 %.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Inserto versión AR/09E253/0 Septiembre 2016**
- **RCP versión AR/09E252/03 Septiembre 2016**

**Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:**

#### **Contraindicaciones**

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

**Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier componente de la preparación.**

### Advertencias y precauciones especiales para su uso

En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una disminución de la presión sanguínea, incluso en pacientes que anteriormente hayan tolerado el tratamiento con inmunoglobulina normal humana. Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IGIV pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

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

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

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

Se cuenta con experiencia clínica reconfortante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o del parvovirus B19 a través de las inmunoglobulinas.

Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral.

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

### Precauciones especiales:

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

**Infarto al miocardio  
Accidente cardiovascular  
Trombosis venosa profunda  
Embolia pulmonar**

**Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos se encuentran los pacientes que presenten:**

**Antecedentes de aterosclerosis,  
Múltiples factores de riesgo cardiovascular,  
Edad avanzada,  
Disminución en el gasto cardiaco,  
Hiperviscosidad presunta o confirmada, por ej. deshidratación o paraproteínas.  
Trastornos de hipercoagulación, Períodos prolongados de inmovilización,  
Obesidad  
Diabetes mellitus,  
Trastorno trombofílico adquirido o congénito  
Antecedentes de enfermedad vascular,  
Antecedentes de eventos trombóticos o tromboembólicos.  
Estrógenos**

**Se han reportado casos de reacciones renales adversas severas en pacientes en tratamiento con IGIV, especialmente con productos que contienen sacarosa.**

**Estas reacciones incluyen las siguientes:**

**Necrosis tubular aguda  
Nefropatía tubular proximal  
Nefrosis osmótica**

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

**Insuficiencia renal pre-existente  
Diabetes mellitus,  
Hipovolemia,  
Medicamentos nefrotóxicos concomitantes  
Pacientes mayores de 65 años,  
Sepsia  
Paraproteinemia.**

**Se han presentado informes de casos de edema pulmonar no cardiogénico (lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión) en pacientes a los que se ha administrado IGIV.**

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

A menudo los estudios de líquido cefalorraquídeo arrojan resultados positivos indicando pleocitosis hasta en varios miles de células por mm<sup>3</sup>, predominantemente a partir de la serie granulocítica, así como elevados niveles de proteína de hasta varios cientos de mg/dL.

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

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

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

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

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

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

### 3.4.5. TEGELINE® 50 mg/mL

Expediente : 20034901  
 Radicado : 2016123339  
 Fecha : 05/09/2016  
 Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada vial contiene 2.5 g de inmunoglobulina humana normal

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones: Terapia de reposición en: síndromes de inmunodeficiencia primaria tales como: agammaglobulinemias e hipogammaglobulinemias congénitas.

Inmunodeficiencia variable común inmunodeficiencia combinada grave. Síndrome de wiskott - aldrich. Mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes. Niños con sida congénito e infecciones recurrentes. Inmunomodulación: púrpura trombocitopénica idiopática (pti) en niños o adultos con alto riesgo de hemorragia o antes de ser sometidos a cirugía para corregir la cifra de plaquetas. Síndrome de guillain barré. Enfermedad de kawasaki trasplante alogénico de médula ósea.

Contraindicaciones: Este medicamento está contra-indicado en las situaciones siguientes: hipersensibilidad a las inmunoglobulinas humanas, especialmente en los pacientes que presentan una deficiencia en iga y con anticuerpos circulantes anti-iga; hipersensibilidad conocida a algunos de los constituyentes de la preparación. Precauciones y advertencias. Para establecer el diagnóstico de neuropatía motora multifocal (nmm), se debe realizar previamente una experticia clínica ante un centro de referencia para las neuropatías periféricas o las enfermedades neuromusculares. El inicio del tratamiento con tegeline de la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (pidc) se debe realizar después del concepto de un centro de referencia dedicado a las neuropatías periféricas o las enfermedades neuromusculares. Algunos efectos secundarios pueden estar asociados al flujo de la administración. Se debe respetar el flujo y los pacientes deben permanecer bajo vigilancia durante todo el tiempo de la perfusión con el fin de detectar eventuales signos de intolerancia. El riesgo de reacciones anafilácticas, incluso estado de choque, es muy frecuente: En caso de perfusión intravenosa rápida en los pacientes hipo o agammaglobulinémicos con o sin déficit de iga y más particularmente después de la primera perfusión de igiv o cuando el último tratamiento con las igiv es de más de 8 semanas. las verdaderas respuestas alérgicas a este medicamento son raras. En casos muy raros de deficiencia en iga, se puede desarrollar una intolerancia a las inmunoglobulinas, donde los pacientes tienen anticuerpos anti-iga. En raras ocasiones, las igiv pueden inducir una caída brutal de la presión arterial asociada a una reacción anafiláctica incluso en los pacientes que han presentado una buena tolerancia a una administración anterior de igiv. A menudo se pueden evitar las complicaciones potenciales, por lo que es deseable: vigilar de cerca el flujo de las perfusiones; asegurarse al inicio de latolerancia de la administración de las igiv por medio de una perfusión lenta (1 ml/kg/h); en caso de diabetes latente o una glicosuria pasajera puede ocurrir diabetes o un régimen bajo en carbohidratos, para tener en cuenta la concentración de sacarosa (2 g/g de igg); mantener a los pacientes bajo vigilancia durante el tiempo de la perfusión con el fin de detectar eventuales signos de intolerancia. en caso de perfusión intravenosa rápida es más frecuente el riesgo de accidentes tromboembólicos arteriales y venosos, especialmente en los sujetos con riesgo vascular. Se han reportado casos de insuficiencia renal aguda en pacientes que reciben las igiv. En la mayoría de los casos, se identificaron factores de riesgo cuando existe una insuficiencia renal pre-existente, diabetes, hipovolemia, obesidad, toma de

medicamentos nefróticos o una edad superior a 65 años. En los pacientes la administración de igiv impone: una correcta hidratación antes de la administración del igiv, vigilar la diuresis, dosificar la creatinina, evitar asociar diurética de asa. Aunque estos casos de insuficiencia renal han estado asociados al uso de varias especialidades de igiv, las que contienen sacarosa como estabilizante representan la gran parte. También en los pacientes con riesgo, se debe contemplar la posibilidad del uso de las preparaciones de igiv que no contienen sacarosa. En caso de reacciones de tipo alérgico o anafiláctico, es conveniente interrumpir de inmediato la perfusión. En caso de shock, se debe seguir el tratamiento sintomático instaurado. Se debe mantener al paciente bajo observación por lo menos 20 minutos después de haber terminado la perfusión. En el caso de la primera perfusión de igiv, se debe mantener el paciente bajo observación durante al menos 1 hora después de finalizar la perfusión. El riesgo de transmisión de agentes infecciosos, incluso aquellos que es desconocida su naturaleza, no puede ser definitivamente excluido cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano. Este riesgo se limita por medio de: controles estrictos efectuados en el momento de la selección de los donadores por medio de entrevista médica y realización de análisis de diagnóstico, sobre todo en tres virus patógenos mayores, vih, vhc, vhb; la búsqueda del material genómico del virus de la hepatitis c en el pool de plasma el procedimiento de extracción/purificación que incluye las etapas de eliminación y (o) de inactivación viral cuya capacidad fue validada para el vih, el vhb y el vhc, con la ayuda de modelos de virus. La eficacia de la eliminación y/o de la inactivación viral queda limitada respecto a algunos virus sin envoltura que son particularmente resistentes. Este medicamento contiene 8 mg de sodio por 10 ml: para tener en cuenta en las personas que siguen una dieta estricta baja en sal.

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

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto versión AR/10E410/01 Septiembre 2016
- Información para prescribir versión AR/10E409/01 Septiembre 2016

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

#### Contraindicaciones

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

Hipersensibilidad conocida a algunos de los constituyentes de la preparación.

Advertencias y precauciones especiales para su uso



En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una disminución de la presión sanguínea, incluso en pacientes que anteriormente hayan tolerado el tratamiento con inmunoglobulina normal humana. Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IGIV pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

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

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus.

A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

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

Se cuenta con experiencia clínica reconfortante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o del parvovirus B19 a través de las inmunoglobulinas.

Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral.

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

Precauciones especiales:

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

Infarto al miocardio

Accidente cardiovascular

Trombosis venosa profunda

Embolia pulmonar

Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos se encuentran los pacientes que presentan:

Antecedentes de aterosclerosis,

Múltiples factores de riesgo cardiovascular,

Edad avanzada,

Disminución en el gasto cardiaco,

Hiperviscosidad presunta o confirmada, por ej. deshidratación o paraproteínas.

Trastornos de hipercoagulación, Períodos prolongados de inmovilización,

Obesidad

Diabetes mellitus,

Trastorno trombofílico adquirido o congénito

Antecedentes de enfermedad vascular,

Antecedentes de eventos trombóticos o tromboembólicos.

Estrógenos

Se han reportado casos de reacciones renales adversas severas en pacientes en tratamiento con IGIV, especialmente con productos que contienen sacarosa.

Estas reacciones incluyen las siguientes:

Necrosis tubular aguda

Nefropatía tubular proximal

Nefrosis osmótica

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

Insuficiencia renal pre-existente

Diabetes mellitus,

Hipovolemia,

Medicamentos nefrotóxicos concomitantes

Pacientes mayores de 65 años,

Sepsia

Paraproteinemia.

Se han presentado informes de casos de edema pulmonar no cardiogénico (lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión) en pacientes a los que se ha administrado IGIV.

Se ha presentado un informe de un caso de síndrome de meningitis aséptica (SMA), el cual se presentó con relación al tratamiento con IGIV. La suspensión del tratamiento con

IGIV dio como resultado la remisión del SMA durante el transcurso de varios días sin que se presentaran secuelas. El síndrome normalmente inicia dentro de varias horas hasta 2 días después del tratamiento con IGIV.

A menudo los estudios de líquido cefalorraquídeo arrojan resultados positivos indicando pleocitosis hasta en varios miles de células por mm<sup>3</sup>, predominantemente a partir de la serie granulocítica, así como elevados niveles de proteína de hasta varios cientos de mg/dL.

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

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

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

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

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

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

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Inserto versión AR/10E410/01 Septiembre 2016**
- **Información para prescribir versión AR/10E409/01 Septiembre 2016**

**Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:**

### Contraindicaciones

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

**Hipersensibilidad conocida a algunos de los constituyentes de la preparación.**

### Advertencias y precauciones especiales para su uso

En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una disminución de la presión sanguínea, incluso en pacientes que anteriormente hayan tolerado el tratamiento con inmunoglobulina normal humana. Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IGIV pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

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

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus.

A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

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

Se cuenta con experiencia clínica reconfortante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o del parvovirus B19 a través de las inmunoglobulinas.

Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral.

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

**Precauciones especiales:**

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

**Infarto al miocardio**

**Accidente cardiovascular**

**Trombosis venosa profunda**

**Embolia pulmonar**

Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos se encuentran los pacientes que presenten:

**Antecedentes de aterosclerosis,**

**Múltiples factores de riesgo cardiovascular,**

**Edad avanzada,**

**Disminución en el gasto cardiaco,**

**Hiperviscosidad presunta o confirmada, por ej. deshidratación o paraproteínas.**

**Trastornos de hipercoagulación, Períodos prolongados de inmovilización,**

**Obesidad**

**Diabetes mellitus,**

**Trastorno trombofílico adquirido o congénito**

**Antecedentes de enfermedad vascular,**

**Antecedentes de eventos trombóticos o tromboembólicos.**

**Estrógenos**

Se han reportado casos de reacciones renales adversas severas en pacientes en tratamiento con IGIV, especialmente con productos que contienen sacarosa.

Estas reacciones incluyen las siguientes:

**Necrosis tubular aguda**

**Nefropatía tubular proximal**

**Nefrosis osmótica**

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

**Insuficiencia renal pre-existente**

**Diabetes mellitus,**

**Hipovolemia,**

**Medicamentos nefrotóxicos concomitantes**

**Pacientes mayores de 65 años,**

**Sepsia**

## Paraproteïnemia.

Se han presentado informes de casos de edema pulmonar no cardiogénico (lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión) en pacientes a los que se ha administrado IGIV.

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

A menudo los estudios de líquido cefalorraquídeo arrojan resultados positivos indicando pleocitosis hasta en varios miles de células por mm<sup>3</sup>, predominantemente a partir de la serie granulocítica, así como elevados niveles de proteína de hasta varios cientos de mg/dL.

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

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

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

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

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

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

### 3.4.6. ADCETRIS

Expediente : 20058697  
 Radicado : 2016115830  
 Fecha : 23/08/2016  
 Interesado : Takeda SAS

Composición: Cada vial contiene 50mg de Brentuximab Vedotin

Forma farmacéutica: Polvo para concentrado para solución para perfusión

Indicaciones:

- Tratamiento de pacientes adultos con linfoma de hodgkin recurrente o refractario a trasplante autólogo o después de la falla de al menos dos regímenes terapéuticos en pacientes que no son candidatos a trasplante autólogo.
- Tratamiento de pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes (LACG) sistémico recurrente o refractario después de la falla de al menos un régimen terapéutico.
- Adcetris® está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma de hodgkin en riesgo de recaída o progresión tras trasplante autólogo de células madre (TACM).

Contraindicaciones: Está contraindicado su uso en combinación con bleomicina debido a que puede causar toxicidad pulmonar.

Precauciones y advertencias:

Aparición o empeoramiento de signos neurológicos, cognitivos o de comportamiento pueden sugerir leuco encefalopatía multifocal (LMP).

Debe vigilarse atentamente a los pacientes durante el tratamiento en busca de posibles infecciones graves y oportunistas.

Se han notificado reacciones relacionadas con la infusión (RRP) inmediatas y retardadas, así como anafilaxia, si ocurre la perfusión debe interrumpirse e instaurar el manejo médico adecuado.

Casos de toxicidad pulmonar han sido reportados en pacientes que reciben adcetris®. Aunque una asociación causal con no se ha establecido, el riesgo de toxicidad pulmonar no se puede descartar.

Síndrome de lisis tumoral.

Pancreatitis aguda.

Neuropatía periférica.

Pueden aparecer anemia de grado 3 o 4, trombocitopenia y neutropenia de grado 3 ó 4 prolongada (=1 semana)

Síndrome stevens-johnson y necrolisis tóxica epidérmica.

Hepatotoxicidad: se han reportado elevaciones en la alanina aminotransferasa (alt) y aspartato aminotransferasa (ast). La función hepática debe monitorizarse de forma rutinaria

Adcetris puede causar daño al feto al ser administrado en pacientes en embarazo.

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

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto versión CCDS 5.0B
- Información para prescribir versión CCDS 5.0B

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

El uso combinado de Bleomicina y Adcetris® por toxicidad pulmonar.”

Advertencias y Precauciones:

Aparición o empeoramiento de signos neurológicos, cognitivos o de comportamiento pueden sugerir leuco encefalopatía multifocal (LMP)

Casos de toxicidad pulmonar, incluyendo neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), algunos con desenlace fatal, han sido reportados en pacientes que reciben Adcetris®. Aunque una asociación causal con no se ha establecido, el riesgo de toxicidad pulmonar no se puede descartar.

Debe vigilarse atentamente a los pacientes durante el tratamiento en busca de posibles infecciones graves y oportunistas

Se han notificado reacciones relacionadas con la infusión (RRP) inmediatas y retardadas, así como anafilaxia, si ocurre la perfusión debe interrumpirse e instaurar el manejo médico adecuado.

Neuropatía periférica tanto sensorial como motora

Pueden aparecer anemia de grado 3 o 4, trombocitopenia y neutropenia de grado 3 ó 4 prolongada ( $\geq 1$  semana)

Síndrome de lisis tumoral

Síndrome Stevens-Johnson y Necrolisis tóxica epidérmica



Complicaciones gastrointestinales tales como obstrucción intestinal, íleo, enterocolitis, colitis neutropénica, erosión, úlcera, perforación y hemorragia, algunas con desenlaces fatales, han sido reportadas en pacientes tratados con Adcetris.

Hepatotoxicidad: Se han reportado elevaciones en la alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST). La función hepática debe monitorizarse de forma rutinaria

Adcetris puede causar daño al feto al ser administrado en pacientes en embarazo

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Inserto versión CCDS 5.0B**
- **Información para prescribir versión CCDS 5.0B**

**Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:**

**Contraindicaciones:**

**El uso combinado de Bleomicina y Adcetris® por toxicidad pulmonar.”  
Advertencias y Precauciones:**

**Aparición o empeoramiento de signos neurológicos, cognitivos o de comportamiento pueden sugerir leuco encefalopatía multifocal (LMP)**

**Casos de toxicidad pulmonar, incluyendo neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), algunos con desenlace fatal, han sido reportados en pacientes que reciben Adcetris®. Aunque una asociación causal con no se ha establecido, el riesgo de toxicidad pulmonar no se puede descartar.**

**Debe vigilarse atentamente a los pacientes durante el tratamiento en busca de posibles infecciones graves y oportunistas**

**Se han notificado reacciones relacionadas con la infusión (RRP) inmediatas y retardadas, así como anafilaxia, si ocurre la perfusión debe interrumpirse e instaurar el manejo médico adecuado.**

**Neuropatía periférica tanto sensorial como motora**

**Pueden aparecer anemia de grado 3 o 4, trombocitopenia y neutropenia de grado 3 ó 4 prolongada (≥1 semana)**

### Síndrome de lisis tumoral

### Síndrome Stevens-Johnson y Necrosis tóxica epidérmica

Complicaciones gastrointestinales tales como obstrucción intestinal, íleo, enterocolitis, colitis neutropénica, erosión, úlcera, perforación y hemorragia, algunas con desenlaces fatales, han sido reportadas en pacientes tratados con Adcetris.

**Hepatotoxicidad:** Se han reportado elevaciones en la alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST). La función hepática debe monitorizarse de forma rutinaria

**Adcetris puede causar daño al feto al ser administrado en pacientes en embarazo**

## B) PRODUCTOS DE SINTESIS

### 3.4.7 ZOELY® TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20038234  
 Radicado : 2016116044  
 Fecha : 23/08/2016  
 Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 2.5mg de Acetato de nomegestrol + 1.5mg de 17β-estradiol.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Anticoncepción oral.

Contraindicaciones: Los anticonceptivos hormonales combinados (CHCS) no deben ser utilizados en presencia de las condiciones enumeradas a continuación. Debido a que aún no hay datos epidemiológicos disponibles con COCS que contienen 17β-estradiol, las contraindicaciones para los COCS que contienen etinilestradiol se consideran aplicables al uso de zoely®. En caso que cualquiera de las condiciones aparezca por primera vez durante el uso de zoely®, el producto medicinal debe ser suspendido de inmediato.

Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquier otro excipiente de zoely®.

- presencia o historia de trombosis venosa (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar); trombosis arterial (por ejemplo, infarto de miocardio) o condiciones prodrómicas (por ejemplo, ataque isquémico transitorio, angina de pecho);

- accidente cerebrovascular; enfermedad hepática severa siempre y cuando los valores de la función hepática no hayan regresado al valor normal.
- historia de migraña con síntomas neurológicos focales.
  - la presencia de uno o unos factores de riesgo severos o múltiples para trombosis venosa o arterial tal como: - diabetes mellitus con síntomas vasculares. - hipertensión severa. - dislipoproteinemia severa.
  - cirugía mayor con inmovilización prolongada.
  - predisposición hereditaria o adquirida de trombosis venosa o arterial, tal como resistencia a proteína c activada (APC), deficiencia de antitrombina-iii, deficiencia de proteína c, deficiencia de proteína s, hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).
  - pancreatitis o historia de esto si está asociado con hipertrigliceridemia asociada.
  - presencia o historia de tumores hepáticos (benignos o malignos).
  - tumores influenciados por esteroides sexuales conocidos o sospechados (por ejemplo, de los órganos genitales o senos).
  - embarazo conocido o sospechado
  - menores de 18 años
  - lactancia.

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

- Modificación de advertencias especiales y precauciones de uso.
- Inserto versión 08 2016
- Información para prescribir 08 2016

Nuevas Advertencias especiales y precauciones de uso

Advertencias

Hepatitis C

Durante los ensayos clínicos con régimen combinado de medicamentos para el tratamiento contra el virus de la hepatitis C (VHC): ombitasvir / paritaprevir / ritonavir con y sin dasabuvir, elevaciones de ALT mayores a 5 veces el límite superior de los valores normales (ULN por sus siglas en inglés) fueron significativamente más frecuentes en mujeres que utilizan medicamentos que contienen etinilestradiol tales como CHCs. Las mujeres que usan medicamentos que contienen estrógenos distintos de etinilestradiol, tales como el estradiol tuvieron una tasa de elevación de la ALT similar a las que no reciben ningún estrógeno; Sin embargo, debido al número limitado de mujeres que toman estos otros estrógenos, debe tenerse cuidado con la co-administración del régimen de combinación de ombitasvir / paritaprevir / ritonavir con o sin dasabuvir.

Otras condiciones

- Enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa y empeoramiento de la depresión han sido asociados con el uso de COC.

#### Eficacia reducida

La eficacia de los COCs puede reducirse en el caso de, por ejemplo, tabletas omitidas, alteraciones gastrointestinales durante el consumo de productos medicinales concomitantes que disminuyen las concentraciones plasmáticas de Acetato de nomegestrol

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de advertencias especiales y precauciones de uso.
- Inserto versión 08 2016
- Información para prescribir 08 2016

#### Nuevas Advertencias especiales y precauciones de uso

##### Advertencias

##### Hepatitis C

Durante los ensayos clínicos con régimen combinado de medicamentos para el tratamiento contra el virus de la hepatitis C (VHC): ombitasvir / paritaprevir / ritonavir con y sin dasabuvir, elevaciones de ALT mayores a 5 veces el límite superior de los valores normales (ULN por sus siglas en inglés) fueron significativamente más frecuentes en mujeres que utilizan medicamentos que contienen etinilestradiol tales como CHCs. Las mujeres que usan medicamentos que contienen estrógenos distintos de etinilestradiol, tales como el estradiol tuvieron una tasa de elevación de la ALT similar a las que no reciben ningún estrógeno; Sin embargo, debido al número limitado de mujeres que toman estos otros estrógenos, debe tenerse cuidado con la co-administración del régimen de combinación de ombitasvir / paritaprevir / ritonavir con o sin dasabuvir.

##### Otras condiciones

- Enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa y empeoramiento de la depresión han sido asociados con el uso de COC.

#### Eficacia reducida

La eficacia de los COCs puede reducirse en el caso de, por ejemplo, tabletas omitidas, alteraciones gastrointestinales durante el consumo de productos medicinales concomitantes que disminuyen las concentraciones plasmáticas de Acetato de nomegestrol

### 3.4.8. MONIS® Comprimidos 20 mg

Expediente : 24641  
 Radicado : 2016116006  
 Fecha : 23/08/2016  
 Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición: Cada tableta contiene 20mg de Mononitrato Isosorbide

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Tratamiento profiláctico de la angina de pecho, tratamiento agudo de la insuficiencia cardíaca congestiva refractaria a la terapia convencional.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la isosorbida, anemia marcada, trauma o hemorragia cerebral. Adminístrese con precaución en pacientes con glaucoma.

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

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Información para prescribir versión 9075-00 de 19 de junio de 2016

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

#### Contraindicaciones

Hipersensibilidad a isosorbida o a alguno de los excipientes, Hemorragia cerebral, Shock, Hipotensión grave, Infarto agudo de miocardio, Trombosis coronaria aguda, Miocardiopatía hipertrófica obstructiva (HOCM), Pericarditis constrictiva, Taponamiento cardíaco, Presiones de llenado cardíaco bajas, Estenosis de la válvula aórtica / mitral, Anemia pronunciada, Glaucoma de ángulo cerrado, Enfermedades asociadas con la presión intracraneal elevada, Hipovolemia grave, Los inhibidores de las fosfodiesterasa tipo 5 (por ejemplo, sildenafil, tadalafil y vardenafil) han demostrado potenciar los efectos hipotensivos de los nitratos y, por lo tanto, la administración conjunta con nitratos o sustancias que liberan óxido nítrico está contraindicada.

#### Advertencias y precauciones especiales

Trastornos cardiovasculares, ataque agudo de angina (En caso de un ataque agudo de angina, se debe usar un tratamiento sublingual), Tolerancia a los nitratos, Tiempo del tránsito gastrointestinal disminuido, Uso concomitante con productos que contienen inhibidores de las fosfodiesterasas, El tratamiento con mononitrato de isosorbida, al igual

que con cualquier otro nitrato, no debe interrumpirse repentinamente. Tanto la dosis como la frecuencia deben reducirse gradualmente. Pacientes con intolerancia a la lactosa.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Información para prescribir versión 9075-00 de 19 de junio de 2016**

**Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:**

#### **Contraindicaciones**

**Hipersensibilidad a isosorbida o a alguno de los excipientes, Hemorragia cerebral, Shock, Hipotensión grave, Infarto agudo de miocardio, Trombosis coronaria aguda, Miocardiopatía hipertrófica obstructiva (HOCM), Pericarditis constrictiva, Taponamiento cardíaco, Presiones de llenado cardíaco bajas, Estenosis de la válvula aórtica / mitral, Anemia pronunciada, Glaucoma de ángulo cerrado, Enfermedades asociadas con la presión intracraneal elevada, Hipovolemia grave, Los inhibidores de las fosfodiesterasa tipo 5 (por ejemplo, sildenafil, tadalafil y vardenafil) han demostrado potenciar los efectos hipotensivos de los nitratos y, por lo tanto, la administración conjunta con nitratos o sustancias que liberan óxido nítrico está contraindicada.**

#### **Advertencias y precauciones especiales**

**Trastornos cardiovasculares, ataque agudo de angina (En caso de un ataque agudo de angina, se debe usar un tratamiento sublingual), Tolerancia a los nitratos, Tiempo del tránsito gastrointestinal disminuido, Uso concomitante con productos que contienen inhibidores de las fosfodiesterasas, El tratamiento con mononitrato de isosorbida, al igual que con cualquier otro nitrato, no debe interrumpirse repentinamente. Tanto la dosis como la frecuencia deben reducirse gradualmente. Pacientes con intolerancia a la lactosa.**

#### **3.4.9. PROFENID® COMPRIMIDOS 100 mg BI-PROFENID® COMPRIMIDOS 150 mg**

Expediente : 19918722 / 19962938  
 Radicado : 2016114561 / 2016114563  
 Fecha : 19/08/2016  
 Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

**Composición:**

Cada Tableta con cubierta entérica contiene 100mg Ketoprofeno

Cada Comprimido de Liberación prolongada contiene 150 mg de Ketoprofeno

Forma farmacéutica: Tableta con cubierta entérica con película, Comprimido de Liberación prolongada

Indicaciones: Antiinflamatorio, Analgésico.

**Contraindicaciones:**

- Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes.
- Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurotico.
- Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o aines.
- Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica.
- Disfunción hepática severa.
- Cirugía de derivación arterial coronaria (BYPASS).
- Este producto puede aumentar los efectos anticoagulantes de la cumarina.

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

- Modificación de advertencias.
- Modificación de reacciones adversas.
- Información para prescribir CCDS V9 LRC 09 Junio 2.016. Revisión Julio 2016

**Nuevas advertencias:**

Los efectos indeseables pueden ser minimizados usando la mínima dosis efectiva durante el tiempo más corto necesario para controlar los síntomas.

**Nuevas reacciones adversas:**

**Reacciones Gastrointestinales:**

- Se debe tener precaución en pacientes que estén recibiendo concomitantemente medicamentos que puedan incrementar el riesgo de úlcera o sangrado, tales como corticosteroides orales, anticoagulantes tales como warfarina (derivado cumarínico), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, agentes antiagregantes como ácido acetilsalicílico ASA ó nicorandil, ya que incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

- Sangrado gastrointestinal, úlcera y perforación: estos eventos se han reportado con todos los AINEs, que pueden ser fatales, en cualquier momento durante el tratamiento, con o sin síntomas de alerta o historia previa de eventos serios gastrointestinales.
- Este producto puede aumentar los efectos anticoagulantes de la cumarina / derivados cumarínicos.
- Ancianos: Los pacientes ancianos tienen una mayor frecuencia de reacciones adversas a los AINEs, especialmente sangrados gastrointestinales y perforaciones que pueden llegar a ser fatales.

#### Reacciones Cardiovasculares:

Estudios clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de AINEs -excepto aspirina-, especialmente a dosis altas y con tratamiento prolongado, puede estar asociado con un riesgo incrementado de eventos arteriotrombóticos (por ejemplo, infarto de miocardio o evento cerebrovascular).

Al igual que con todos los AINEs, una cuidadosa consideración debe tenerse cuando se están tratando pacientes con hipertensión no controlada existente, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular, así como, antes de iniciar el tratamiento a largo plazo, en pacientes con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (por ejemplo, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo).

Se ha reportado un riesgo incrementado para eventos tromboticos arteriales en pacientes tratados con AINEs -excepto aspirina- por dolor perioperatorio en el contexto de cirugía de revascularización miocárdica bypass (CABG).

Reacciones Cutáneas: raramente se han reportado, en asociación con el uso de AINEs, reacciones dermatológicas serias, algunas de ellas fatales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Los pacientes parecen tener más alto riesgo de estas reacciones en el curso temprano de la terapia, la aparición de las reacciones se produce en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustarse a las indicaciones aprobadas en el Registro Sanitario.



### 3.4.10. KIVEXA TABLETAS

Expediente : 19954549  
 Radicado : 2016116776  
 Fecha : 24/08/2016  
 Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 600mg de Abacavir + 300mg de Lamivudina

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: Kivexa es una combinación de dos análogos nucleosídicos (abacavir y lamivudina). Está indicada en la terapia antirretroviral combinada para el tratamiento de la infección causada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en adultos y niños con un peso de por lo menos 25 kg

Contraindicaciones: Kivexa está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al abacavir o lamivudina, o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias y precauciones:

En esta sección se incluyen las advertencias y precauciones especiales aplicables tanto al abacavir como a lamivudina. No hay precauciones ni advertencias relevantes que sean aplicables a kivexa.

Hipersensibilidad al abacavir:

Abacavir está asociado con un riesgo de reacciones de hipersensibilidad (RHS) caracterizadas por fiebre y/o erupción cutánea con otros síntomas, que indican una implicación de múltiples órganos. Las RHS pueden poner en riesgo la vida y en casos inusuales pueden ser mortales cuando no se tratan correctamente. El riesgo de que ocurra una RHS por abacavir aumenta significativamente en pacientes con resultados positivos en la prueba del alelo HLA-b\*5701. No obstante, las RHS por abacavir se han reportado con menor frecuencia en pacientes que no poseen este alelo

Se debería cumplir con lo siguiente:

- La evaluación del estado de HLA-b\*5701 debería considerarse antes de iniciar el tratamiento con abacavir y también antes de reiniciar el tratamiento con abacavir en pacientes con estado HLA-b\*5701 desconocido que toleraron el abacavir previamente.

- Kivexa no se recomienda para su uso en pacientes con el alelo HLA-b\*5701 ni es pacientes con sospecha previa de RHS por abacavir mientras tomaban cualquier otro medicamento con abacavir (e.g. Kivexa, trizivir, triumeq) sin importar la condición de HLA-b\*5701.
- Se le deberá recordar a cada paciente leer el panfleto para el paciente incluido en el empaque de kivexa. Se les debería recordar la importancia de tomar la tarjeta de alerta incluida en el empaque y conservarla en todo momento.
- En cualquier paciente tratado con kivexa, el diagnóstico clínico de sospecha de reacción de hipersensibilidad debe ser la base de la toma de decisiones clínicas.
- Kivexa debe detenerse sin retraso, incluso en la ausencia del alelo HLA-b\*5701, si se sospecha de RHS. El retraso para detener el tratamiento con kivexa después del inicio de la hipersensibilidad podría resultar en una reacción de riesgo para la vida.
- Se les deberá indicar a los pacientes que han experimentado reacciones de hipersensibilidad, eliminar sus tabletas restantes de kivexa con el fin de evitar reiniciar el abacavir.
- Reiniciar productos que contienen abacavir después de RHS por abacavir puede resultar en un reinicio rápido de los síntomas en horas y podría incluir hipotensión de riesgo para la vida y muerte.
- Sin importar el estado de HLA-b\*5701 del paciente, si se ha descontinuado el tratamiento con cualquier producto que contiene abacavir por cualquier razón y reiniciar el tratamiento con abacavir está en consideración, la razón para descontinuar debe establecerse. Si no puede descartarse una RHS, kivexa o cualquier otro medicamento que contenga abacavir (e.g. Kivexa, trizivir, triumeq) no debe reiniciarse.
- Si se descarta una reacción de hipersensibilidad, los pacientes pueden reiniciar el kivexa. Pocas veces, los pacientes que detuvieron el tratamiento con abacavir por otras razones además de los síntomas de RHS también experimentaron reacciones que ponen en peligro su vida a horas de reiniciar el tratamiento con abacavir. Los pacientes deben estar conscientes de que las RHS puede ocurrir al reiniciar kivexa o cualquier otro medicamento que contenga abacavir (e.g. Kivexa, trizivir, triumeq) y que reiniciar el kivexa o cualquier otro medicamento que contenga abacavir (e.g. Kivexa, trizivir, triumeq) debería asumirse sólo si puede accederse rápidamente a la atención médica.
- Descripción clínica de la RHS por abacavir:
- Las RHS por abacavir se han caracterizado bien por medio de estudios clínicos y durante el seguimiento posterior a la comercialización.
- Los síntomas suelen aparacer durante las primeras seis semanas (tiempo medio de inicio 11 días) del inicio del tratamiento con abacavir, aunque estas reacciones pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento.
- Casi todas las RHS por abacavir incluyen fiebre y/o erupción cutánea como parte del síndrome.

- Otros signos y síntomas que se han observado como parte de las RHSRHS por abacavir incluyen síntomas respiratorios y gastrointestinales, que podrían llevar a un diagnóstico equivocado de RHSRHS como enfermedad respiratoria (neumonía, bronquitis, faringitis) o gastroenteritis.
- Los síntomas relacionados con RHS empeoran con la continuación del tratamiento y pueden ser potencialmente mortales. Estos síntomas generalmente remiten con la discontinuación del abacavir.
- Acidosis láctica/hepatomegalia grave con esteatosis: se han reportado acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis, incluyendo casos mortales, con el uso de análogos nucleosídicos antirretrovíricos, ya sean solos o en combinación, tales como el abacavir y la lamivudina. La mayoría de estos casos se ha presentado en mujeres.
- Entre las características clínicas que pueden indicar el desarrollo de acidosis láctica se incluyen: debilidad generalizada, anorexia y pérdida de peso corporal repentina e inexplicable, síntomas gastrointestinales y síntomas respiratorios (disnea y taquipnea).
- Se debe proceder con precaución cuando se administre kivexa particularmente a aquellos con factores conocidos de riesgo de enfermedad hepática. El tratamiento con kivexa debe ser suspendido en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieran acidosis láctica con o sin hepatitis (que puede incluir hepatomegalia y esteatosis, aún en ausencia de elevaciones notables en los niveles de aminotransferasa)
- Lipodistrofia - en algunos pacientes que recibían terapia antirretroviral en combinación se han observado, separadamente o en conjunto, redistribución/acumulación de la grasa corporal, incluyendo obesidad central, agrandamiento del tejido adiposo dorsocervical (joroba de búfalo), emaciación periférica, adelgazamiento facial, ginecomastia, elevación de las concentraciones séricas de lípidos y sanguíneas de glucosa.
- Aunque todos los miembros de las clases de productos medicinales designados como inhibidores de la proteasa (IP) e inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (inti) han estado asociados con uno o más de estos eventos adversos específicos, vinculados con un síndrome general comúnmente conocido como lipodistrofia, los datos indican que hay diferencias en el riesgo entre los miembros individuales de las respectivas clases terapéuticas.
- Además, el síndrome de lipodistrofia tiene una etiología multifactorial; donde, por ejemplo, el estado de la enfermedad causada por el VIH, la edad avanzada y la duración del tratamiento antirretroviral, todos posiblemente jugando un rol sinérgico importante.
- Por el momento se desconocen las consecuencias a largo plazo de estos eventos.
- El examen clínico debe incluir evaluación en busca de signos físicos de redistribución del tejido adiposo. Se debe considerar la medición de los lípidos séricos y la glucosa sanguínea. Los trastornos lipídicos deben ser manejados en la forma clínicamente apropiada.

- Síndrome de reconstitución inmunológica: en pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmunológica severa al momento de iniciar la terapia antirretroviral (TAR), puede surgir una reacción inflamatoria a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales y causar condiciones clínicas serias, o agravar los síntomas. Típicamente, tales reacciones se han observado en el lapso de las primeras semanas o meses de haber iniciado la TAR. Ejemplos relevantes son la retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o focales y neumonía por pneumocystis jiroveci (p. Carinii). Cualquier síntoma inflamatorio debe ser evaluado sin retraso e iniciar el tratamiento cuando sea necesario. Se ha reportado la presentación de enfermedades autoinmunes (tales como la enfermedad de graves, polimiositis y el síndrome de guillain-barre) durante las fases iniciales de la reconstitución inmunitaria, sin embargo, el tiempo de aparición es más variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces pueden ser de presentación atípica.
- Pacientes coinfectados con el virus de hepatitis b - el uso de lamivudina en estudios clínicos y en productos comercializados ha demostrado que algunos pacientes con enfermedad crónica causada por el virus de hepatitis b (VHB) podrían experimentar evidencia clínica o de laboratorio de hepatitis recurrente al discontinuar la lamivudina, lo cual podría tener consecuencias más graves en los pacientes con enfermedad hepática descompensada. Si kivexa es discontinuado en pacientes co-infectados con el virus de la hepatitis b, se deberían considerar el monitoreo periódico de las pruebas de la función hepática así como de los marcadores de la replicación del VHB.
- Infecciones oportunistas - los pacientes que reciben kivexa o cualquier otro tratamiento antirretroviral todavía pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección causada por el VIH. Por lo tanto, los pacientes deben permanecer bajo una estrecha observación clínica de médicos experimentados en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con el VIH.
- Transmisión de la infección - se les debe notificar a los pacientes que el tratamiento antirretroviral actual, incluso con kivexa, no ha demostrado evitar el riesgo de transmisión del VIH a otros por contacto sexual o contaminación de la sangre. Se deben seguir tomando las precauciones apropiadas.
- Infarto de miocardio
- En un estudio epidemiológico de carácter prospectivo y observacional, diseñado para investigar el índice de casos de infartos de miocardio en pacientes bajo terapia antirretroviral de combinación de fármacos, el uso de abacavir dentro de los seis meses previos estuvo correlacionado con un incremento en el riesgo de desarrollar infarto de miocardio. En un análisis global de estudios clínicos patrocinados por GSK, no se observó riesgo excedente alguno de desarrollar infarto de miocardio con el uso de abacavir. No existe un mecanismo biológico conocido que explique un incremento potencial. Todos los datos disponibles a partir de cohortes observacionales y estudios clínicos controlados no son concluyentes en lo que

respecta a la relación entre el tratamiento con abacavir y el riesgo de desarrollar infarto de miocardio.

- Como medida precautoria, se deberá contemplar el riesgo subyacente de cardiopatía coronaria al prescribir terapias antirretrovirales, incluyendo abacavir, y tomar las medidas necesarias para minimizar todos los factores de riesgo modificables (p.ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus y tabaquismo).

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

- Modificación de precauciones y advertencias.
- Inserto versión GDS19/IPI16 de fecha 05 de Mayo de 2016
- Información para prescribir versión GDS19/IPI16 de fecha 05 de Mayo de 2016
- Tarjeta de alerta basada en la GDS19/IPI16 de fecha 05 de Mayo de 2016

Nuevas precauciones y advertencias:

#### Advertencias y Precauciones

En esta sección se incluyen las advertencias y precauciones especiales aplicables tanto al abacavir como a lamivudina. No hay precauciones ni advertencias relevantes que sean aplicables a Kivexa.

Hipersensibilidad al abacavir.

Abacavir está asociado con un riesgo de reacciones de hipersensibilidad (RHS) caracterizadas con fiebre y/o erupción cutánea con otros síntomas que indican una implicación de múltiples órganos. Las RHS pueden poner en riesgo la vida y en casos inusuales pueden ser mortales cuando no se tratan correctamente. El riesgo de que ocurra una RHS por abacavir aumenta significativamente en pacientes con resultados positivos en la prueba del alelo HLA-B\*5701. No obstante, las RHS por abacavir se han reportado con menor frecuencia en pacientes que no poseen este alelo.

Se debería cumplir con lo siguiente:

- La evaluación del estado de HLA-B\*5701 debería considerarse antes de iniciar el tratamiento con abacavir y también antes de reiniciar el tratamiento con abacavir en pacientes con estado HLA-B\*5701 desconocido que toleraron el abacavir previamente.
- Kivexa no se recomienda para su uso en pacientes con el alelo HLA-B\*5701 ni es pacientes con sospecha previa de RHS por abacavir mientras tomaban cualquier otro medicamento con abacavir (e.g. Ziagen, Trizivir, Triumeq) sin importar la condición de HLA-B\*5701.

- Se le deberá recordar a cada paciente leer el panfleto para el paciente incluido en el empaque de Kivexa. Se les debería recordar la importancia de tomar la Tarjeta de alerta incluida en el empaque y conservarla en todo momento.
- En cualquier paciente tratado con Kivexa, el diagnóstico clínico de sospecha de reacción de hipersensibilidad debe ser la base de la toma de decisiones clínicas.
- Kivexa debe detenerse sin retraso, incluso en la ausencia del alelo HLA-B\*5701, si se sospecha de RHS. El retraso para detener el tratamiento con Kivexa después del inicio de la hipersensibilidad podría resultar en una reacción de riesgo para la vida.
- Se les deberá indicar a los pacientes que han experimentado reacciones de hipersensibilidad, eliminar sus tabletas restantes de Kivexa con el fin de evitar reiniciar el abacavir.
- Reiniciar productos que contienen abacavir después de RHS por abacavir puede resultar en un reinicio rápido de los síntomas en horas y podría incluir hipotensión de riesgo para la vida y muerte.
- Sin importar el estado de HLA-B\*5701 del paciente, si se ha descontinuado el tratamiento con cualquier producto que contiene abacavir por cualquier razón y reiniciar el tratamiento con abacavir está en consideración, la razón para descontinuar debe establecerse. Si RHS no puede descartarse, Kivexa o cualquier otro medicamento que contenga abacavir (e.g. Ziagen, Trizivir, Triumeq) no debe reiniciarse.
- Si se descarta una reacción de hipersensibilidad, los pacientes pueden reiniciar el Kivexa. Pocas veces, los pacientes que detuvieron el tratamiento con abacavir por otras razones además de los síntomas de RHS también experimentaron reacciones que ponen en peligro su vida a horas de reiniciar el tratamiento con abacavir. Los pacientes deben estar conscientes de que RHS puede ocurrir al reiniciar Kivexa o cualquier otro medicamento que contenga abacavir (e.g. Ziagen, Trizivir, Triumeq) y que reiniciar el Kivexa o cualquier otro medicamento que contenga abacavir (e.g. Ziagen, Trizivir, Triumeq) debería asumirse sólo si puede accederse rápidamente a la atención médica.

#### Descripción Clínica de RHS por abacavir:

Las RHS por abacavir se han caracterizado bien por medio de estudios clínicos y durante el seguimiento posterior a la comercialización. Los síntomas suelen aparecer durante las primeras seis semanas (tiempo medio de inicio 11 días) del inicio del tratamiento con abacavir, aunque estas reacciones pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento.

Casi todas las RHS por abacavir incluyen fiebre y/o erupción cutánea como parte del síndrome.

Otros signos y síntomas que se han observado como parte de las RHS por abacavir incluyen síntomas respiratorios y gastrointestinales, que podrían llevar a un diagnóstico equivocado de RHS como enfermedad respiratoria (neumonía, bronquitis, faringitis) o gastroenteritis. Los síntomas relacionados con RHS empeoran con la continuación del tratamiento y pueden ser potencialmente mortales. Estos síntomas generalmente remiten con la discontinuación del abacavir.

#### Acidosis Láctica/Hepatomegalia Grave con Esteatosis:

Se han reportado acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis, incluyendo casos mortales, con el uso de análogos nucleosídicos antirretrovíricos, ya sean solos o en combinación, tales como el abacavir y la lamivudina. La mayoría de estos casos se ha presentado en mujeres.

Entre las características clínicas que pueden indicar el desarrollo de acidosis láctica se incluyen: debilidad generalizada, anorexia y pérdida de peso corporal repentina e inexplicable, síntomas gastrointestinales y síntomas respiratorios (disnea y taquipnea).

Se debe proceder con precaución cuando se administre Kivexa particularmente a aquellos con factores conocidos de riesgo de enfermedad hepática. El tratamiento con Kivexa debe ser suspendido en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieran acidosis láctica con o sin hepatitis (que puede incluir hepatomegalia y esteatosis, aún en ausencia de elevaciones notables en los niveles de aminotransferasa).

#### Lípidos séricos y glucosa en sangre

Los niveles de lípidos séricos y glucosa en sangre pueden aumentar durante la terapia antirretroviral. El control de la enfermedad y los cambios en el estilo de vida también pueden ser factores contribuyentes. Se debe tener en consideración la medición de los niveles de lípidos séricos y glucosa en sangre. Las alteraciones de lípidos deben ser manejadas apropiadamente de acuerdo a la clínica.

Síndrome de Reconstitución Inmunológica: En pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmunológica severa al momento de iniciar la terapia antirretroviral (TAR), puede surgir una reacción inflamatoria a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales y causar condiciones clínicas serias, o agravar los síntomas. Típicamente, tales reacciones se han observado en el lapso de las primeras semanas o meses de haber iniciado la TAR. Ejemplos relevantes son la retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o focales y neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*). Cualquier síntoma inflamatorio debe ser evaluado sin retraso e iniciar

el tratamiento cuando sea necesario. Se ha reportado la presentación de enfermedades autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves, polimiositis y el síndrome de Guillain-Barre) durante las fases iniciales de la reconstitución inmunitaria, sin embargo, el tiempo de aparición es mas variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces pueden ser de presentación atípica.

Pacientes coinfectados con el virus de hepatitis B - El uso de lamivudina en estudios clínicos y en productos comercializados ha demostrado que algunos pacientes con enfermedad crónica causada por el virus de hepatitis B (VHB) podrían experimentar evidencia clínica o de laboratorio de hepatitis recurrente al discontinuar la lamivudina, lo cual podría tener consecuencias más graves en los pacientes con enfermedad hepática descompensada. Si Kivexa es discontinuado en pacientes co-infectados con el virus de la hepatitis B, se deberían considerar el monitoreo periódico de las pruebas de la función hepática así como de los marcadores de la replicación del VHB.

Infecciones oportunistas - Los pacientes que reciben Kivexa o cualquier otro tratamiento antirretroviral todavía pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección causada por el VIH. Por lo tanto, los pacientes deben permanecer bajo una estrecha observación clínica de médicos experimentados en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con el VIH.

Transmisión de la infección - Se les debe notificar a los pacientes que el tratamiento antirretroviral actual, incluso con Kivexa, no ha demostrado evitar el riesgo de transmisión del VIH a otros por contacto sexual o contaminación de la sangre. Se deben seguir tomando las precauciones apropiadas.

#### Infarto de Miocardio

En un estudio epidemiológico de carácter prospectivo y observacional, diseñado para investigar el índice de casos de infartos de miocardio en pacientes bajo terapia antirretroviral de combinación de fármacos, el uso de abacavir dentro de los seis meses previos estuvo correlacionado con un incremento en el riesgo de desarrollar infarto de miocardio. En un análisis global de estudios clínicos patrocinados por GSK, no se observó riesgo excedente alguno de desarrollar infarto de miocardio con el uso de abacavir. No existe un mecanismo biológico conocido que explique un incremento potencial. Todos los datos disponibles a partir de cohortes observacionales y estudios clínicos controlados no son concluyentes en lo que respecta a la relación entre el tratamiento con abacavir y el riesgo de desarrollar infarto de miocardio.

Como medida precautoria, se deberá contemplar el riesgo subyacente de cardiopatía coronaria al prescribir terapias antirretrovirales, incluyendo abacavir, y tomar las medidas necesarias para minimizar todos los factores de riesgo modificables (p.ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus y tabaquismo).



**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de precauciones y advertencias.**
- **Inserto versión GDS19/IP16 de fecha 05 de Mayo de 2016**
- **Información para prescribir versión GDS19/IP16 de fecha 05 de Mayo de 2016**
- **Tarjeta de alerta basada en la GDS19/IP16 de fecha 05 de Mayo de 2016**

**Nuevas precauciones y advertencias:**

#### **Advertencias y Precauciones**

En esta sección se incluyen las advertencias y precauciones especiales aplicables tanto al abacavir como a lamivudina. No hay precauciones ni advertencias relevantes que sean aplicables a Kivexa. Hipersensibilidad al abacavir.

Abacavir está asociado con un riesgo de reacciones de hipersensibilidad (RHS) caracterizadas con fiebre y/o erupción cutánea con otros síntomas que indican una implicación de múltiples órganos. Las RHS pueden poner en riesgo la vida y en casos inusuales pueden ser mortales cuando no se tratan correctamente. El riesgo de que ocurra una RHS por abacavir aumenta significativamente en pacientes con resultados positivos en la prueba del alelo HLA-B\*5701. No obstante, las RHS por abacavir se han reportado con menor frecuencia en pacientes que no poseen este alelo.

Se debería cumplir con lo siguiente:

- La evaluación del estado de HLA-B\*5701 debería considerarse antes de iniciar el tratamiento con abacavir y también antes de reiniciar el tratamiento con abacavir en pacientes con estado HLA-B\*5701 desconocido que toleraron el abacavir previamente.
- Kivexa no se recomienda para su uso en pacientes con el alelo HLA-B\*5701 ni es pacientes con sospecha previa de RHS por abacavir mientras tomaban cualquier otro medicamento con abacavir (e.g. Ziagen, Trizivir, Triumeq) sin importar la condición de HLA-B\*5701.
- Se le deberá recordar a cada paciente leer el panfleto para el paciente incluido en el empaque de Kivexa. Se les debería recordar la importancia de tomar la Tarjeta de alerta incluida en el empaque y conservarla en todo momento.

- En cualquier paciente tratado con Kivexa, el diagnóstico clínico de sospecha de reacción de hipersensibilidad debe ser la base de la toma de decisiones clínicas.
- Kivexa debe detenerse sin retraso, incluso en la ausencia del alelo HLA-B\*5701, si se sospecha de RHS. El retraso para detener el tratamiento con Kivexa después del inicio de la hipersensibilidad podría resultar en una reacción de riesgo para la vida.
- Se les deberá indicar a los pacientes que han experimentado reacciones de hipersensibilidad, eliminar sus tabletas restantes de Kivexa con el fin de evitar reiniciar el abacavir.
- Reiniciar productos que contienen abacavir después de RHS por abacavir puede resultar en un reinicio rápido de los síntomas en horas y podría incluir hipotensión de riesgo para la vida y muerte.
- Sin importar el estado de HLA-B\*5701 del paciente, si se ha descontinuado el tratamiento con cualquier producto que contiene abacavir por cualquier razón y reiniciar el tratamiento con abacavir está en consideración, la razón para descontinuar debe establecerse. Si RHS no puede descartarse, Kivexa o cualquier otro medicamento que contenga abacavir (e.g. Ziagen, Trizivir, Triumeq) no debe reiniciarse.
- Si se descarta una reacción de hipersensibilidad, los pacientes pueden reiniciar el Kivexa. Pocas veces, los pacientes que detuvieron el tratamiento con abacavir por otras razones además de los síntomas de RHS también experimentaron reacciones que ponen en peligro su vida a horas de reiniciar el tratamiento con abacavir. Los pacientes deben estar conscientes de que RHS puede ocurrir al reiniciar Kivexa o cualquier otro medicamento que contenga abacavir (e.g. Ziagen, Trizivir, Triumeq) y que reiniciar el Kivexa o cualquier otro medicamento que contenga abacavir (e.g. Ziagen, Trizivir, Triumeq) debería asumirse sólo si puede accederse rápidamente a la atención médica.

#### Descripción Clínica de RHS por abacavir:

Las RHS por abacavir se han caracterizado bien por medio de estudios clínicos y durante el seguimiento posterior a la comercialización. Los síntomas suelen aparecer durante las primeras seis semanas (tiempo medio de inicio 11 días) del inicio del tratamiento con abacavir, aunque estas reacciones pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento.

Casi todas las RHS por abacavir incluyen fiebre y/o erupción cutánea como parte del síndrome.

Otros signos y síntomas que se han observado como parte de las RHS por abacavir incluyen síntomas respiratorios y gastrointestinales, que podrían llevar a un diagnóstico equivocado de RHS como enfermedad respiratoria (neumonía, bronquitis, faringitis) o gastroenteritis. Los síntomas relacionados con RHS empeoran con la continuación del tratamiento y pueden ser potencialmente mortales. Estos síntomas generalmente remiten con la discontinuación del abacavir.

#### Acidosis Láctica/Hepatomegalia Grave con Esteatosis:

Se han reportado acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis, incluyendo casos mortales, con el uso de análogos nucleosídicos antirretrovíricos, ya sean solos o en combinación, tales como el abacavir y la lamivudina. La mayoría de estos casos se ha presentado en mujeres.

Entre las características clínicas que pueden indicar el desarrollo de acidosis láctica se incluyen: debilidad generalizada, anorexia y pérdida de peso corporal repentina e inexplicable, síntomas gastrointestinales y síntomas respiratorios (disnea y taquipnea).

Se debe proceder con precaución cuando se administre Kivexa particularmente a aquellos con factores conocidos de riesgo de enfermedad hepática. El tratamiento con Kivexa debe ser suspendido en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieran acidosis láctica con o sin hepatitis (que puede incluir hepatomegalia y esteatosis, aún en ausencia de elevaciones notables en los niveles de aminotransferasa).

#### Lípidos séricos y glucosa en sangre

Los niveles de lípidos séricos y glucosa en sangre pueden aumentar durante la terapia antirretroviral. El control de la enfermedad y los cambios en el estilo de vida también pueden ser factores contribuyentes. Se debe tener en consideración la medición de los niveles de lípidos séricos y glucosa en sangre. Las alteraciones de lípidos deben ser manejadas apropiadamente de acuerdo a la clínica.

**Síndrome de Reconstitución Inmunológica:** En pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmunológica severa al momento de iniciar la terapia antirretroviral (TAR), puede surgir una reacción inflamatoria a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales y causar condiciones clínicas serias, o agravar los síntomas. Típicamente, tales reacciones se han observado en el lapso de las primeras semanas o meses de haber iniciado la TAR. Ejemplos relevantes son la retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o

focales y neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*). Cualquier síntoma inflamatorio debe ser evaluado sin retraso e iniciar el tratamiento cuando sea necesario. Se ha reportado la presentación de enfermedades autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves, polimiositis y el síndrome de Guillain-Barre) durante las fases iniciales de la reconstitución inmunitaria, sin embargo, el tiempo de aparición es más variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces pueden ser de presentación atípica.

**Pacientes coinfectados con el virus de hepatitis B - El uso de lamivudina en estudios clínicos y en productos comercializados ha demostrado que algunos pacientes con enfermedad crónica causada por el virus de hepatitis B (VHB) podrían experimentar evidencia clínica o de laboratorio de hepatitis recurrente al discontinuar la lamivudina, lo cual podría tener consecuencias más graves en los pacientes con enfermedad hepática descompensada. Si Kivexa es discontinuado en pacientes co-infectados con el virus de la hepatitis B, se deberían considerar el monitoreo periódico de las pruebas de la función hepática así como de los marcadores de la replicación del VHB.**

**Infecciones oportunistas - Los pacientes que reciben Kivexa o cualquier otro tratamiento antirretroviral todavía pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección causada por el VIH. Por lo tanto, los pacientes deben permanecer bajo una estrecha observación clínica de médicos experimentados en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con el VIH.**

**Transmisión de la infección - Se les debe notificar a los pacientes que el tratamiento antirretroviral actual, incluso con Kivexa, no ha demostrado evitar el riesgo de transmisión del VIH a otros por contacto sexual o contaminación de la sangre. Se deben seguir tomando las precauciones apropiadas.**

### **Infarto de Miocardio**

**En un estudio epidemiológico de carácter prospectivo y observacional, diseñado para investigar el índice de casos de infartos de miocardio en pacientes bajo terapia antirretroviral de combinación de fármacos, el uso de abacavir dentro de los seis meses previos estuvo correlacionado con un incremento en el riesgo de desarrollar infarto de miocardio. En un análisis global de estudios clínicos patrocinados por GSK, no se observó riesgo excedente alguno de desarrollar infarto de miocardio con el uso de abacavir. No existe un mecanismo biológico conocido que explique un incremento potencial. Todos los datos disponibles a partir de cohortes observacionales y estudios clínicos controlados no son concluyentes en lo que respecta a la relación entre el tratamiento con abacavir y el riesgo de desarrollar infarto de miocardio.**

Como medida precautoria, se deberá contemplar el riesgo subyacente de cardiopatía coronaria al prescribir terapias antirretrovirales, incluyendo abacavir, y tomar las medidas necesarias para minimizar todos los factores de riesgo modificables (p.ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus y tabaquismo).

### 3.4.11. ZIAGEN SOLUCIÓN ORAL ZIAGEN TABLETAS

Expediente : 19904122 / 19904123  
 Radicado : 2016117909 / 2016117912  
 Fecha : 25/08/2016  
 Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:

Cada mL contiene 20 mg de Abacavir

Cada tableta contiene 300 mg de Abacavir

Forma farmacéutica: Solución oral / Tableta recubierta ranurada

Indicaciones: Ziagen se indica en la terapia antirretrovírica de combinación, para el tratamiento de la infección ocasionada por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en adultos y niños.

Contraindicaciones: Ziagen se contraindica en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida al abacavir, o a cualquier ingrediente de las formulaciones ziagen en tabletas o en solución oral.

Precauciones y advertencias:

Abacavir está asociado con un riesgo de reacciones de hipersensibilidad (rhs) caracterizadas con fiebre y/o erupción cutánea con otros síntomas que indican una implicación de múltiples órganos. Las rhs pueden poner en riesgo la vida y en casos inusuales pueden ser mortales cuando no se tratan correctamente. El riesgo de que ocurra una rhs por abacavir aumenta significativamente en pacientes con resultados positivos en la prueba del alelo hla-b\*5701. No obstante, las rhs por abacavir se han reportado con menor frecuencia en pacientes que no poseen este alelo.

Se debería cumplir con lo siguiente:

La evaluación del estado de hla-b\*5701 debería considerarse antes de iniciar el tratamiento con abacavir y también antes de reiniciar el tratamiento con abacavir en pacientes con estado hla-b\*5701 desconocido que toleraron el abacavir previamente.

Ziagen no se recomienda para su uso en pacientes con el alelo hla-b\*5701 ni es pacientes con sospecha previa de rhs por abacavir mientras tomaban cualquier otro medicamento con abacavir (e.g. Kivexa, trizivir, triumeq) sin importar la condición de hla-b\*5701.

Se le deberá recordar a cada paciente leer el panfleto para el paciente incluido en el empaque de ziagen. Se les debería recordar la importancia de tomar la tarjeta de alerta incluida en el empaque y conservarla en todo momento.

En cualquier paciente tratado con ziagen, el diagnóstico clínico de sospecha de reacción de hipersensibilidad debe ser la base de la toma de decisiones clínicas. Ziagen debe detenerse sin retraso, incluso en la ausencia del alelo hla-b\*5701, si se sospecha de rhs. El retraso para detener el tratamiento con ziagen después del inicio de la hipersensibilidad podría resultar en una reacción de riesgo para la vida.

Se les deberá indicar a los pacientes que han experimentado reacciones de hipersensibilidad, eliminar sus tabletas restantes de ziagen con el fin de evitar reiniciar el abacavir.

Reiniciar productos que contienen abacavir después de rhs por abacavir puede resultar en un reinicio rápido de los síntomas en horas y podría incluir hipotensión de riesgo para la vida y muerte.

Sin importar el estado de hla-b\*5701 del paciente, si se ha descontinuado el tratamiento con cualquier producto que contiene abacavir por cualquier razón y reiniciar el tratamiento con abacavir está en consideración, la razón para descontinuar debe establecerse. Si rhs no puede descartarse, ziagen o cualquier otro medicamento que contenga abacavir (e.g. Kivexa, trizivir, triumeq) no debe reiniciarse.

Si se descarta una reacción de hipersensibilidad, los pacientes pueden reiniciar el ziagen. Pocas veces, los pacientes que detuvieron el tratamiento con abacavir por otras razones además de los síntomas de rhs también experimentaron reacciones que ponen en peligro su vida a horas de reiniciar el tratamiento con abacavir. Los pacientes deben estar conscientes de que rhs puede ocurrir al reiniciar ziagen o cualquier otro medicamento que contenga abacavir (e.g. Kivexa, trizivir, triumeq) y que reiniciar el ziagen o cualquier otro medicamento que contenga abacavir (e.g. Kivexa, trizivir, triumeq) debería asumirse sólo si puede accederse rápidamente a la atención médica.

Descripción clínica del rhs por abacavir:

Las rhs por abacavir se han caracterizado bien por medio de estudios clínicos y durante el seguimiento posterior a la comercialización. Los síntomas suelen aparecer durante las

primeras seis semanas (tiempo medio de inicio 11 días) del inicio del tratamiento con abacavir, aunque estas reacciones pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento.

Casi todas las rhs por abacavir incluyen fiebre o exantema, o ambas cosas, como parte del síndrome.

Otros signos y síntomas que se han observado como parte de las rhs por abacavir incluyen síntomas respiratorios y gastrointestinales, que podrían llevar a un diagnóstico equivocado de rhs como enfermedad respiratoria (neumonía, bronquitis, faringitis) o gastroenteritis. Los síntomas relacionados con rhs empeoran si se continúa con la terapia y pueden llegar a ser potencialmente mortales. Estos síntomas suelen resolverse al suspender la terapia con ziagen.

#### § acidosis láctica/hepatomegalia severa con esteatosis

Se han comunicado casos de acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, con inclusión de casos mortales, al usar análogos de nucleósido antirretrovíricos, ya sea solos o en combinación, incluyendo abacavir. La mayoría de estos casos ha tenido lugar en mujeres.

Las manifestaciones clínicas que pueden indicar el desarrollo de acidosis láctica incluyen debilidad generalizada, anorexia y pérdida de peso súbita e inexplicable, así como síntomas gastrointestinales y síntomas respiratorios (disnea y taquipnea).

Se debe tener precaución al administrar ziagen, particularmente a los que se sabe exhiben factores de riesgo de padecer hepatopatías. Se debe suspender el tratamiento con ziagen en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieran la presencia de acidosis láctica con o sin hepatitis (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis, aún en ausencia de elevaciones muy notables en los niveles de aminotransferasas).

#### § redistribución de la grasa

En algunos pacientes que reciben terapia antirretrovírica de combinación, se ha observado una redistribución / acumulación de grasa corporal, con inclusión de obesidad central, aumento de la grasa dorsocervical (joroba de búfalo), adelgazamiento periférico, adelgazamiento facial, crecimiento mamario, niveles elevados de lípidos séricos y glucosa sanguínea, ya sea por separado o conjuntamente.

Aunque se ha asociado a todos los miembros de las clases de medicamentos inhibidores de la proteasa (pi, por sus siglas en inglés), e inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (nrti, por sus siglas en inglés), con uno o más de estos efectos adversos específicos, ligados a un síndrome general conocido comúnmente como lipodistrofia, los datos disponibles indican que existen diferencias en cuanto al riesgo entre los miembros individuales de las respectivas clases terapéuticas.

Además, el síndrome de lipodistrofia tiene una etiología multifactorial; donde por ejemplo, el estado de la enfermedad ocasionada por el vih, la edad avanzada y la duración del tratamiento antirretrovírico, todos desempeñan papeles importantes, posiblemente sinérgicos.

En la actualidad, se desconocen las consecuencias a largo plazo de estos efectos. El examen clínico debe incluir una evaluación de los signos físicos de la redistribución de grasa. Se debe considerar la medición de los niveles de lípidos séricos y glucosa sanguínea. Los trastornos lipídicos deben tratarse según sea clínicamente adecuado.

- **Síndrome de reconstitución inmunológica**

En aquellos pacientes infectados con el vih, que presentan una deficiencia inmunitaria de grado severo al momento de iniciar la terapia antirretrovírica (tar), puede ocurrir alguna reacción inflamatoria a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales, que ocasionen serios trastornos clínicos o un agravamiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se observan dentro de las primeras semanas o meses posteriores a la iniciación de la tar. Ejemplos importantes son la retinitis citomegalovírica, infecciones micobacterianas generalizadas o focales, o ambas, así como neumonía ocasionada por cepas de pneumocystis jiroveci (p. Carinii). Debe evaluarse, sin demora alguna, cualquier síntoma inflamatorio que se presente y, cuando sea necesario, iniciarse un tratamiento. Se ha reportado la presentación de enfermedades autoinmunes (tales como la enfermedad de graves, polimiositis y el síndrome de guillain-barre) durante las fases iniciales de la reconstitución inmunitaria, sin embargo, el tiempo de aparición es mas variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces pueden ser de presentación atípica. Infecciones oportunistas

Los pacientes que reciben ziagen, o cualquier otra terapia antirretrovírica, aún pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección ocasionada por el vih. Por tanto, todos los pacientes deben permanecer bajo observación clínica cercana de médicos experimentados en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con el vih.

- **Transmisión de la infección**

Se debe advertir a los pacientes que no se ha probado que la terapia antirretrovírica actual, incluyendo ziagen, prevenga el riesgo de transmisión del vih a otros sujetos a través del contacto sexual o contaminación de la sangre. Se deben seguir tomando precauciones adecuadas.

**Solución oral:**

La formulación ziagen en solución oral contiene sorbitol, el cual es capaz de ocasionar dolor abdominal y diarrea. Al metabolizarse, el sorbitol se convierte en fructosa, por lo que no es adecuado administrar esta formulación a pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa.



### Infarto de miocardio

En un estudio epidemiológico de carácter prospectivo y observacional, diseñado para investigar el índice de casos de infartos de miocardio en pacientes bajo terapia antirretroviral de combinación de fármacos, el uso de abacavir dentro de los seis meses previos estuvo correlacionado con un incremento en el riesgo de desarrollar infarto de miocardio. En un análisis global de estudios clínicos patrocinados por gsk, no se observó riesgo excedente alguno de desarrollar infarto de miocardio con el uso de abacavir. No existe un mecanismo biológico conocido que explique un incremento potencial. Todos los datos disponibles a partir de cohortes observacionales y estudios clínicos controlados no son concluyentes en lo que respecta a la relación entre el tratamiento con abacavir y el riesgo de desarrollar infarto de miocardio.

Como medida precautoria, se deberá contemplar el riesgo subyacente de cardiopatía coronaria al prescribir terapias antirretrovirales, incluyendo abacavir, y tomar terapias antirretrovirales, incluyendo abacavir, y tomar las medidas necesarias para minimizar todos los factores de riesgo modificables (p.ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus y tabaquismo).

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

- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto versión GDS29/IP110 de fecha 05 de Mayo de 2016
- Información para prescribir versión GDS29/IP110 de fecha 05 de Mayo de 2016
- Tarjeta de alerta basada en la GDS29/IP110 de fecha 05 de Mayo de 2016

Nuevas reacciones adversas:

### Hipersensibilidad

Abacavir está asociado con un riesgo de reacciones de hipersensibilidad (RHS) caracterizadas con fiebre y/o erupción cutánea con otros síntomas que indican una implicación de múltiples órganos. Las RHS pueden poner en riesgo la vida y en casos inusuales pueden ser mortales cuando no se tratan correctamente. El riesgo de que ocurra una RHS por abacavir aumenta significativamente en pacientes con resultados positivos en la prueba del alelo HLA-B\*5701. No obstante, las RHS por abacavir se han reportado con menor frecuencia en pacientes que no poseen este alelo.

Se debería cumplir con lo siguiente:

- La evaluación del estado de HLA-B\*5701 debería considerarse antes de iniciar el tratamiento con abacavir y también antes de reiniciar el tratamiento con abacavir

en pacientes con estado HLA-B\*5701 desconocido que toleraron el abacavir previamente.

- ZIAGEN no se recomienda para su uso en pacientes con el alelo HLA-B\*5701 ni es pacientes con sospecha previa de RHS por abacavir mientras tomaban cualquier otro medicamento con abacavir (e.g. KIVEXA, TRIZIVIR, TRIUMEQ) sin importar la condición de HLA-B\*5701.
- Se le deberá recordar a cada paciente leer el panfleto para el paciente incluido en el empaque de ZIAGEN. Se les debería recordar la importancia de tomar la Tarjeta de alerta incluida en el empaque y conservarla en todo momento.
- En cualquier paciente tratado con Ziagen, el diagnóstico clínico de sospecha de reacción de hipersensibilidad debe ser la base de la toma de decisiones clínicas.
- Ziagen debe detenerse sin retraso, incluso en la ausencia del alelo HLA-B\*5701, si se sospecha de RHS. El retraso para detener el tratamiento con Ziagen después del inicio de la hipersensibilidad podría resultar en una reacción de riesgo para la vida.
- Se les deberá indicar a los pacientes que han experimentado reacciones de hipersensibilidad, eliminar sus tabletas restantes de Ziagen con el fin de evitar reiniciar el abacavir.
- Reiniciar productos que contienen abacavir después de RHS por abacavir puede resultar en un reinicio rápido de los síntomas en horas y podría incluir hipotensión de riesgo para la vida y muerte.
- Sin importar el estado de HLA-B\*5701 del paciente, si se ha descontinuado el tratamiento con cualquier producto que contiene abacavir por cualquier razón y reiniciar el tratamiento con abacavir está en consideración, la razón para descontinuar debe establecerse. Si RHS no puede descartarse, ZIAGEN o cualquier otro medicamento que contenga abacavir (e.g. KIVEXA, TRIZIVIR, TRIUMEQ) no debe reiniciarse.
- Si se descarta una reacción de hipersensibilidad, los pacientes pueden reiniciar el ZIAGEN. Pocas veces, los pacientes que detuvieron el tratamiento con abacavir por otras razones además de los síntomas de RHS también experimentaron reacciones que ponen en peligro su vida a horas de reiniciar el tratamiento con abacavir (ver la Sección 4.8 Descripción de reacciones adversas seleccionadas). Los pacientes deben estar conscientes de que RHS puede ocurrir al reiniciar ZIAGEN o cualquier otro medicamento que contenga abacavir (e.g. KIVEXA, TRIZIVIR, TRIUMEQ) y que reiniciar el ZIAGEN o cualquier otro medicamento que

contenga abacavir (e.g. KIVEXA, TRIZIVIR, TRIUMEQ) debería asumirse sólo si puede accederse rápidamente a la atención médica.

#### Descripción Clínica del RHS por abacavir:

Las RHS por abacavir se han caracterizado bien por medio de estudios clínicos y durante el seguimiento posterior a la comercialización. Los síntomas suelen aparecer durante las primeras seis semanas (tiempo medio de inicio 11 días) del inicio del tratamiento con abacavir, aunque estas reacciones pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento.

Casi todas las RHS por abacavir incluyen fiebre o exantema, o ambas cosas, como parte del síndrome.

Otros signos y síntomas que se han observado como parte de las RHS por abacavir incluyen síntomas respiratorios y gastrointestinales, que podrían llevar a un diagnóstico equivocado de RHS como enfermedad respiratoria (neumonía, bronquitis, faringitis) o gastroenteritis (ver Reacciones adversas, Descripción de reacciones adversas seleccionadas). Los síntomas relacionados con RHS empeoran si se continúa con la terapia y pueden llegar a ser potencialmente mortales. Estos síntomas suelen resolverse al suspender la terapia con ZIAGEN.

- Acidosis Láctica/Hepatomegalia Severa con Esteatosis

Se han comunicado casos de acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, con inclusión de casos mortales, al usar análogos de nucleósido antirretrovíricos, ya sea solos o en combinación, incluyendo abacavir. La mayoría de estos casos ha tenido lugar en mujeres.

Las manifestaciones clínicas que pueden indicar el desarrollo de acidosis láctica incluyen debilidad generalizada, anorexia y pérdida de peso súbita e inexplicable, así como síntomas gastrointestinales y síntomas respiratorios (disnea y taquipnea).

Se debe tener precaución al administrar ZIAGEN, particularmente a los que se sabe exhiben factores de riesgo de padecer hepatopatías. Se debe suspender el tratamiento con ZIAGEN en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieran la presencia de acidosis láctica con o sin hepatitis (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis, aún en ausencia de elevaciones muy notables en los niveles de aminotransferasas).

- Lípidos séricos y glucosa en sangre

Los niveles de lípidos séricos y glucosa en sangre pueden aumentar durante la terapia antirretroviral. El control de la enfermedad y los cambios en el estilo de vida también

pueden ser factores contribuyentes. Se debe tener en consideración la medición de los niveles de lípidos séricos y glucosa en sangre. Las alteraciones de lípidos deben ser manejadas apropiadamente de acuerdo a la clínica.

- Síndrome de Reconstitución Inmunológica

En aquellos pacientes infectados con el VIH, que presentan una deficiencia inmunitaria de grado severo al momento de iniciar la terapia antirretrovírica (TAR), puede ocurrir alguna reacción inflamatoria a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales, que ocasionen serios trastornos clínicos o un agravamiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se observan dentro de las primeras semanas o meses posteriores a la iniciación de la TAR. Ejemplos importantes son la retinitis citomegalovírica, infecciones micobacterianas generalizadas o focales, o ambas, así como neumonía ocasionada por cepas de *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*). Debe evaluarse, sin demora alguna, cualquier síntoma inflamatorio que se presente y, cuando sea necesario, iniciarse un tratamiento. Se ha reportado la presentación de enfermedades autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves, polimiositis y el síndrome de Guillain-Barre) durante las fases iniciales de la reconstitución inmunitaria, sin embargo, el tiempo de aparición es mas variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces pueden ser de presentación atípica.

- Infecciones oportunistas

Los pacientes que reciben ZIAGEN, o cualquier otra terapia antirretrovírica, aún pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección ocasionada por el VIH. Por tanto, todos los pacientes deben permanecer bajo observación clínica cercana de médicos experimentados en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con el VIH.

- Transmisión de la infección

Se debe advertir a los pacientes que no se ha probado que la terapia antirretrovírica actual, incluyendo ZIAGEN, prevenga el riesgo de transmisión del VIH a otros sujetos a través del contacto sexual o contaminación de la sangre. Se deben seguir tomando precauciones adecuadas.

- Infarto de Miocardio

En un estudio epidemiológico de carácter prospectivo y observacional, diseñado para investigar el índice de casos de infartos de miocardio en pacientes bajo terapia antirretroviral de combinación de fármacos, el uso de abacavir dentro de los seis meses previos estuvo correlacionado con un incremento en el riesgo de desarrollar infarto de miocardio. En un análisis global de estudios clínicos patrocinados por GSK, no se observó riesgo excedente alguno de desarrollar infarto de miocardio con el uso de abacavir. No existe un mecanismo biológico conocido que explique un incremento potencial. Todos los datos disponibles a partir de cohortes observacionales y estudios

clínicos controlados no son concluyentes en lo que respecta a la relación entre el tratamiento con abacavir y el riesgo de desarrollar infarto de miocardio.

Como medida precautoria, se deberá contemplar el riesgo subyacente de cardiopatía coronaria al prescribir terapias antirretrovirales, incluyendo abacavir, y tomar las medidas necesarias para minimizar todos los factores de riesgo modificables (p.ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus y tabaquismo).

Solución oral:

La formulación Ziagen en solución oral contiene sorbitol, el cual es capaz de ocasionar dolor abdominal y diarrea. Al metabolizarse, el sorbitol se convierte en fructosa, por lo que no es adecuado administrar esta formulación a pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de reacciones adversas.**
- **Inserto versión GDS29/IP110 de fecha 05 de Mayo de 2016**
- **Información para prescribir versión GDS29/IP110 de fecha 05 de Mayo de 2016**
- **Tarjeta de alerta basada en la GDS29/IP110 de fecha 05 de Mayo de 2016**

**Nuevas reacciones adversas:**

#### **Hipersensibilidad**

**Abacavir está asociado con un riesgo de reacciones de hipersensibilidad (RHS) caracterizadas con fiebre y/o erupción cutánea con otros síntomas que indican una implicación de múltiples órganos. Las RHS pueden poner en riesgo la vida y en casos inusuales pueden ser mortales cuando no se tratan correctamente. El riesgo de que ocurra una RHS por abacavir aumenta significativamente en pacientes con resultados positivos en la prueba del alelo HLA-B\*5701. No obstante, las RHS por abacavir se han reportado con menor frecuencia en pacientes que no poseen este alelo.**

**Se debería cumplir con lo siguiente:**

- **La evaluación del estado de HLA-B\*5701 debería considerarse antes de iniciar el tratamiento con abacavir y también antes de reiniciar el tratamiento con abacavir en pacientes con estado HLA-B\*5701 desconocido que toleraron el abacavir previamente.**
- **Ziagen no se recomienda para su uso en pacientes con el alelo HLA-B\*5701 ni en pacientes con sospecha previa de RHS por abacavir mientras tomaban**

cualquier otro medicamento con abacavir (e.g. kivexa, trizivir, triumeq) sin importar la condición de HLA-B\*5701.

- Se le deberá recordar a cada paciente leer el panfleto para el paciente incluido en el empaque de Ziagen. Se les debería recordar la importancia de tomar la Tarjeta de alerta incluida en el empaque y conservarla en todo momento.
- En cualquier paciente tratado con Ziagen, el diagnóstico clínico de sospecha de reacción de hipersensibilidad debe ser la base de la toma de decisiones clínicas.
- Ziagen debe detenerse sin retraso, incluso en la ausencia del alelo HLA-B\*5701, si se sospecha de RHS. El retraso para detener el tratamiento con Ziagen después del inicio de la hipersensibilidad podría resultar en una reacción de riesgo para la vida.
- Se les deberá indicar a los pacientes que han experimentado reacciones de hipersensibilidad, eliminar sus tabletas restantes de Ziagen con el fin de evitar reiniciar el abacavir.
- Reiniciar productos que contienen abacavir después de RHS por abacavir puede resultar en un reinicio rápido de los síntomas en horas y podría incluir hipotensión de riesgo para la vida y muerte.
- Sin importar el estado de HLA-B\*5701 del paciente, si se ha discontinuado el tratamiento con cualquier producto que contiene abacavir por cualquier razón y reiniciar el tratamiento con abacavir está en consideración, la razón para discontinuar debe establecerse. Si RHS no puede descartarse, Ziagen o cualquier otro medicamento que contenga abacavir (e.g. Kivexa, Trizivir, Triumeq) no debe reiniciarse.
- Si se descarta una reacción de hipersensibilidad, los pacientes pueden reiniciar el Ziagen. Pocas veces, los pacientes que detuvieron el tratamiento con abacavir por otras razones además de los síntomas de RHS también experimentaron reacciones que ponen en peligro su vida a horas de reiniciar el tratamiento con abacavir (ver la Sección 4.8 Descripción de reacciones adversas seleccionadas). Los pacientes deben estar conscientes de que RHS puede ocurrir al reiniciar Ziagen o cualquier otro medicamento que contenga abacavir (e.g. Kivexa, Trizivir, Triumeq) y que reiniciar el Ziagen o cualquier otro medicamento que contenga abacavir (e.g. Kivexa, Trizivir,

Triumeq) debería asumirse sólo si puede accederse rápidamente a la atención médica.

#### Descripción Clínica del RHS por abacavir:

Las RHS por abacavir se han caracterizado bien por medio de estudios clínicos y durante el seguimiento posterior a la comercialización. Los síntomas suelen aparecer durante las primeras seis semanas (tiempo medio de inicio 11 días) del inicio del tratamiento con abacavir, aunque estas reacciones pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento.

Casi todas las RHS por abacavir incluyen fiebre o exantema, o ambas cosas, como parte del síndrome.

Otros signos y síntomas que se han observado como parte de las RHS por abacavir incluyen síntomas respiratorios y gastrointestinales, que podrían llevar a un diagnóstico equivocado de RHS como enfermedad respiratoria (neumonía, bronquitis, faringitis) o gastroenteritis (ver Reacciones adversas, Descripción de reacciones adversas seleccionadas). Los síntomas relacionados con RHS empeoran si se continúa con la terapia y pueden llegar a ser potencialmente mortales. Estos síntomas suelen resolverse al suspender la terapia con Ziagen.

#### ▪ Acidosis Láctica/Hepatomegalia Severa con Esteatosis

Se han comunicado casos de acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, con inclusión de casos mortales, al usar análogos de nucleósido antirretrovíricos, ya sea solos o en combinación, incluyendo abacavir. La mayoría de estos casos ha tenido lugar en mujeres.

Las manifestaciones clínicas que pueden indicar el desarrollo de acidosis láctica incluyen debilidad generalizada, anorexia y pérdida de peso súbita e inexplicable, así como síntomas gastrointestinales y síntomas respiratorios (disnea y taquipnea).

Se debe tener precaución al administrar Ziagen, particularmente a los que se sabe exhiben factores de riesgo de padecer hepatopatías. Se debe suspender el tratamiento con Ziagen en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieran la presencia de acidosis láctica con o sin hepatitis (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis, aún en ausencia de elevaciones muy notables en los niveles de aminotransferasas).

- Lípidos séricos y glucosa en sangre

Los niveles de lípidos séricos y glucosa en sangre pueden aumentar durante la terapia antirretroviral. El control de la enfermedad y los cambios en el estilo de vida también pueden ser factores contribuyentes. Se debe tener en consideración la medición de los niveles de lípidos séricos y glucosa en sangre. Las alteraciones de lípidos deben ser manejadas apropiadamente de acuerdo a la clínica.

- **Síndrome de Reconstitución Inmunológica**

En aquellos pacientes infectados con el VIH, que presentan una deficiencia inmunitaria de grado severo al momento de iniciar la terapia antirretrovírica (TAR), puede ocurrir alguna reacción inflamatoria a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales, que ocasionen serios trastornos clínicos o un agravamiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se observan dentro de las primeras semanas o meses posteriores a la iniciación de la TAR. Ejemplos importantes son la retinitis citomegalovírica, infecciones micobacterianas generalizadas o focales, o ambas, así como neumonía ocasionada por cepas de *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*). Debe evaluarse, sin demora alguna, cualquier síntoma inflamatorio que se presente y, cuando sea necesario, iniciarse un tratamiento. Se ha reportado la presentación de enfermedades autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves, polimiositis y el síndrome de Guillain-Barre) durante las fases iniciales de la reconstitución inmunitaria, sin embargo, el tiempo de aparición es más variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces pueden ser de presentación atípica.

- **Infecciones oportunistas**

Los pacientes que reciben Ziagen, o cualquier otra terapia antirretrovírica, aún pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección ocasionada por el VIH. Por tanto, todos los pacientes deben permanecer bajo observación clínica cercana de médicos experimentados en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con el VIH.

- **Transmisión de la infección**

Se debe advertir a los pacientes que no se ha probado que la terapia antirretrovírica actual, incluyendo Ziagen, prevenga el riesgo de transmisión del VIH a otros sujetos a través del contacto sexual o contaminación de la sangre. Se deben seguir tomando precauciones adecuadas.

- **Infarto de Miocardio**

En un estudio epidemiológico de carácter prospectivo y observacional, diseñado para investigar el índice de casos de infartos de miocardio en pacientes bajo terapia antirretroviral de combinación de fármacos, el uso de abacavir dentro de los seis meses previos estuvo correlacionado con un incremento en el riesgo de desarrollar infarto de miocardio. En un análisis global de estudios clínicos patrocinados por



**GSK, no se observó riesgo excedente alguno de desarrollar infarto de miocardio con el uso de abacavir. No existe un mecanismo biológico conocido que explique un incremento potencial. Todos los datos disponibles a partir de cohortes observacionales y estudios clínicos controlados no son concluyentes en lo que respecta a la relación entre el tratamiento con abacavir y el riesgo de desarrollar infarto de miocardio.**

**Como medida precautoria, se deberá contemplar el riesgo subyacente de cardiopatía coronaria al prescribir terapias antirretrovirales, incluyendo abacavir, y tomar las medidas necesarias para minimizar todos los factores de riesgo modificables (p.ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus y tabaquismo).**

**Solución oral:**

**La formulación Ziagen en solución oral contiene sorbitol, el cual es capaz de ocasionar dolor abdominal y diarrea. Al metabolizarse, el sorbitol se convierte en fructosa, por lo que no es adecuado administrar esta formulación a pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa**

### 3.4.12. DUODART® CAPSULAS

Expediente : 20020466  
 Radicado : 2016117919  
 Fecha : 25/08/2016  
 Interesado : GlaxoSmithKline S.A.

Composición: Cada capsula dura contiene 0.5mg de Dutasteride + 0.4mg de Clorhidrato de Tamsulosina

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Duodart trata y previene la progresión de la hiperplasia prostática benigna, mediante el alivio de los síntomas, la reducción del tamaño de la próstata, el mejoramiento de la velocidad de flujo urinario y la reducción del riesgo de retención urinaria aguda, así como la necesidad de cirugía relacionada con la BPH.

Contraindicaciones: Duodart está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la dutasterida, a otros inhibidores de la 5 alfa reductasa, al clorhidrato de tamsulosina o a cualquier componente de la preparación.

El uso de Duodart está contraindicado en mujeres y niños.

Advertencias y precauciones:

La dutasterida se absorbe a través de la piel, por lo cual las mujeres y los niños deben evitar entrar en contacto con cápsulas que presenten derrames. Si se hace contacto con cápsulas que presenten derrames, se debe lavar inmediatamente el área expuesta con agua y con jabón.

La administración concomitante de clorhidrato de tamsulosina con inhibidores potentes de cyp3a4 (p.ej. Ketoconazol), o en menor grado, con inhibidores potentes de cyp2d6 (p.ej. Paroxetina) puede aumentar la exposición al clorhidrato de tamsulosina. El clorhidrato de tamsulosina, por lo tanto, no se recomienda para pacientes tomando un potente inhibidor de cyp3a4 y debe usarse con precaución en pacientes tomando un inhibidor moderado de cyp3a4 (p.ej. Eritromicina), un inhibidor de potente a moderado de cyp2d6, una combinación de ambos cyp3a4 y de cyp2d6, o en pacientes conocidos como metabolizadores pobres de cyp2d6.

No se ha estudiado el efecto que produce la presencia de insuficiencia hepática en el perfil farmacocinético de la dutasterida. Como la dutasterida exhibe un amplio metabolismo y tiene una vida media de tres a cinco semanas, se debe tener precaución al administrar duodart a pacientes con enfermedades hepáticas.

Terapia de combinación con tamsulosina e insuficiencia cardiaca:

En dos estudios de 4 años de duración, la incidencia de insuficiencia cardiaca (un término compuesto de eventos reportados, principalmente insuficiencia cardiaca e insuficiencia cardiaca congestiva) fue más alta entre sujetos que tomaron la combinación de dutasterida y un bloqueador alfa, principalmente tamsulosina, que en aquellos sujetos que no tomaron la combinación. En estos dos estudios, la incidencia de insuficiencia cardiaca fue baja (=1%) y variable entre los estudios. En general, en ninguno de los estudios se observó algún desequilibrio en la incidencia de eventos adversos cardiovasculares. No se ha establecido relación causal alguna entre la administración de dutasterida (sola o en combinación con algún bloqueador alfa) y el desarrollo de insuficiencia cardiaca.

Efectos en el antígeno prostático específico (psa, del inglés prostate specific antigen) y la detección del cáncer de próstata:

Los pacientes con bph deben someterse a una exploración digital rectal, así como a otras evaluaciones de cáncer de próstata, antes de iniciar la terapia con duodart y periódicamente a partir de entonces.

La concentración de psa es un componente importante del proceso de selección para detectar cáncer de próstata.

Duodart ocasiona una disminución en las concentraciones medias séricas de psa, de aproximadamente 50% después de 6 meses de tratamiento.

Los pacientes que reciben tratamiento con duodart deberán tener un nuevo nivel basal de psa establecido después de 6 meses de tratamiento con duodart. A partir de entonces, se recomienda vigilar periódicamente los niveles de psa. Cualquier incremento confirmado a partir del nivel más bajo de psa mientras se esté bajo tratamiento con duodart podría evidenciar la presencia de cáncer de próstata (especialmente cáncer de alto grado) o una falta de cumplimiento de la terapia con duodart, y debe evaluarse cuidadosamente, aún si esos valores siguen estando en el intervalo normal en hombres que no toman algún inhibidor de la 5a reductasa. En la interpretación de un valor de psa de un paciente que esté tomando duodart, deben buscarse los valores previos de psa para comparación.

El tratamiento con duodart no interfiere con el uso del psa como una herramienta para ayudar en el diagnóstico de cáncer de próstata, después de haber establecido un nuevo nivel basal.

Las concentraciones séricas totales de psa regresan a los valores basales dentro de los 6 meses posteriores a la suspensión del tratamiento.

El cociente de psa libre a total permanece constante aún bajo la influencia de duodart. Si los médicos eligen utilizar el porcentaje de psa libre como auxiliar en la detección de cáncer de próstata en varones sometidos a terapia con duodart, no es necesario ajustar su valor.

**Cáncer de próstata y tumores de alto grado:**

En un estudio de 4 años en más de 8,000 hombres de 50 a 75 años de edad, con biopsia previa negativa para cáncer de próstata y un valor basal de psa de entre 2.5 ng/ml y 10.0 ng/ml (el estudio reduce), 1,517 hombres fueron diagnosticados con cáncer de próstata. Se observó una incidencia más alta de cánceres de próstata gleason 8-10 en el grupo de Avodart (n=29, 0.9%) en comparación con el grupo placebo (n=19, 0.6%). No se observó mayor incidencia de cánceres de próstata gleason 5-6 o 7-10. No se ha establecido una relación causal entre dutasteride y el cáncer de próstata de alto grado. Se desconoce la significancia clínica del desbalance numérico. Los hombres que toman duodart deben evaluarse de manera regular en relación con el riesgo de cáncer de próstata, incluyendo prueba de psa.

**Hipotensión:**

Al igual que con otros bloqueadores adrenérgicos alfa-1, se puede presentar hipotensión ortostática en pacientes tratados con tamsulosina, la cual en raras ocasiones puede producir síncope.

Se aconseja precaución cuando agentes bloqueadores alfa adrenérgicos, incluyendo la tamsulosina, se co-administran con inhibidores de la pde5. Tanto los bloqueadores alfa adrenérgicos y los inhibidores de la pde5 son vasodilatadores que pueden disminuir la presión arterial. El uso concomitante de estas dos clases de fármacos puede potencialmente causar hipotensión sintomática.

A los pacientes que comiencen un tratamiento con duodart, se les debe advertir que se sienten o se recuesten a los primeros signos de hipotensión ortostática (mareos y vértigo), hasta que los síntomas se hayan resuelto.

Síndrome intraoperatorio de iris flácido:

Se han observado casos de síndrome intraoperatorio de iris flácido (ifis, del inglés intraoperative floppy iris syndrome; una variante del síndrome de pupila pequeña) durante la cirugía de cataratas en algunos pacientes tratados con bloqueadores adrenérgicos alfa-1, incluyendo tamsulosina. El ifis podría aumentar el riesgo de complicaciones oculares durante y después de procedimientos operatorios.

Durante la evaluación preoperatoria, los cirujanos de cataratas y los equipos de oftalmología deberán considerar si los pacientes programados para cirugía de cataratas están siendo o han sido tratados con duodart, a fin de garantizar que se tomen las medidas adecuadas para tratar el ifis, en caso de que se presente durante la cirugía.

Se considera anecdóticamente útil la suspensión del tratamiento con tamsulosina 1 a 2 semanas antes de la cirugía de cataratas, pero aún no se establece el beneficio ni la duración de la suspensión de la terapia, antes de la cirugía de cataratas.

Cáncer de mama en hombres:

Se ha reportado cáncer de mama en hombres tomando dutasteride en estudios clínicos y durante el período de post-mercadeo. Los médicos prescriptores deben instruir a sus pacientes para que reporten tempranamente cualquier cambio en su tejido mamario tales como tumoraciones o descarga a través del pezón. No está claro si hay una relación causal entre la ocurrencia de cáncer de mama en hombres y el uso a largo plazo de dutasteride.

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

- Modificación de precauciones y advertencias.
- Inseto versión GDS15/IP12 de 11 de Abril de 2016
- Información para prescribir versión GDS15/IP12 de 11 de Abril de 2016

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y Precauciones

Cáncer de próstata

En un estudio de 4 años con más de 8,000 hombres de 50 a 75 años de edad, con una biopsia previa negativa para cáncer de próstata y un PSA basal entre 2.5 ng/mL y 10.0 ng/mL (el estudio REDUCE), 1,517 hombres fueron diagnosticados con cáncer de próstata. Hubo una incidencia más alta de Gleason 8 a 10 de cánceres de próstata en el grupo Avodart (n=29, 0.9%) comparado con el grupo placebo (n=19, 0.6%). No hubo una incidencia aumentada de Gleason 5-6 ó 7-10 de cánceres de próstata. No se ha establecido que haya una relación causal entre Avodart y el cáncer de próstata de alto grado. Se desconoce la significancia clínica del desequilibrio numérico. Hombres tomando Duodart deben ser evaluados regularmente para el riesgo de cáncer de próstata incluyendo determinación de PSA.

En un estudio de seguimiento adicional de 2 años con los pacientes originales del estudio Avodart de quimioprevención (Reduce), se diagnosticó un índice bajo de nuevos casos de cáncer de próstata (dutasteride [n=14, 1.2%] y placebo [n=7, 0.7%]), sin que se identificaran nuevos casos de cánceres de próstata Gleason 8–10.

En un estudio de seguimiento a largo plazo (hasta 18 años) de quimioprevención de otro 5-ARI (finasteride) no mostró diferencia estadísticamente significativa entre finasteride y placebo en las tasas de supervivencia global (HR 1.02, 95% IC 0.97-1.08) o de supervivencia después de los diagnósticos de cáncer de próstata (HR 1.01, 95% IC 0.85-1.20).

Antígeno prostático específico (PSA por sus siglas en inglés)

La concentración de PSA es un componente importante del proceso de selección para detectar cáncer de próstata.

Duodart ocasiona una disminución en las concentraciones medias séricas de PSA, de aproximadamente 50% después de 6 meses de tratamiento

Los pacientes que reciben tratamiento con Duodart deberán tener un nuevo nivel basal de PSA establecido después de 6 meses de tratamiento con Duodart. A partir de entonces, se recomienda vigilar periódicamente los niveles de PSA. Cualquier incremento confirmado—a partir del nivel más bajo de PSA mientras se esté bajo tratamiento con Duodart podría evidenciar la presencia de cáncer de próstata o una falta de cumplimiento de la terapia con Duodart, y debe evaluarse cuidadosamente, aún si esos valores siguen estando en el intervalo normal en hombres que no toman algún inhibidor de la 5-ARI (véase Estudios Clínicos). En la interpretación de un valor de PSA de un paciente que esté tomando Duodart, deben buscarse los valores previos de PSA para comparación.

El tratamiento con Duodart no interfiere con el uso del PSA como una herramienta para ayudar en el diagnóstico de cáncer de próstata, después de haber establecido un nuevo nivel basal.

Las concentraciones séricas totales de PSA regresan a los valores basales dentro de los 6 meses posteriores a la suspensión del tratamiento.

El cociente de PSA libre a total permanece constante aún bajo la influencia de Duodart. Si los médicos eligen utilizar el porcentaje de PSA libre como auxiliar en la detección de cáncer de próstata en varones sometidos a terapia con Duodart, no es necesario ajustar su valor.

Los pacientes con BPH deben someterse a una exploración digital rectal, así como a otras evaluaciones de cáncer de próstata, antes de iniciar la terapia con Duodart y periódicamente a partir de entonces.

#### Eventos adversos cardiovasculares

En dos estudios clínicos de 4 años, la incidencia de insuficiencia cardiaca (un término compuesto de eventos reportados, insuficiencia cardiaca principalmente e insuficiencia cardiaca congestiva) fue mas alto entre sujetos tomando la combinación de Avodart y un bloqueador alfa, principalmente tamsulosin, que entre sujetos no tomando la combinación. En esos dos estudios, la incidencia de insuficiencia cardiaca fue bajo ( $\leq 1\%$ ) y variable entre los estudios. No se observó desequilibrio en la incidencia global de eventos adversos cardiovasculares en ninguno de los estudios. No se ha establecido que haya relación causal entre Avodart (sólo o en combinación con un bloqueador alfa) e insuficiencia cardiaca.

En un meta-análisis de 12 estudios clínicos randomizados, controlados con placebo o con un comparador, ( $n=18,802$ ) que evaluó los riesgos de desarrollar eventos adversos cardiovasculares por el uso de AVODART (en comparación con los controles), no se encontró un aumento consistente estadísticamente significativo en el riesgo de insuficiencia cardiaca (RR 1.05; 95% IC 0.71, 1.57), de infarto agudo del miocardio (RR 1.00; 95% IC 0.77, 1.30) o de ictus (RR 1.20; 95% IC 0.88, 1.64).

#### Cáncer de mama

Ha habido raros reportes de cáncer de mama en hombres tomando AVODART en estudios clínicos y durante el período de post-mercadeo. Sin embargo, estudios epidemiológicos no demostraron aumento en el riesgo de desarrollar cáncer de mama en hombres con el uso de 5-ARIs. Los médicos prescriptores deben instruir a sus pacientes para que reporten tempranamente cualquier cambio en su tejido mamario tales como tumoraciones o descarga a través del pezón.

## Hipotensión

Al igual que con otros bloqueadores adrenérgicos alfa-1, se puede presentar hipotensión ortostática en pacientes tratados con tamsulosina, la cual en raras ocasiones puede producir síncope.

Se aconseja precaución cuando agentes bloqueadores alfa adrenérgicos, incluyendo la tamsulosina, se co-administran con inhibidores de la PDE5. Tanto los bloqueadores alfa adrenérgicos y los inhibidores de la PDE5 son vasodilatadores que pueden disminuir la presión arterial. El uso concomitante de estas dos clases de fármacos puede potencialmente causar hipotensión sintomática.

A los pacientes que comiencen un tratamiento con Duodart, se les debe advertir que se sienten o se recuesten a los primeros signos de hipotensión ortostática (mareos y vértigo), hasta que los síntomas se hayan resuelto.

## Síndrome intraoperatorio de iris flácido

Se han observado casos de síndrome intraoperatorio de iris flácido (IFIS, del inglés Intraoperative Floppy Iris Syndrome; una variante del síndrome de pupila pequeña) durante la cirugía de cataratas en algunos pacientes tratados con bloqueadores adrenérgicos alfa-1, incluyendo tamsulosina. El IFIS podría aumentar el riesgo de complicaciones oculares durante y después de procedimientos operatorios.

Durante la evaluación preoperatoria, los cirujanos de cataratas y los equipos de oftalmología deberán considerar si los pacientes programados para cirugía de cataratas están siendo o han sido tratados con Duodart, a fin de garantizar que se tomen las medidas adecuadas para tratar el IFIS, en caso de que se presente durante la cirugía.

Se considera anecdóticamente útil la suspensión del tratamiento con tamsulosina 1 a 2 semanas antes de la cirugía de cataratas, pero aún no se establece el beneficio ni la duración de la suspensión de la terapia, antes de la cirugía de cataratas.

## Cápsulas que presenten derrames

Dutasteride se absorbe a través de la piel, por lo que mujeres y niños deben evitar el contacto con cápsulas que presenten derrames. Si hubiera contacto con cápsulas con fuga, el área debe ser lavada inmediatamente con jabón y agua.

## Inhibidores de CYP3A4 y CYP2D6

La administración concomitante de clorhidrato de tamsulosin con inhibidores potentes de CYP3A4 (P.Ej. ketoconazol), o en menor grado con inhibidores potentes de CYP2D6 (P.Ej. paroxetina) puede aumentar la exposición a tamsulosin (véase Interacciones). Por lo tanto, el clorhidrato de tamsulosin no se recomienda en pacientes tomando un inhibidor potente de CYP3A4 y debe usarse con precaución en pacientes tomando un inhibidor

moderado de CYP3A4 (P.Ej. eritromicina), un inhibidor potente o moderado de CYP2D6, una combinación de ambos inhibidores CYP3A4 y CYP2D6, o en pacientes conocidos por ser pobres metabolizadores de CYP2D6.

#### Insuficiencia hepática

El efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de dutasteride no ha sido estudiada. Debido a que dutasteride es extensamente metabolizado y tiene una vida media de tres a cinco semanas, debe tenerse precaución en la administración de Duodart a pacientes con enfermedad hepática

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de precauciones y advertencias.**
- **Inserto versión GDS15/IPI12 de 11 de Abril de 2016**
- **Información para prescribir versión GDS15/IPI12 de 11 de Abril de 2016**

#### Nuevas precauciones y advertencias:

#### Advertencias y Precauciones

#### Cáncer de próstata

En un estudio de 4 años con mas de 8,000 hombres de 50 a 75 años de edad, con una biopsia previa negativa para cáncer de próstata y un PSA basal entre 2.5 ng/mL y 10.0 ng/mL (el estudio REDUCE), 1,517 hombres fueron diagnosticados con cáncer de próstata. Hubo una incidencia mas alta de Gleason 8 a 10 de cánceres de próstata en el grupo Avodart(n=29, 0.9%) comparado con el grupo placebo (n=19, 0.6%). No hubo una incidencia aumentada de Gleason 5-6 ó 7-10 de cánceres de próstata. No se ha establecido que haya una relación causal entre Avodart y el cáncer de próstata de alto grado. Se desconoce la significancia clínica del desequilibrio numérico. Hombres tomando Duodart deben ser evaluados regularmente para el riesgo de cáncer de próstata incluyendo determinación de PSA.

En un estudio de seguimiento adicional de 2 años con los pacientes originales del estudio Avodart de quimioprevención (Reduce), se diagnosticó un índice bajo de nuevos casos de cáncer de próstata (dutasteride [n=14, 1.2%] y placebo [n=7, 0.7%]), sin que se identificaran nuevos casos de cánceres de próstata Gleason 8-10.

En un estudio de seguimiento a largo plazo (hasta 18 años) de quimioprevención de otro 5-ARI (finasteride) no mostró diferencia estadísticamente significativa



entre finasteride y placebo en las tasas de sobrevida global (HR 1.02, 95% IC 0.97-1.08) o de sobrevida después de los diagnósticos de cáncer de próstata (HR 1.01, 95% IC 0.85-1.20).

### Antígeno prostático específico (PSA por sus siglas en inglés)

La concentración de PSA es un componente importante del proceso de selección para detectar cáncer de próstata.

Duodart ocasiona una disminución en las concentraciones medias séricas de PSA, de aproximadamente 50% después de 6 meses de tratamiento

Los pacientes que reciben tratamiento con Duodart deberán tener un nuevo nivel basal de PSA establecido después de 6 meses de tratamiento con Duodart. A partir de entonces, se recomienda vigilar periódicamente los niveles de PSA. Cualquier incremento confirmado a partir del nivel más bajo de PSA mientras se esté bajo tratamiento con Duodart podría evidenciar la presencia de cáncer de próstata o una falta de cumplimiento de la terapia con Duodart, y debe evaluarse cuidadosamente, aún si esos valores siguen estando en el intervalo normal en hombres que no toman algún inhibidor de la 5-ARI (véase Estudios Clínicos). En la interpretación de un valor de PSA de un paciente que esté tomando Duodart, deben buscarse los valores previos de PSA para comparación.

El tratamiento con Duodart no interfiere con el uso del PSA como una herramienta para ayudar en el diagnóstico de cáncer de próstata, después de haber establecido un nuevo nivel basal.

Las concentraciones séricas totales de PSA regresan a los valores basales dentro de los 6 meses posteriores a la suspensión del tratamiento.

El cociente de PSA libre a total permanece constante aún bajo la influencia de Duodart. Si los médicos eligen utilizar el porcentaje de PSA libre como auxiliar en la detección de cáncer de próstata en varones sometidos a terapia con Duodart, no es necesario ajustar su valor.

Los pacientes con BPH deben someterse a una exploración digital rectal, así como a otras evaluaciones de cáncer de próstata, antes de iniciar la terapia con Duodart y periódicamente a partir de entonces.

### Eventos adversos cardiovasculares

En dos estudios clínicos de 4 años, la incidencia de insuficiencia cardiaca (un término compuesto de eventos reportados, insuficiencia cardiaca principalmente e insuficiencia cardiaca congestiva) fue mas alto entre sujetos tomando la

combinación de Avodart y un bloqueador alfa, principalmente tamsulosin, que entre sujetos no tomando la combinación. En esos dos estudios, la incidencia de insuficiencia cardiaca fue bajo ( $\leq 1\%$ ) y variable entre los estudios. No se observó desequilibrio en la incidencia global de eventos adversos cardiovasculares en ninguno de los estudios. No se ha establecido que haya relación causal entre Avodart (sólo o en combinación con un bloqueador alfa) e insuficiencia cardiaca.

En un meta-análisis de 12 estudios clínicos randomizados, controlados con placebo o con un comparador, (n=18,802) que evaluó los riesgos de desarrollar eventos adversos cardiovasculares por el uso de AVODART (en comparación con los controles), no se encontró un aumento consistente estadísticamente significativo en el riesgo de insuficiencia cardiaca (RR 1.05; 95% IC 0.71, 1.57), de infarto agudo del miocardio (RR 1.00; 95% IC 0.77, 1.30) o de ictus (RR 1.20; 95% IC 0.88, 1.64).

#### Cáncer de mama

Ha habido raros reportes de cáncer de mama en hombres tomando AVODART en estudios clínicos y durante el período de post-mercadeo. Sin embargo, estudios epidemiológicos no demostraron aumento en el riesgo de desarrollar cáncer de mama en hombres con el uso de 5-ARIs. Los médicos prescriptores deben instruir a sus pacientes para que reporten tempranamente cualquier cambio en su tejido mamario tales como tumoraciones o descarga a través del pezón.

#### Hipotensión

Al igual que con otros bloqueadores adrenérgicos alfa-1, se puede presentar hipotensión ortostática en pacientes tratados con tamsulosina, la cual en raras ocasiones puede producir síncope.

Se aconseja precaución cuando agentes bloqueadores alfa adrenérgicos, incluyendo la tamsulosina, se co-administran con inhibidores de la PDE5. Tanto los bloqueadores alfa adrenérgicos y los inhibidores de la PDE5 son vasodilatadores que pueden disminuir la presión arterial. El uso concomitante de estas dos clases de fármacos puede potencialmente causar hipotensión sintomática.

A los pacientes que comiencen un tratamiento con Duodart, se les debe advertir que se sienten o se recuesten a los primeros signos de hipotensión ortostática (mareos y vértigo), hasta que los síntomas se hayan resuelto.

#### Síndrome intraoperatorio de iris flácido

Se han observado casos de síndrome intraoperatorio de iris flácido (IFIS, del inglés Intraoperative Floppy Iris Syndrome; una variante del síndrome de pupila pequeña) durante la cirugía de cataratas en algunos pacientes tratados con bloqueadores

adrenérgicos alfa-1, incluyendo tamsulosina. El IFIS podría aumentar el riesgo de complicaciones oculares durante y después de procedimientos operatorios.

Durante la evaluación preoperatoria, los cirujanos de cataratas y los equipos de oftalmología deberán considerar si los pacientes programados para cirugía de cataratas están siendo o han sido tratados con Duodart, a fin de garantizar que se tomen las medidas adecuadas para tratar el IFIS, en caso de que se presente durante la cirugía.

Se considera anecdóticamente útil la suspensión del tratamiento con tamsulosina 1 a 2 semanas antes de la cirugía de cataratas, pero aún no se establece el beneficio ni la duración de la suspensión de la terapia, antes de la cirugía de cataratas.

#### Cápsulas que presenten derrames

Dutasteride se absorbe a través de la piel, por lo que mujeres y niños deben evitar el contacto con cápsulas que presenten derrames. Si hubiera contacto con cápsulas con fuga, el área debe ser lavada inmediatamente con jabón y agua.

#### Inhibidores de CYP3A4 y CYP2D6

La administración concomitante de clorhidrato de tamsulosin con inhibidores potentes de CYP3A4 (P.Ej. ketoconazol), o en menor grado con inhibidores potentes de CYP2D6 (P.Ej. paroxetina) puede aumentar la exposición a tamsulosin (véase Interacciones). Por lo tanto, el clorhidrato de tamsulosin no se recomienda en pacientes tomando un inhibidor potente de CYP3A4 y debe usarse con precaución en pacientes tomando un inhibidor moderado de CYP3A4 (P.Ej. eritromicina), un inhibidor potente o moderado de CYP2D6, una combinación de ambos inhibidores CYP3A4 y CYP2D6, o en pacientes conocidos por ser pobres metabolizadores de CYP2D6.

#### Insuficiencia hepática

El efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de dutasteride no ha sido estudiada. Debido a que dutasteride es extensamente metabolizado y tiene una vida media de tres a cinco semanas, debe tenerse precaución en la administración de Duodart a pacientes con enfermedad hepática

### 3.4.13. COMBIVIR TABLETAS

Expediente : 224991  
 Radicado : 2016117553  
 Fecha : 25/08/2016  
 Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.



Composición: Cada tableta contiene 150mg de Lamivudina + 300mg de Zidovudina

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones: La formulación combivir se indica en el tratamiento de la infección ocasionada por el VIH.

Contraindicaciones: El uso de combivir® se contraindica en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida a la lamivudina, zidovudina o a cualquiera de los ingredientes de la preparación. La zidovudina se contraindica en los pacientes con recuentos de neutrófilos anormalmente bajos (inferiores a  $0.75 \times 10^9/l$ ) o niveles de hemoglobina anormalmente bajos (menores de 7.5 g/dl ó 4.65 mmol/l). Por tanto, se contraindica el uso de combivir® en estos pacientes.

Advertencias y precauciones en esta sección se incluyen las advertencias y precauciones especiales concernientes tanto a la lamivudina como a la zidovudina. No existen advertencias o precauciones adicionales que sean pertinentes a la combinación combivir®. En los casos en que se requiera realizar ajustes en la dosificación, es recomendable administrar preparaciones separadas de lamivudina y zidovudina. En dichos casos, el médico deberá consultar la información individual sobre prescripción de estos medicamentos. Se debe advertir a los pacientes que no deben emplear concomitantemente medicamentos autoadministrados. Se debe advertir a los pacientes que aún no se demuestra que la terapia antirretrovírica actual, incluyendo combivir®, evite el riesgo de transmitir el VIH a otras personas a través del contacto sexual o por contaminación sanguínea. Se deben seguir tomando precauciones adecuadas. Existe la posibilidad de que los pacientes tratados con combivir®, o con cualquier otra terapia antirretrovírica, sigan desarrollando infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección ocasionada por el VIH. Por tanto, los pacientes deben permanecer bajo estrecha observación clínica por médicos con experiencia en el tratamiento de la infección ocasionada por el VIH. Efectos adversos hematológicos se puede esperar que los pacientes que reciben tratamiento con zidovudina presenten anemia, neutropenia y leucopenia (de ordinario secundaria a la neutropenia). Estos trastornos ocurren con mayor frecuencia cuando se administran dosis superiores de zidovudina (1200-1500 mg/día), en pacientes con enfermedad por VIH en etapa avanzada y en aquellos que exhiben una reserva medular deficiente antes del tratamiento. Por tanto, se deben vigilar cuidadosamente los parámetros hematológicos en los pacientes que reciben tratamiento con combivir®. generalmente, no se observan estos efectos hematológicos antes de transcurrir de cuatro a seis semanas de terapia. Por lo general, en aquellos pacientes que presentan enfermedad sintomática por VIH en etapa avanzada, es recomendable realizar análisis de sangre cuando menos cada 2 semanas, durante los primeros 3 meses de terapia, y cuando menos una vez al mes en lo sucesivo. En los pacientes que padecen enfermedad por VIH en etapa temprana, casi no se presentan efectos adversos

hematológicos. Dependiendo del estado general del paciente, los análisis de sangre pueden realizarse con menor frecuencia, por ejemplo cada mes o cada tres meses. es posible que se requiera realizar un ajuste adicional en la dosificación de zidovudina, en caso de que se presente una mielodepresión o anemia severa durante el tratamiento con combivir®, o en aquellos pacientes con un deterioro medular preexistente, como por ejemplo, niveles de hemoglobina inferiores a 9 g/dl (5.59 mmol/l) o recuentos de neutrófilos inferiores a  $1.0 \times 10^9/l$ . Como no es posible realizar ajustes en la dosificación de combivir®, deberán emplearse preparaciones separadas de zidovudina y lamivudina.

· pancreatitis en raras ocasiones se han observado casos de pancreatitis en algunos pacientes tratados con lamivudina y zidovudina. Sin embargo, no es claro si estos casos se debieron al tratamiento medicamentoso, o a la enfermedad por vih ya existente. Se debe considerar la posibilidad de ocurrencia de pancreatitis cada vez que un paciente desarrolle dolor abdominal, náuseas, vómito o se le detecten marcadores bioquímicos elevados. Se debe suspender la administración de combivir® hasta descartar un diagnóstico de pancreatitis.

· acidosis láctica/hepatomegalia severa con esteatosis han comunicado casos de acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, con inclusión de casos mortales, al usar análogos de nucleósido antirretrovíricos, ya sea solos o en combinación, incluyendo lamivudina y zidovudina. La mayoría de estos casos ha tenido lugar en mujeres. las manifestaciones clínicas que pueden indicar el desarrollo de acidosis láctica incluyen debilidad generalizada, anorexia y pérdida de peso súbita e inexplicable, así como síntomas gastrointestinales y síntomas respiratorios (disnea y taquipnea). se debe tener precaución al administrar combivir® a cualquier paciente, particularmente a los que se sabe exhiben factores de riesgo de padecer enfermedades hepáticas. Se debe suspender el tratamiento con combivir en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieran la presencia de acidosis láctica o hepatotoxicidad (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis, aún en ausencia de elevaciones muy notables en los niveles de aminotransferasas).

· redistribución de la grasa en algunos pacientes que reciben terapia antirretrovírica de combinación, se ha observado una redistribución / acumulación de grasa corporal, con inclusión de obesidad central, aumento de la grasa dorsocervical (joroba de búfalo), desgaste periférico, desgaste facial, crecimiento mamario, niveles elevados de lípidos séricos y glucosa sanguínea, ya sea por separado o conjuntamente. aunque se ha asociado a todos los miembros de las clases de medicamentos pi (inhibidores de la proteasa, por su sigla en inglés) y nrti (inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa, por su sigla en inglés), con uno o más de estos efectos adversos específicos, ligados a un síndrome general conocido comúnmente como lipodistrofia, los datos disponibles indican que existen diferencias en cuanto al riesgo entre los miembros individuales de las respectivas clases terapéuticas. además, el síndrome de lipodistrofia tiene una etiología multifactorial; donde, por ejemplo, el estado de la enfermedad ocasionada por el vih, la edad avanzada y la duración del tratamiento antirretrovírico, desempeñan papeles importantes, posiblemente sinérgicos. en la actualidad, se desconocen las consecuencias a largo plazo de estos efectos. el examen clínico debe incluir una evaluación de los signos físicos de la redistribución de grasa. Se debe considerar la medición de los niveles de lípidos séricos

y glucosa sanguínea. Los trastornos lipídicos deben tratarse según sea clínicamente adecuado.· síndrome de reconstitución inmunológica en aquellos pacientes infectados por el VIH, que presentan una deficiencia inmunitaria de grado severo al momento de iniciar la terapia antirretrovírica (tar), puede ocurrir una reacción inflamatoria, a las infecciones oportunistas asintomáticas o residuales, que ocasionen serios trastornos clínicos o un agravamiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se observan dentro de las primeras semanas o meses posteriores a la iniciación de la tar. Ejemplos importantes son la retinitis citomegalovírica, infecciones micobacterianas generalizadas o focales, o ambas, así como neumonía ocasionada por cepas de pneumocystis jirovecii (p. Carinii). Se debe evaluar, sin demora alguna, cualquier síntoma inflamatorio que se presente y, cuando sea necesario, iniciar un tratamiento. También se ha reportado la ocurrencia de trastornos autoinmunes (tales como enfermedad de graves, polimiositis y síndrome de guillain-barre) al presentarse la reconstitución inmunológica, sin embargo, el tiempo para su aparición es más variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces puede haber una presentación atípica.·

pacientes coinfectados por el virus de hepatitis B las pruebas clínicas, así como el uso comercial de la lamivudina, han mostrado que algunos pacientes que padecen enfermedad crónica ocasionada por el virus de hepatitis B (VHB) pueden experimentar indicios clínicos, o de laboratorio, de hepatitis recurrente a la suspensión de la terapia con lamivudina, lo cual podría tener consecuencias más severas en aquellos pacientes con enfermedad hepática descompensada. Si se suspende la administración de combivir® en los pacientes coinfectados con el virus de hepatitis B, debe considerarse una vigilancia periódica tanto de las pruebas de función hepática como de los marcadores de replicación del VHB.· pacientes coinfectados por el virus de hepatitis C: al administrar zidovudina como parte del régimen utilizado en el tratamiento del VIH, se han notificado casos de exacerbación de anemia ocasionada por la administración de ribavirina. Sin embargo, aún no se ha dilucidado el mecanismo exacto. por tanto, no se recomienda administrar ribavirina y zidovudina de manera concomitante y, si esto ya se encuentra establecido, se debe contemplar un reemplazo de la zidovudina en un régimen terapéutico antirretrovírico de combinación (art por sus siglas en inglés), ya establecido. Esto es particularmente importante en pacientes con antecedentes conocidos de anemia inducida por la administración de zidovudina. nueva información de seguridad: interacciones: como la formulación combivir® contiene lamivudina y zidovudina, existe la posibilidad de que cualesquier interacciones identificadas individualmente con estos agentes tengan lugar al administrar combivir®. Las interacciones que se listan a continuación no deben considerarse exhaustivas, pero son representativas de las clases de medicamentos con los cuales debe tenerse precaución. interacciones pertinentes a la lamivudina: la probabilidad de que se presenten interacciones metabólicas con la lamivudina es baja, ya que tanto la fijación a proteínas plasmáticas como el metabolismo son limitados y, además, casi toda la lamivudina se elimina por la vía renal en forma inalterada. la lamivudina se elimina principalmente por secreción catiónica orgánica activa. Se debe considerar la posibilidad de que se presenten interacciones con otros medicamentos administrados concurrentemente, en

particular cuando su principal ruta de eliminación sea la secreción renal activa por medio del sistema de transporte catiónico orgánico, p.ej., el trimetoprim. Otras sustancias activas (p.ej., ranitidina y cimetidina) sólo se eliminan parcialmente a través de este mecanismo, demostrándose que no interactúan con la lamivudina. No es probable que las sustancias activas que se excretan principalmente por la vía aniónica orgánica activa, o por filtración glomerular, produzcan interacciones clínicamente significativas con la lamivudina.

**trimetoprim:** la administración de 160 mg/800 mg de trimetoprim/sulfametoxazol (cotrimoxazol) provoca un aumento del 40% en la exposición a la lamivudina, debido al componente trimetoprim. Sin embargo, a menos que el paciente padezca insuficiencia renal, no es necesario realizar ajustes en la dosificación de lamivudina. La lamivudina no tiene efecto alguno sobre la farmacocinética del trimetoprim o del sulfametoxazol. No se ha estudiado el efecto resultante de la coadministración de lamivudina, con dosis elevadas de cotrimoxazol, para el tratamiento de toxoplasmosis y neumonía ocasionada por cepas de pneumocystis jiroveci (p. Carinii).

**zalcitabina:** existe la posibilidad de que la lamivudina inhiba la fosforilación intracelular de la zalcitabina, cuando los dos medicamentos se emplean concurrentemente. Por tanto, no se recomienda el uso de combivir® en combinación con zalcitabina.

**emtricitabina:** la lamivudina puede inhibir la fosforilación intracelular de emtricitabina cuando se usan concomitantemente los dos medicamentos. Adicionalmente, el mecanismo de resistencia viral para ambos, lamivudina y emtricitabina, es mediado vía mutación del mismo gene viral de la transcriptasa reversa (m184v) y por lo tanto puede limitarse la eficacia terapéutica de esta terapia medicamentosa combinada. No se recomienda el uso combinado de lamivudina en combinación con emtricitabina.

**interacciones pertinentes a la zidovudina:** la zidovudina se elimina principalmente mediante conjugación hepática, convirtiéndose en un metabolito glucurónico inactivo. Las sustancias activas que se eliminan principalmente mediante metabolismo hepático, especialmente por glucuronidación, pueden poseer el potencial de inhibir el metabolismo de la zidovudina.

**atovacuona:** la zidovudina no parece afectar el perfil farmacocinético de la atovacuona. Sin embargo, la información farmacocinética ha demostrado que la atovacuona aparentemente disminuye la velocidad de metabolización de la zidovudina a su metabolito glucurónico (el abc en estado estacionario de la zidovudina experimentó un aumento de 33%, mientras las concentraciones plasmáticas máximas del glucurónico disminuyeron 19%). Al administrar dosis de zidovudina de 500 ó 600 mg/día, parecería improbable que un ciclo terapéutico concomitante de tres semanas de duración, con atovacuona administrada en el tratamiento de la npc aguda, sea capaz de producir un aumento en la tasa de incidencia de efectos adversos atribuibles a las elevadas concentraciones plasmáticas de zidovudina. Se deberá tener más cuidado al vigilar a pacientes que reciban tratamiento con atovacuona durante un periodo prolongado.

**claritromicina:** las tabletas de claritromicina reducen el grado de absorción de la zidovudina. Esto puede evitarse al separar la administración de zidovudina y claritromicina por un intervalo de cuando menos dos horas.

**lamivudina:** la coadministración de zidovudina con lamivudina ocasiona un aumento del 13% en el grado de exposición a la zidovudina y un aumento del 28% en los niveles plasmáticos máximos.

Sin embargo, no se observa alteración significativa en la exposición general (abc). La zidovudina carece de efectos sobre la farmacocinética de la lamivudina. fenitoína: en algunos pacientes que reciben zidovudina, se ha comunicado que los niveles sanguíneos de fenitoína son bajos, aunque un paciente exhibió niveles elevados. Estas observaciones sugieren que las concentraciones de fenitoína deben vigilarse cuidadosamente en aquellos pacientes que reciben combivir® y fenitoína. probenecid: los pocos datos existentes sugieren que el probenecid aumenta la vida media promedio y el abc de la zidovudina, por disminución de la glucuronidación. En presencia de probenecid, hay una reducción en la excreción renal del glucurónido (y posiblemente de la propia zidovudina). rifampicina: los pocos datos existentes sugieren que la coadministración de zidovudina y rifampicina disminuye el abc de la zidovudina en un 48% a 34%. Sin embargo, se desconoce su importancia clínica. estavudina: la zidovudina es capaz de inhibir la fosforilación intracelular de la estavudina, al administrar ambos medicamentos en forma concurrente. Por tanto, no se recomienda emplear estavudina en combinación con combivir. varios: otros medicamentos, incluyendo, pero sin limitación alguna, la aspirina, codeína, morfina, metadona, indometacina, ketoprofeno, naproxeno, oxacepam, loracepam, cimetidina, clofibrato, dapsona e isoprinosina, son capaces de alterar el metabolismo de la zidovudina, inhibiendo competitivamente la glucuronidación, o inhibiendo directamente el metabolismo microsómico hepático. Antes de emplear estos medicamentos, particularmente en terapia crónica y en combinación con combivir, debe considerarse cuidadosamente la posibilidad de que se presenten interacciones. especialmente en terapia aguda, el tratamiento concomitante con medicamentos potencialmente nefrotóxicos o mielodepresores (por ejemplo, pentamidina sistémica, dapsona, pirimetamina, cotrimoxazol, anfotericina, flucitosina, ganciclovir, interferón, vincristina, vinblastina y doxorubicina) también puede aumentar el riesgo de ocurrencia de reacciones adversas a la zidovudina. Si se requiere administrar una terapia concomitante con combivir y cualquiera de estos medicamentos, debe tenerse un cuidado adicional al vigilar la función renal y los parámetros hematológicos. Si es necesario, debe hacerse una reducción en la dosificación de uno o más agentes. como existe la posibilidad de que algunos pacientes bajo tratamiento con combivir sigan experimentando infecciones oportunistas, es posible que se requiera tomar en cuenta la administración concomitante de una terapia antimicrobiana profiláctica. Tal profilaxis ha incluido cotrimoxazol, pentamidina aerosolizada, pirimetamina y aciclovir. Los pocos datos obtenidos a partir de pruebas clínicas no indican la existencia de algún aumento significativo en el riesgo de ocurrencia de reacciones adversas a la zidovudina con estos medicamentos. embarazo y lactancia: fertilidad: no existen datos concernientes al efecto de la lamivudina o la zidovudina sobre la fertilidad femenina. En el varón, se ha observado que la zidovudina carece de efectos sobre el recuento, morfología o motilidad de los espermatozoides embarazo: aún no se establece el uso seguro de la lamivudina durante el embarazo humano. Se ha demostrado que la administración de zidovudina en mujeres embarazadas, con un tratamiento subsiguiente de sus recién nacidos, reduce la tasa de transmisión materno-fetal del vih. Sin embargo, no existen datos de este tipo concernientes a combivir®. Se ha demostrado que tanto la lamivudina como la zidovudina



atraviesan la placenta. Aunque los estudios de reproducción realizados en animales no siempre sirven para pronosticar la respuesta humana, no se recomienda administrar combivir durante los primeros tres meses de embarazo, a menos que el beneficio para la madre exceda el riesgo para el feto. Con base en los hallazgos de carcinogenicidad y mutagenicidad resultantes de la administración de zidovudina en animales, no es posible excluir algún riesgo carcinogénico en los seres humanos. Se desconoce la pertinencia de estos hallazgos en los lactantes, tanto infectados como no infectados, expuestos a la zidovudina. Sin embargo, se debe advertir sobre la existencia de estos hallazgos a las mujeres que consideren emplear combivir® durante el embarazo. Se han producido comunicaciones de elevaciones transitorias leves en los niveles séricos de lactato, las cuales pueden deberse a una disfunción mitocondrial, en neonatos y lactantes expuestos, in útero o periparto, a inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (nrti, por sus siglas en inglés). Se desconoce la importancia clínica de las elevaciones transitorias en los niveles séricos de lactato. En muy raras ocasiones, también han surgido comunicaciones de retraso en el desarrollo, accesos convulsivos y otras enfermedades neurológicas. Sin embargo, no se ha establecido relación causal alguna entre estos eventos y la exposición a nrti, in útero o periparto. Estos hallazgos no afectan las recomendaciones actuales concernientes al uso de terapia antirretrovírica en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical de vih. lactancia: los expertos en salud recomiendan que, siempre que sea posible, las mujeres infectadas con vih no amamenten a sus bebés con el fin de evitar la transmisión del vih. En las ocasiones en que la alimentación con fórmula no sea posible, deben seguirse las guías locales oficiales de lactancia y tratamiento al considerar el amamantamiento durante la terapia antirretroviral. Después de su administración oral tanto de 150 mg ó 300 mg, la lamivudina dos veces al día se excretó en la leche materna (0.5 a 8.2 microgramos/ml) a concentraciones similares a las encontradas en el suero, mientras que la administración de dosis única de 200 mg de zidovudina a mujeres infectadas con hiv, la concentración media de zidovudina fue similar en leche humana y suero. En otros estudios evaluando la administración oral de 150 mg de lamivudina y 300 mg de zidovudina dos veces al día, la relación plasma materno: leche materna varió entre 0.4 y 3.2 para zidovudina y entre 0.6 y 3.3 para lamivudina. Tanto la lamivudina como la zidovudina fueron detectables en plasma en algunos lactantes en lactancia, estos niveles fueron mucho más bajos que los niveles terapéuticos. Se desconocen los niveles intracelulares de trifosfato de lamivudina y de zidovudina en lactantes en lactancia.

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

- Modificación de precauciones y advertencias.
- Inserto versión GDS19/IPI07 de fecha 25 de Mayo de 2016
- Información para el prescriptor versión GDS19/IPI07 de fecha 25 de Mayo de 2016

## Nuevas precauciones y advertencias:

### Advertencias y Precauciones

En esta sección se incluyen las advertencias y precauciones especiales concernientes tanto a la lamivudina como a la zidovudina. No existen advertencias o precauciones adicionales que sean pertinentes a la combinación Combivir.

En los casos en que se requiera realizar ajustes en la dosificación, es recomendable administrar preparaciones separadas de lamivudina y zidovudina. En dichos casos, el médico deberá consultar la información individual sobre prescripción de estos medicamentos.

Se debe advertir a los pacientes que no deben emplear concomitantemente medicamentos autoadministrados.

Se debe advertir a los pacientes que aún no se demuestra que la terapia antirretrovírica actual, incluyendo COMBIVIR, evite el riesgo de transmitir el VIH a otras personas a través del contacto sexual o por contaminación sanguínea. Se deben seguir tomando precauciones adecuadas.

Existe la posibilidad de que los pacientes tratados con COMBIVIR, o con cualquier otra terapia antirretrovírica, sigan desarrollando infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección ocasionada por el VIH. Por tanto, los pacientes deben permanecer bajo estrecha observación clínica por médicos con experiencia en el tratamiento de la infección ocasionada por el VIH.

- Efectos adversos hematológicos

Se puede esperar que los pacientes que reciben tratamiento con zidovudina presenten anemia, neutropenia y leucopenia (de ordinario secundaria a la neutropenia). Estos trastornos ocurren con mayor frecuencia cuando se administran dosis superiores de zidovudina (1200-1500 mg/día), en pacientes con enfermedad por VIH en etapa avanzada y en aquellos que exhiben una reserva medular deficiente antes del tratamiento. Por tanto, se deben vigilar cuidadosamente los parámetros hematológicos en los pacientes que reciben tratamiento con COMBIVIR.

Generalmente, no se observan estos efectos hematológicos antes de transcurrir de cuatro a seis semanas de terapia. Por lo general, en aquellos pacientes que presentan enfermedad sintomática por VIH en etapa avanzada, es recomendable realizar análisis de sangre cuando menos cada 2 semanas, durante los primeros 3 meses de terapia, y cuando menos una vez al mes en lo sucesivo. En los pacientes que padecen enfermedad por VIH en etapa temprana, casi no se presentan efectos adversos hematológicos.

Dependiendo del estado general del paciente, los análisis de sangre pueden realizarse con menor frecuencia, por ejemplo cada mes o cada tres meses.

Es posible que se requiera realizar un ajuste adicional en la dosificación de zidovudina, en caso de que se presente una mielodepresión o anemia severa durante el tratamiento con COMBIVIR, o en aquellos pacientes con un deterioro medular preexistente, como por ejemplo, niveles de hemoglobina inferiores a 9 g/dl (5.59 mmol/l) o recuentos de neutrófilos inferiores a  $1.0 \times 10^9/l$ . Como no es posible realizar ajustes en la dosificación de COMBIVIR, deberán emplearse preparaciones separadas de zidovudina y lamivudina.

- Pancreatitis

En raras ocasiones se han observado casos de pancreatitis en algunos pacientes tratados con lamivudina y zidovudina. Sin embargo, no es claro si estos casos se debieron al tratamiento medicamentoso, o a la enfermedad por VIH ya existente. Se debe considerar la posibilidad de ocurrencia de pancreatitis cada vez que un paciente desarrolle dolor abdominal, náuseas, vómito o se le detecten marcadores bioquímicos elevados. Se debe suspender la administración de COMBIVIR hasta descartar un diagnóstico de pancreatitis.

- Acidosis láctica/hepatomegalia severa con esteatosis

Se han comunicado casos de acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, con inclusión de casos mortales, al usar análogos de nucleósido antirretrovíricos, ya sea solos o en combinación, incluyendo lamivudina y zidovudina. La mayoría de estos casos ha tenido lugar en mujeres.

Las manifestaciones clínicas que pueden indicar el desarrollo de acidosis láctica incluyen debilidad generalizada, anorexia y pérdida de peso súbita e inexplicable, así como síntomas gastrointestinales y síntomas respiratorios (disnea y taquipnea).

Se debe tener precaución al administrar COMBIVIR particularmente a los que se sabe exhiben factores de riesgo de padecer enfermedades hepáticas. Se debe suspender el tratamiento con COMBIVIR en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieran la presencia de acidosis láctica con o sin hepatitis (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis, aún en ausencia de elevaciones muy notables en los niveles de aminotransferasas).

- Lipoatrofia

El tratamiento con zidovudina se ha asociado con pérdida de grasa subcutánea. La incidencia y gravedad de la lipoatrofia están relacionadas con la exposición acumulativa. Esta pérdida de grasa es más evidente en la cara, extremidades y nalgas, y sólo puede ser parcialmente reversible y la mejoría puede tomar varios meses cambiando a un

régimen libre de zidovudina. Los pacientes debe ser regularmente evaluados para signos de lipoatrofia durante la terapia con COMBIVIR y otros productos conteniendo zidovudina (Retrovir y Trizivir), y si es factible se debería cambiar la terapia a un régimen alternativo si se sospecha el desarrollo de lipoatrofia.

- Lípidos séricos y glucosa en sangre

Los niveles de lípidos séricos y glucosa en sangre pueden aumentar durante la terapia antirretroviral. El control de la enfermedad y los cambios en el estilo de vida también pueden ser factores contribuyentes. Se debe tener en consideración la medición de los niveles de lípidos séricos y glucosa en sangre. Las alteraciones de lípidos deben ser manejadas apropiadamente de acuerdo a la clínica.

- Síndrome de Reconstitución Inmunológica

En aquellos pacientes infectados por el VIH, que presentan una deficiencia inmunitaria de grado severo al momento de iniciar la terapia antirretrovírica (TAR), puede ocurrir una reacción inflamatoria, a las infecciones oportunistas asintomáticas o residuales, que ocasionen serios trastornos clínicos o un agravamiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se observan dentro de las primeras semanas o meses posteriores a la iniciación de la TAR. Ejemplos importantes son la retinitis citomegalovírica, infecciones micobacterianas generalizadas o focales, o ambas, así como neumonía ocasionada por cepas de *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*). Se debe evaluar, sin demora alguna, cualquier síntoma inflamatorio que se presente y, cuando sea necesario, iniciar un tratamiento. También se ha reportado la ocurrencia de trastornos autoinmunes (tales como enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barre) al presentarse la reconstitución inmunológica, sin embargo, el tiempo para su aparición es mas variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces puede haber una presentación atípica.

- Pacientes coinfectados por el virus de Hepatitis B

Las pruebas clínicas, así como el uso comercial de la lamivudina, han mostrado que algunos pacientes que padecen enfermedad crónica ocasionada por el virus de hepatitis B (VHB) pueden experimentar indicios clínicos, o de laboratorio, de hepatitis recurrente a la suspensión de la terapia con lamivudina, lo cual podría tener consecuencias más severas en aquellos pacientes con enfermedad hepática descompensada. Si se suspende la administración de COMBIVIR en los pacientes coinfectados con el virus de hepatitis B, debe considerarse una vigilancia periódica tanto de las pruebas de función hepática como de los marcadores de replicación del VHB.

- Pacientes coinfectados por el virus de Hepatitis C:

Al administrar zidovudina como parte del régimen utilizado en el tratamiento del VIH, se han notificado casos de exacerbación de anemia ocasionada por la administración de ribavirina. Sin embargo, aún no se ha dilucidado el mecanismo exacto.

Por tanto, no se recomienda administrar ribavirina y zidovudina de manera concomitante y, si esto ya se encuentra establecido, se debe contemplar un reemplazo de la zidovudina en un régimen terapéutico antirretrovírico de combinación (ART por sus siglas en inglés), ya establecido. Esto es particularmente importante en pacientes con antecedentes conocidos de anemia inducida por la administración de zidovudina.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de precauciones y advertencias.**
- **Inserto versión GDS19/IP107 de fecha 25 de Mayo de 2016**
- **Información para el prescriptor versión GDS19/IP107 de fecha 25 de Mayo de 2016**

**Nuevas precauciones y advertencias:**

#### **Advertencias y Precauciones**

En esta sección se incluyen las advertencias y precauciones especiales concernientes tanto a la lamivudina como a la zidovudina. No existen advertencias o precauciones adicionales que sean pertinentes a la combinación Combivir.

En los casos en que se requiera realizar ajustes en la dosificación, es recomendable administrar preparaciones separadas de lamivudina y zidovudina. En dichos casos, el médico deberá consultar la información individual sobre prescripción de estos medicamentos.

Se debe advertir a los pacientes que no deben emplear concomitantemente medicamentos autoadministrados.

Se debe advertir a los pacientes que aún no se demuestra que la terapia antirretrovírica actual, incluyendo COMBIVIR, evite el riesgo de transmitir el VIH a otras personas a través del contacto sexual o por contaminación sanguínea. Se deben seguir tomando precauciones adecuadas.

Existe la posibilidad de que los pacientes tratados con COMBIVIR, o con cualquier otra terapia antirretrovírica, sigan desarrollando infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección ocasionada por el VIH. Por tanto, los pacientes

deben permanecer bajo estrecha observación clínica por médicos con experiencia en el tratamiento de la infección ocasionada por el VIH.

- **Efectos adversos hematológicos**

Se puede esperar que los pacientes que reciben tratamiento con zidovudina presenten anemia, neutropenia y leucopenia (de ordinario secundaria a la neutropenia). Estos trastornos ocurren con mayor frecuencia cuando se administran dosis superiores de zidovudina (1200-1500 mg/día), en pacientes con enfermedad por VIH en etapa avanzada y en aquellos que exhiben una reserva medular deficiente antes del tratamiento. Por tanto, se deben vigilar cuidadosamente los parámetros hematológicos en los pacientes que reciben tratamiento con COMBIVIR.

Generalmente, no se observan estos efectos hematológicos antes de transcurrir de cuatro a seis semanas de terapia. Por lo general, en aquellos pacientes que presentan enfermedad sintomática por VIH en etapa avanzada, es recomendable realizar análisis de sangre cuando menos cada 2 semanas, durante los primeros 3 meses de terapia, y cuando menos una vez al mes en lo sucesivo. En los pacientes que padecen enfermedad por VIH en etapa temprana, casi no se presentan efectos adversos hematológicos. Dependiendo del estado general del paciente, los análisis de sangre pueden realizarse con menor frecuencia, por ejemplo cada mes o cada tres meses.

Es posible que se requiera realizar un ajuste adicional en la dosificación de zidovudina, en caso de que se presente una mielodepresión o anemia severa durante el tratamiento con COMBIVIR, o en aquellos pacientes con un deterioro medular preexistente, como por ejemplo, niveles de hemoglobina inferiores a 9 g/dl (5.59 mmol/l) o recuentos de neutrófilos inferiores a  $1.0 \times 10^9/l$ . Como no es posible realizar ajustes en la dosificación de COMBIVIR, deberán emplearse preparaciones separadas de zidovudina y lamivudina.

- **Pancreatitis**

En raras ocasiones se han observado casos de pancreatitis en algunos pacientes tratados con lamivudina y zidovudina. Sin embargo, no es claro si estos casos se debieron al tratamiento medicamentoso, o a la enfermedad por VIH ya existente. Se debe considerar la posibilidad de ocurrencia de pancreatitis cada vez que un paciente desarrolle dolor abdominal, náuseas, vómito o se le detecten marcadores bioquímicos elevados. Se debe suspender la administración de COMBIVIR hasta descartar un diagnóstico de pancreatitis.

- **Acidosis láctica/hepatomegalia severa con esteatosis**

Se han comunicado casos de acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, con inclusión de casos mortales, al usar análogos de nucleósido antirretrovíricos, ya sea solos o en combinación, incluyendo lamivudina y zidovudina. La mayoría de estos casos ha tenido lugar en mujeres.

Las manifestaciones clínicas que pueden indicar el desarrollo de acidosis láctica incluyen debilidad generalizada, anorexia y pérdida de peso súbita e inexplicable, así como síntomas gastrointestinales y síntomas respiratorios (disnea y taquipnea).

Se debe tener precaución al administrar COMBIVIR particularmente a los que se sabe exhiben factores de riesgo de padecer enfermedades hepáticas. Se debe suspender el tratamiento con COMBIVIR en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieran la presencia de acidosis láctica con o sin hepatitis (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis, aún en ausencia de elevaciones muy notables en los niveles de aminotransferasas).

- Lipoatrofia

El tratamiento con zidovudina se ha asociado con pérdida de grasa subcutánea. La incidencia y gravedad de la lipoatrofia están relacionadas con la exposición acumulativa. Esta pérdida de grasa es más evidente en la cara, extremidades y nalgas, y sólo puede ser parcialmente reversible y la mejoría puede tomar varios meses cambiando a un régimen libre de zidovudina. Los pacientes debe ser regularmente evaluados para signos de lipoatrofia durante la terapia con COMBIVIR y otros productos conteniendo zidovudina (Retrovir y Trizivir), y si es factible se debería cambiar la terapia a un régimen alternativo si se sospecha el desarrollo de lipoatrofia.

- Lípidos séricos y glucosa en sangre

Los niveles de lípidos séricos y glucosa en sangre pueden aumentar durante la terapia antirretroviral. El control de la enfermedad y los cambios en el estilo de vida también pueden ser factores contribuyentes. Se debe tener en consideración la medición de los niveles de lípidos séricos y glucosa en sangre. Las alteraciones de lípidos deben ser manejadas apropiadamente de acuerdo a la clínica.

- Síndrome de Reconstitución Inmunológica

En aquellos pacientes infectados por el VIH, que presentan una deficiencia inmunitaria de grado severo al momento de iniciar la terapia antirretrovírica (TAR), puede ocurrir una reacción inflamatoria, a las infecciones oportunistas asintomáticas o residuales, que ocasionen serios trastornos clínicos o un agravamiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se observan dentro

de las primeras semanas o meses posteriores a la iniciación de la TAR. Ejemplos importantes son la retinitis citomegalovírica, infecciones micobacterianas generalizadas o focales, o ambas, así como neumonía ocasionada por cepas de *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*). Se debe evaluar, sin demora alguna, cualquier síntoma inflamatorio que se presente y, cuando sea necesario, iniciar un tratamiento. También se ha reportado la ocurrencia de trastornos autoinmunes (tales como enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barre) al presentarse la reconstitución inmunológica, sin embargo, el tiempo para su aparición es mas variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces puede haber una presentación atípica.

- **Pacientes coinfectados por el virus de Hepatitis B**

Las pruebas clínicas, así como el uso comercial de la lamivudina, han mostrado que algunos pacientes que padecen enfermedad crónica ocasionada por el virus de hepatitis B (VHB) pueden experimentar indicios clínicos, o de laboratorio, de hepatitis recurrente a la suspensión de la terapia con lamivudina, lo cual podría tener consecuencias más severas en aquellos pacientes con enfermedad hepática descompensada. Si se suspende la administración de COMBIVIR en los pacientes coinfectados con el virus de hepatitis B, debe considerarse una vigilancia periódica tanto de las pruebas de función hepática como de los marcadores de replicación del VHB.

- **Pacientes coinfectados por el virus de Hepatitis C:**

Al administrar zidovudina como parte del régimen utilizado en el tratamiento del VIH, se han notificado casos de exacerbación de anemia ocasionada por la administración de ribavirina. Sin embargo, aún no se ha dilucidado el mecanismo exacto.

Por tanto, no se recomienda administrar ribavirina y zidovudina de manera concomitante y, si esto ya se encuentra establecido, se debe contemplar un reemplazo de la zidovudina en un régimen terapéutico antirretrovírico de combinación (ART por sus siglas en inglés), ya establecido. Esto es particularmente importante en pacientes con antecedentes conocidos de anemia inducida por la administración de zidovudina.

#### 3.4.14. ADEMPAS® 2.0 mg

Expediente : 20071183  
 Radicado : 2016120909  
 Fecha : 31/08/2016  
 Interesado : Bayer S.A.



Composición: Cada comprimido recubierto contiene 2mg de Riociguat

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto

Indicaciones: Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC, grupo 4 de la oms):

Adempas® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con:

- HPTEC inoperable,
- HPTEC persistente o recurrente tras el tratamiento quirúrgico para mejorar la capacidad de ejercicio.

Hipertensión arterial pulmonar (HAP, grupo 1 de la oms):

Adempas® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con HAP para mejorar la capacidad de ejercicio.

La eficacia se demostró en pacientes tratados con riociguat como monoterapia o en combinación con antagonistas de los receptores de la endotelina o prostanoides.

Los estudios que demostraron la eficacia incluían de forma predominante a pacientes con clases funcionales II-III de la OMS y etiologías de HAP idiopática o hereditaria, o HAP relacionada con enfermedad del tejido conectivo.

Contraindicaciones: Adempas® está contraindicado durante el embarazo. La administración conjunta de adempas con nitratos o con donadores de óxido nítrico (tal como nitrito de amilo) de cualquier forma está contraindicada.

Precauciones y advertencias: inhibidores de la pde-5

Debe evitarse la administración concomitante de riociguat con inhibidores de la pde-5 (tales como sildenafil, tadalafilo y vardenafilo).

Aunque el riociguat y los inhibidores de la pde-5 son moduladores del gmpc intracelular con diferentes mecanismos de acción, ambos compuestos son vasodilatadores desde el punto de vista clínico. Cuando se elevan los niveles del gmpc al combinar ambas sustancias, cabe esperar un efecto aditivo sobre la presión arterial sistémica.

En algunos pacientes, el uso concomitante de estas dos clases de fármacos puede reducir la presión arterial de forma significativa, dando lugar a una hipotensión sintomática.

Enfermedad venooclusiva pulmonar

Los vasodilatadores pulmonares pueden empeorar significativamente el estado cardiovascular de los pacientes con enfermedad venooclusiva pulmonar (evop). Por

consiguiente, no se recomienda la administración de adempas® a dichos pacientes. En el caso de que aparezcan signos de edema pulmonar, debe considerarse la posibilidad de que exista una EVOP concomitante, por lo que debe suspenderse el tratamiento con adempas.

#### Hemorragia de las vías respiratorias

En los pacientes con hipertensión pulmonar es más probable que aparezcan hemorragias de las vías respiratorias, especialmente en aquellos que reciben tratamiento con anticoagulantes.

El riesgo de hemorragias graves o mortales de las vías respiratorias puede aumentar aún más con el tratamiento con adempas, especialmente cuando hay factores de riesgo, tales como episodios recientes de hemoptisis grave, incluidos los episodios tratados por embolización de arterias bronquiales. El profesional encargado debe valorar de forma periódica la relación riesgo-beneficio en cada paciente individual.

#### Acción vasodilatadora

Adempas® tiene propiedades vasodilatadoras, que pueden dar lugar a una disminución de la presión arterial. Antes de recetar adempas, el médico debe sopesar cuidadosamente si los pacientes con ciertos trastornos subyacentes pueden verse perjudicados por dichos efectos vasodilatadores (p. Ej., pacientes tratados con antihipertensivos, o que presentan hipotensión en reposo, hipovolemia, obstrucción severa del flujo del ventrículo izquierdo o disfunción autonómica).

#### Uso concomitante con otros medicamentos

No se recomienda el uso concomitante de riociguat con inhibidores potentes de rutas metabólicas múltiples de cyp y gp-p/bcrp, tales como los antimicóticos azólicos (p. Ej., ketoconazol, itraconazol) o los inhibidores de la proteasa del VIH (p. Ej., ritonavir), debido a un marcado aumento en la exposición al riociguat.

El uso concomitante de riociguat con inhibidores potentes del cyp1a1, tales como el inhibidor de la tirosina-cinasa, erlotinib, e inhibidores potentes de la gp-p/bcrp, tales como el inmunosupresor ciclosporina a, puede aumentar la exposición al riociguat. Estos fármacos deben utilizarse con precaución. La presión arterial debe vigilarse, y debe considerarse una disminución de la dosis de riociguat.

#### Grupos de pacientes no estudiados

Adempas no ha sido estudiado con los siguientes grupos de pacientes, por lo que no se recomienda su administración a:

- Pacientes con presión arterial sistólica < 95 mm hg al inicio del tratamiento
- Pacientes con insuficiencia hepática intensa (grado c de child-pugh)
- Pacientes con depuración de creatinina < 15 ml/min o sometidos a diálisis.

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

- Modificación de contraindicaciones.
- Inserto versión 4 del 15 de Junio de 2016
- Información para prescribir versión 4 del 15 de Junio de 2016

Nuevas contraindicaciones:

Adempas está contraindicado durante el embarazo.

La administración conjunta de Adempas con nitratos o con donadores de óxido nítrico (tal como nitrito de amilo) de cualquier forma está contraindicada.

La administración conjunta de riociguat con inhibidores de la PDE-5 (tales como sildenafil, tadalafil, vardenafil) está contraindicada.

Adempas está contraindicado en pacientes con hipertensión pulmonar asociada con neumonías intersticiales idiopáticas (PH-IIP).

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de contraindicaciones.**
- **Inserto versión 4 del 15 de Junio de 2016**
- **Información para prescribir versión 4 del 15 de Junio de 2016**

Nuevas contraindicaciones:

Adempas está contraindicado durante el embarazo.

La administración conjunta de Adempas con nitratos o con donadores de óxido nítrico (tal como nitrito de amilo) de cualquier forma está contraindicada.

La administración conjunta de riociguat con inhibidores de la PDE-5 (tales como sildenafil, tadalafil, vardenafil) está contraindicada.

Adempas está contraindicado en pacientes con hipertensión pulmonar asociada con neumonías intersticiales idiopáticas (PH-IIP).

### 3.4.15. ADEMPAS® 0.5 mg

Expediente : 20061396  
 Radicado : 2016120914  
 Fecha : 31/08/2016  
 Interesado : Bayer S.A.

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 0.5mg de Riociguat

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto

Indicaciones: Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (hptec, grupo 4 de la OMS):

Adempas está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con:

- O HPTEC inoperable,
- O HPTEC persistente o recurrente tras el tratamiento quirúrgico para mejorar la capacidad de ejercicio.

Hipertensión arterial pulmonar (HAP, grupo 1 de la OMS):

Adempas está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con HAP para mejorar la capacidad de ejercicio.

La eficacia se demostró en pacientes tratados con riociguat como monoterapia o en combinación con antagonistas de los receptores de la endotelina o prostanoïdes.

Los estudios que demostraron la eficacia incluían de forma predominante a pacientes con clases funcionales ii-iii de la OMS y etiologías de HAP idiopática o hereditaria, o hap relacionada con enfermedad del tejido conectivo.

Contraindicaciones: Adempas® está contraindicado durante el embarazo. La administración conjunta de adempas con nitratos o con donadores de óxido nítrico (tal como nitrito de amilo) de cualquier forma está contraindicada.

Precauciones y advertencias: inhibidores de la pde-5

Debe evitarse la administración concomitante de riociguat con inhibidores de la pde-5 (tales como sildenafil, tadalafilo y vardenafilo).

Aunque el riociguat y los inhibidores de la pde-5 son moduladores del GMPC intracelular con diferentes mecanismos de acción, ambos compuestos son vasodilatadores desde el punto de vista clínico. Cuando se elevan los niveles del GMPC al combinar ambas sustancias, cabe esperar un efecto aditivo sobre la presión arterial sistémica.

En algunos pacientes, el uso concomitante de estas dos clases de fármacos puede reducir la presión arterial de forma significativa, dando lugar a una hipotensión sintomática.

#### Enfermedad venooclusiva pulmonar

Los vasodilatadores pulmonares pueden empeorar significativamente el estado cardiovascular de los pacientes con enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP). Por consiguiente, no se recomienda la administración de adempas® a dichos pacientes. En el caso de que aparezcan signos de edema pulmonar, debe considerarse la posibilidad de que exista una EVOP concomitante, por lo que debe suspenderse el tratamiento con adempas.

#### Hemorragia de las vías respiratorias

En los pacientes con hipertensión pulmonar es más probable que aparezcan hemorragias de las vías respiratorias, especialmente en aquellos que reciben tratamiento con anticoagulantes.

El riesgo de hemorragias graves o mortales de las vías respiratorias puede aumentar aún más con el tratamiento con adempas, especialmente cuando hay factores de riesgo, tales como episodios recientes de hemoptisis grave, incluidos los episodios tratados por embolización de arterias bronquiales. El profesional encargado debe valorar de forma periódica la relación riesgo-beneficio en cada paciente individual.

#### Acción vasodilatadora

Adempas® tiene propiedades vasodilatadoras, que pueden dar lugar a una disminución de la presión arterial. Antes de recetar adempas, el médico debe sopesar cuidadosamente si los pacientes con ciertos trastornos subyacentes pueden verse perjudicado por dichos efectos vasodilatadores (p. Ej., pacientes tratados con antihipertensivos, o que presentan hipotensión en reposo, hipovolemia, obstrucción severa del flujo del ventrículo izquierdo o disfunción autonómica).

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

- Modificación de contraindicaciones.
- Inserto Versión 4 del 15 de Junio de 2016
- Información para prescribir Versión 4 del 15 de Junio de 2016

Nuevas contraindicaciones:

Adempas está contraindicado durante el embarazo.

La administración conjunta de Adempas con nitratos o con donadores de óxido nítrico (tal como nitrito de amilo) de cualquier forma está contraindicada.

La administración conjunta de riociguat con inhibidores de la PDE-5 (tales como sildenafil, tadalafil, vardenafil) está contraindicada.

Adempas está contraindicado en pacientes con hipertensión pulmonar asociada con neumonías intersticiales idiopáticas (PH-IIP).

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de contraindicaciones.**
- **Inserto Versión 4 del 15 de Junio de 2016**
- **Información para prescribir Versión 4 del 15 de Junio de 2016**

**Nuevas contraindicaciones:**

**Adempas está contraindicado durante el embarazo.**

**La administración conjunta de Adempas con nitratos o con donadores de óxido nítrico (tal como nitrito de amilo) de cualquier forma está contraindicada.**

**La administración conjunta de riociguat con inhibidores de la PDE-5 (tales como sildenafil, tadalafil, vardenafil) está contraindicada.**

**Adempas está contraindicado en pacientes con hipertensión pulmonar asociada con neumonías intersticiales idiopáticas (PH-IIP).**

### **3.4.16. ADEMPAS® 1.0 mg**

Expediente : 20071181  
 Radicado : 2016120920  
 Fecha : 31/08/2016  
 Interesado : Bayer S.A.

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 1mg de Riociguat

Forma farmacéutica: Comprimidos Recubiertos

Indicaciones: Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC, grupo 4 de la OMS):

Adempas® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con

- O hptec inoperable,
- O hptec persistente o recurrente tras el tratamiento quirúrgico para mejorar la capacidad de ejercicio.

Hipertensión arterial pulmonar (HAP, grupo 1 de la OMS):

Adempas® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con HAP para mejorar la capacidad de ejercicio.

La eficacia se demostró en pacientes tratados con riociguat como monoterapia o en combinación con antagonistas de los receptores de la endotelina o prostanoides.

Los estudios que demostraron la eficacia incluían de forma predominante a pacientes con clases funcionales II-III de la OMS y etiologías de HAP idiopática o hereditaria, o HAP relacionada con enfermedad del tejido conectivo.

Contraindicaciones: Adempas® está contraindicado durante el embarazo. la administración conjunta de adempas con nitratos o con donadores de óxido nítrico (tal como nitrito de amilo) de cualquier forma está contraindicada.

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

- Modificación de indicaciones.
- Inserto Versión 4 del 15 de Junio de 2016
- Información para prescribir versión 4 del 15 de Junio de 2016

Nuevas indicaciones:

Adempas está contraindicado durante el embarazo.

La administración conjunta de Adempas con nitratos o con donadores de óxido nítrico (tal como nitrito de amilo) de cualquier forma está contraindicada.

La administración conjunta de riociguat con inhibidores de la PDE-5 (tales como sildenafil, tadalafil, vardenafil) está contraindicada.

Adempas está contraindicado en pacientes con hipertensión pulmonar asociada con neumonías intersticiales idiopáticas (PH-IIP).

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de indicaciones.**
- **Inserto Versión 4 del 15 de Junio de 2016**
- **Información para prescribir versión 4 del 15 de Junio de 2016**

**Nuevas indicaciones:**

**Adempas está contraindicado durante el embarazo.**

**La administración conjunta de Adempas con nitratos o con donadores de óxido nítrico (tal como nitrito de amilo) de cualquier forma está contraindicada.**

**La administración conjunta de riociguat con inhibidores de la PDE-5 (tales como sildenafil, tadalafil, vardenafil) está contraindicada.**

**Adempas está contraindicado en pacientes con hipertensión pulmonar asociada con neumonías intersticiales idiopáticas (PH-IIP).**

### 3.4.17. **ADEMPAS® 1.5 mg**

Expediente : 20071182  
 Radicado : 2016120924  
 Fecha : 31/08/2016  
 Interesado : Bayer S.A.

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 1.5mg de Riociguat

Forma farmacéutica: Comprimidos Recubiertos

Indicaciones: Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (hptec, grupo 4 de la OMS): Adempas está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con

- O HPTEC inoperable,
- O HPTEC persistente o recurrente tras el tratamiento quirúrgico para mejorar la capacidad de ejercicio.



Hipertensión arterial pulmonar (HAP, grupo 1 de la OMS):

Adempas está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con HAP para mejorar la capacidad de ejercicio.

La eficacia se demostró en pacientes tratados con riociguat como monoterapia o en combinación con antagonistas de los receptores de la endotelina o prostanoides.

Los estudios que demostraron la eficacia incluían de forma predominante a pacientes con clases funcionales II-III de la OMS y etiologías de HAP idiopática o hereditaria, o HAP relacionada con enfermedad del tejido conectivo.

Contraindicaciones: Adempas® está contraindicado durante el embarazo. La administración conjunta de adempas con nitratos o con donadores de óxido nítrico (tal como nitrito de amilo) de cualquier forma está contraindicada.

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

- Modificación de contraindicaciones.
- Inserto Versión 4 del 15 de Junio de 2016.
- Información para prescribir Versión 4 del 15 de Junio de 2016

Nuevas contraindicaciones:

Adempas está contraindicado durante el embarazo.

La administración conjunta de Adempas con nitratos o con donadores de óxido nítrico (tal como nitrito de amilo) de cualquier forma está contraindicada.

La administración conjunta de riociguat con inhibidores de la PDE-5 (tales como sildenafil, tadalafil, vardenafil) está contraindicada.

Adempas está contraindicado en pacientes con hipertensión pulmonar asociada con neumonías intersticiales idiopáticas (PH-IIP).

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de contraindicaciones.**
- **Inserto Versión 4 del 15 de Junio de 2016.**
- **Información para prescribir Versión 4 del 15 de Junio de 2016**

### Nuevas contraindicaciones:

**Adempas está contraindicado durante el embarazo.**

**La administración conjunta de Adempas con nitratos o con donadores de óxido nítrico (tal como nitrito de amilo) de cualquier forma está contraindicada.**

**La administración conjunta de riociguat con inhibidores de la PDE-5 (tales como sildenafil, tadalafil, vardenafil) está contraindicada.**

**Adempas está contraindicado en pacientes con hipertensión pulmonar asociada con neumonías intersticiales idiopáticas (PH-IIP).**

### 3.4.18. ADEMPAS® 2.5 mg

Expediente : 20071184  
 Radicado : 2016120930  
 Fecha : 31/08/2016  
 Interesado : Bayer S.A.

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 2.5mg de Riociguat

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto

Indicaciones: Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC, grupo 4 de la OMS):

Adempas está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con

- HPTEC inoperable,
- HPTEC persistente o recurrente tras el tratamiento quirúrgico para mejorar la capacidad de ejercicio.

Hipertensión arterial pulmonar (HAP, grupo 1 de la OMS):

Adempas está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con HAP para mejorar la capacidad de ejercicio.

La eficacia se demostró en pacientes tratados con riociguat como monoterapia o en combinación con antagonistas de los receptores de la endotelina o prostanoides.

Los estudios que demostraron la eficacia incluían de forma predominante a pacientes con clases funcionales ii-iii de la OMS y etiologías de HAP idiopática o hereditaria, o HAP relacionada con enfermedad del tejido conectivo.

**Contraindicaciones:** Adempas® está contraindicado durante el embarazo. La administración conjunta de adempas con nitratos o con donadores de óxido nítrico (tal como nitrito de amilo) de cualquier forma está contraindicada. **precauciones y advertencias:** inhibidores de la pde-5 debe evitarse la administración concomitante de riociguat con inhibidores de la pde-5 (tales como sildenafil, tadalafil y vardenafil). aunque el riociguat y los inhibidores de la pde-5 son moduladores del GMPC intracelular con diferentes mecanismos de acción, ambos compuestos son vasodilatadores desde el punto de vista clínico. Cuando se elevan los niveles del GMPC al combinar ambas sustancias, cabe esperar un efecto aditivo sobre la presión arterial sistémica. en algunos pacientes, el uso concomitante de estas dos clases de fármacos puede reducir la presión arterial de forma significativa, dando lugar a una hipotensión sintomática. Enfermedad venooclusiva pulmonar los vasodilatadores pulmonares pueden empeorar significativamente el estado cardiovascular de los pacientes con enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP). Por consiguiente, no se recomienda la administración de adempas® a dichos pacientes. En el caso de que aparezcan signos de edema pulmonar, debe considerarse la posibilidad de que exista una EVOP concomitante, por lo que debe suspenderse el tratamiento con adempas. hemorragia de las vías respiratorias en los pacientes con hipertensión pulmonar es más probable que aparezcan hemorragias de las vías respiratorias, especialmente en aquellos que reciben tratamiento con anticoagulantes. el riesgo de hemorragias graves o mortales de las vías respiratorias puede aumentar aún más con el tratamiento con adempas, especialmente cuando hay factores de riesgo, tales como episodios recientes de hemoptisis grave, incluidos los episodios tratados por embolización de arterias bronquiales. El profesional encargado debe valorar de forma periódica la relación riesgo-beneficio en cada paciente individual. acción vasodilatadora Adempas® tiene propiedades vasodilatadoras, que pueden dar lugar a una disminución de la presión arterial. Antes de recetar adempas, el médico debe sopesar cuidadosamente si los pacientes con ciertos trastornos subyacentes pueden verse perjudicados por dichos efectos vasodilatadores (p. Ej., pacientes tratados con antihipertensivos, o que presentan hipotensión en reposo, hipovolemia, obstrucción severa del flujo del ventrículo izquierdo o disfunción autonómica). uso concomitante con otros medicamentos no se recomienda el uso concomitante de riociguat con inhibidores potentes de rutas metabólicas múltiples de CYP y GP-P/BCRP, tales como los antimicóticos azólicos (p. Ej., ketoconazol, itraconazol) o los inhibidores de la proteasa del VIH (p. Ej., ritonavir), debido a un marcado aumento en la exposición al riociguat. el uso concomitante de riociguat con inhibidores potentes del cyp1a1, tales como el inhibidor de la tirosina-cinasa, erlotinib, e inhibidores potentes de la GP-P/BCRP, tales como el inmunosupresor ciclosporina a, puede aumentar la exposición al riociguat. Estos fármacos deben utilizarse con precaución. La presión arterial debe vigilarse, y debe considerarse una disminución de la dosis de

riociguat.grupos de pacientes no estudiadosadempas no ha sido estudiado con los siguientes grupos de pacientes, por lo que no se recomienda su administración a:

- Pacientes con presión arterial sistólica < 95 mm hg al inicio del tratamiento
- Pacientes con insuficiencia hepática intensa (grado c de child-pugh)
- Pacientes con depuración de creatinina < 15 ml/min o sometidos a diálisis.

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

- Modificación de contraindicaciones.
- Inserto versión 4 del 15 de Junio de 2016
- Información para prescribir versión 4 del 15 de Junio de 2016

**Nuevas Contraindicaciones:**

Adempas está contraindicado durante el embarazo.

La administración conjunta de Adempas con nitratos o con donadores de óxido nítrico (tal como nitrito de amilo) de cualquier forma está contraindicada.

La administración conjunta de riociguat con inhibidores de la PDE-5 (tales como sildenafil, tadalafil, vardenafil) está contraindicada.

Adempas está contraindicado en pacientes con hipertensión pulmonar asociada con neumonías intersticiales idiopáticas (PH-IIP).

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de contraindicaciones.**
- **Inserto versión 4 del 15 de Junio de 2016**
- **Información para prescribir versión 4 del 15 de Junio de 2016**

**Nuevas Contraindicaciones:**

Adempas está contraindicado durante el embarazo.

La administración conjunta de Adempas con nitratos o con donadores de óxido nítrico (tal como nitrito de amilo) de cualquier forma está contraindicada.

La administración conjunta de riociguat con inhibidores de la PDE-5 (tales como sildenafil, tadalafil, vardenafil) está contraindicada.

**Adempas está contraindicado en pacientes con hipertensión pulmonar asociada con neumonías intersticiales idiopáticas (PH-IIP).**

### 3.4.19. PROPESS ÓVULOS

Expediente : 208575  
 Radicado : 2016123331  
 Fecha : 05/09/2016  
 Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada ovulo contiene 10 mg de dinoprostona (Prostaglandina E 2)

Forma farmacéutica: Óvulos

Indicaciones: Indicado para iniciar y/o continuar la maduración de cuello uterino en pacientes cuyo embarazo ha llegado a término (después de 38 semanas de gestación), con un valor de bishop inferior o igual a 6 y con una presentación cefálica de un solo feto.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Inicio del trabajo de parto, ruptura espontanea o artificial de las membranas. Cualquier inicio de hiperestimulación uterina o contracciones uterinas hipertónicas. Signos de sufrimiento fetal, signos de efectos sistémicos indeseables de la peg2 en la madre, tales como nauseas, vomito, hipotensión o taquicardia antes de iniciar la infusión intravenosa de oxitocina.

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

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inseto versión Septiembre 2016
- Información para prescribir versión Septiembre 2016

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

En los siguientes casos Propess no deberá ser utilizado o seguir colocado:

1. Cuando el trabajo de parto ha comenzado.
2. Cuando se está administrando fármacos oxitócicos u otros agentes de inducción del trabajo de parto.

3. Condiciones en las que se considera inapropiado exponer a la mujer a contracciones fuertes y prolongadas, tales como:
  - a. previa cirugía mayor del útero, por ejemplo una cesárea,
  - b. desproporción cefalopélvica
  - c. presentación fetal anómala;
  - d. sospecha o evidencia de sufrimiento fetal;
  - e. Previa cirugía mayor (p.ej. distinta de biopsias y la abrasión cervical) o ruptura del cervix;
4. Cuando existe enfermedad inflamatoria pélvica, a menos que se haya implementado un tratamiento previo adecuado.
5. Cuando exista hipersensibilidad a la prostaglandina E2 o a alguno de los excipientes enumerados en la sección 6.1.
6. Existe placenta previa o sangrado vaginal de causa desconocida durante el presente embarazo.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Las condiciones del cuello uterino serán evaluadas cuidadosamente antes de utilizar Propess. Después de la introducción, se realizará un monitoreo regular de la actividad uterina y del estado del feto. Solamente se debe utilizar Propess/ si existen medios que permitan un monitoreo continuo fetal y uterino. Si apareciera cualquier signo de complicación en la madre o en el feto, o si ocurrieran reacciones adversas, el óvulo se extraerá de la vagina.

La experiencia con Propess es limitada en pacientes con ruptura de membranas.

Por lo tanto, Propess deberá ser usado con precaución en estas pacientes. Se deberá prestar especial atención a la actividad uterina y a la condición fetal, ya que la liberación de dinoprostona del inserto puede verse afectada en presencia del líquido amniótico.

Propess debe ser utilizado con cuidado en pacientes con antecedentes de hipertensión uterina, glaucoma o asma.

Antes de la administración de dinoprostona, se debe interrumpir la administración de fármacos antiinflamatorios no esteroideos, incluido el ácido acetilsalicílico.

Si las contracciones uterinas son prolongadas o excesivas, existe la posibilidad de hipertensión uterina o ruptura y el óvulo debe extraerse inmediatamente.

Se ha descrito ruptura uterina asociada con el uso de Propess, principalmente en pacientes con afecciones dentro del grupo de contraindicaciones.

Por lo tanto, no se debe administrar Propess a pacientes con antecedentes de cesárea o cirugía uterina debido al riesgo potencial de ruptura uterina y las complicaciones obstétricas asociadas.

Propess se debe utilizar con precaución cuando existe un embarazo múltiple. No se han llevado a cabo estudios en el caso de embarazos múltiples. Propess se debe utilizar con precaución cuando la paciente ha tenido más de tres partos a término. No se han llevado a cabo estudios en el caso de mujeres con más de tres partos a término.

No se recomienda una segunda dosis de Propess ya que no se han estudiado sus efectos.

No se ha estudiado específicamente el uso del producto en pacientes con enfermedades que pueden afectar el metabolismo o la excreción de dinoprostona, por ejemplo, enfermedades pulmonares, hepáticas o renales. No se recomienda el empleo del producto en tales pacientes.

Las mujeres de 35 años en adelante, mujeres con complicaciones durante el embarazo tales como diabetes gestacional, hipertensión arterial o hipotiroidismo, y mujeres en edad gestacional por encima de 40 semanas tienen mayor riesgo posparto de desarrollar coagulación intravascular diseminada (CID). Estos factores pueden también aumentar el riesgo de coagulación intravascular diseminada en mujeres con trabajo de parto inducido farmacológicamente.

Por lo tanto, la dinoprostona debe ser usada con precaución en estas mujeres. En la fase de posparto inmediata, el médico deberá investigar detenidamente si existen signos precoces de desarrollo de CID (por ejemplo, fibrinólisis).

El profesional de la salud debe ser consciente de que, al igual que con otros métodos de inducción del trabajo de parto, la dinoprostona puede causar desprendimiento prematuro e involuntario de la placenta y la consiguiente embolización del tejido antigénico, lo cual puede, en casos raros, ocasionar el desarrollo del síndrome anafilactoide del embarazo (embolismo del líquido amniótico).

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Inserto versión Septiembre 2016**
- **Información para prescribir versión Septiembre 2016**

#### **Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:**

### Contraindicaciones:

En los siguientes casos Propess no deberá ser utilizado o seguir colocado:

1. Cuando el trabajo de parto ha comenzado.
2. Cuando se está administrando fármacos oxitócicos u otros agentes de inducción del trabajo de parto.
3. Condiciones en las que se considera inapropiado exponer a la mujer a contracciones fuertes y prolongadas, tales como:
  - a. previa cirugía mayor del útero, por ejemplo una cesárea,
  - b. desproporción cefalopélvica
  - c. presentación fetal anómala;
  - d. sospecha o evidencia de sufrimiento fetal;
  - e. Previa cirugía mayor (p.ej. distinta de biopsias y la abrasión cervical) o ruptura del cervix;
4. Cuando existe enfermedad inflamatoria pélvica, a menos que se haya implementado un tratamiento previo adecuado.
5. Cuando exista hipersensibilidad a la prostaglandina E2 o a alguno de los excipientes enumerados en la sección 6.1.
6. Existe placenta previa o sangrado vaginal de causa desconocida durante el presente embarazo.

### Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Las condiciones del cuello uterino serán evaluadas cuidadosamente antes de utilizar Propess. Después de la introducción, se realizará un monitoreo regular de la actividad uterina y del estado del feto. Solamente se debe utilizar Propess/ si existen medios que permitan un monitoreo continuo fetal y uterino. Si apareciera cualquier signo de complicación en la madre o en el feto, o si ocurrieran reacciones adversas, el óvulo se extraerá de la vagina.

La experiencia con Propess es limitada en pacientes con ruptura de membranas.

Por lo tanto, Propess deberá ser usado con precaución en estas pacientes. Se deberá prestar especial atención a la actividad uterina y a la condición fetal, ya que la liberación de dinoprostona del inserto puede verse afectada en presencia del líquido amniótico.

Propess debe ser utilizado con cuidado en pacientes con antecedentes de hipertensión uterina, glaucoma o asma.



**Antes de la administración de dinoprostona, se debe interrumpir la administración de fármacos antiinflamatorios no esteroideos, incluido el ácido acetilsalicílico.**

**Si las contracciones uterinas son prolongadas o excesivas, existe la posibilidad de hipertensión uterina o ruptura y el óvulo debe extraerse inmediatamente.**

**Se ha descrito ruptura uterina asociada con el uso de Propess, principalmente en pacientes con afecciones dentro del grupo de contraindicaciones.**

**Por lo tanto, no se debe administrar Propess a pacientes con antecedentes de cesárea o cirugía uterina debido al riesgo potencial de ruptura uterina y las complicaciones obstétricas asociadas.**

**Propess se debe utilizar con precaución cuando existe un embarazo múltiple. No se han llevado a cabo estudios en el caso de embarazos múltiples. Propess se debe utilizar con precaución cuando la paciente ha tenido más de tres partos a término. No se han llevado a cabo estudios en el caso de mujeres con más de tres partos a término.**

**No se recomienda una segunda dosis de Propess ya que no se han estudiado sus efectos.**

**No se ha estudiado específicamente el uso del producto en pacientes con enfermedades que pueden afectar el metabolismo o la excreción de dinoprostona, por ejemplo, enfermedades pulmonares, hepáticas o renales. No se recomienda el empleo del producto en tales pacientes.**

**Las mujeres de 35 años en adelante, mujeres con complicaciones durante el embarazo tales como diabetes gestacional, hipertensión arterial o hipotiroidismo, y mujeres en edad gestacional por encima de 40 semanas tienen mayor riesgo posparto de desarrollar coagulación intravascular diseminada (CID). Estos factores pueden también aumentar el riesgo de coagulación intravascular diseminada en mujeres con trabajo de parto inducido farmacológicamente.**

**Por lo tanto, la dinoprostona debe ser usada con precaución en estas mujeres. En la fase de posparto inmediata, el médico deberá investigar detenidamente si existen signos precoces de desarrollo de CID (por ejemplo, fibrinólisis).**

**El profesional de la salud debe ser consciente de que, al igual que con otros métodos de inducción del trabajo de parto, la dinoprostona puede causar desprendimiento prematuro e involuntario de la placenta y la consiguiente embolización del tejido antigénico, lo cual puede, en casos raros, ocasionar el**

**desarrollo del síndrome anafilactoide del embarazo (embolismo del líquido amniótico).**

**3.4.20. METFORMINA HCL 500 mg GLIBENCLAMIDA 5 mg  
METFORMINA HCL 500 mg GLIBENCLAMIDA 2,5 mg**

Expediente : 19998514 / 19998500  
Radicado : 2016118717 / 2016118722  
Fecha : 26/08/2016  
Interesado : Winthrop Pharmaceuticals de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 500 mg de metformina HCl + 5 mg de glibenclamida.  
Cada tableta contiene 500 mg de metformina HCl + 2,5 mg de glibenclamida.

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: Terapia de segunda línea cuando la dieta, el ejercicio como tratamiento inicial no han logrado un control glicémico adecuado en pacientes con diabetes tipo 2.

Contraindicaciones: Enfermedad renal y disfunción renal, falla cardiaca congestiva que requiere tratamiento farmacológico, hipersensibilidad conocida a la metformina o glibenclamida, acidosis metabólica aguda cetoacidosis diabética.

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

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Información prescriptiva según CCDS V 9.0 LRC 4 de Abril 2016. Revisión Abril 2016 + CCDS V 10.0 LRC 12 de Mayo 2016. Revisión Mayo 2.016.

Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg no debe usarse en:

- Pacientes con hipersensibilidad a metformina clorhidrato, glibenclamida u otras sulfonilureas y sulfonamidas o a alguno de los excipientes.
- El tratamiento de la cetoacidosis diabética.
- El tratamiento del precoma y coma diabéticos.
- Pacientes con insuficiencia renal o disfunción renal severa (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).

- Condiciones agudas con el potencial de alterar la función renal, tales como deshidratación, infección grave.
- Enfermedad (especialmente enfermedad aguda o empeoramiento de enfermedad crónica) capaz de causar hipoxia como falla cardíaca congestiva inestable, falla respiratoria, infarto reciente de miocardio, shock o colapso cardiovascular.
- Pacientes con insuficiencia hepática severa, intoxicación aguda por alcohol, alcoholismo.
- Porfiria.
- Lactancia.
- En asociación con miconazol.
- Pacientes con diabetes mellitus insulino-dependientes (tipo 1)
- Embarazo.
- Pacientes tratados con bosentan.

La administración intravascular de materiales de contraste yodados para exámenes de radiodiagnóstico puede conducir a insuficiencia renal. Esto puede provocar la acumulación de metformina y predisponer a una acidosis láctica. Por lo tanto, dependiendo de la función renal, se debe discontinuar Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg 48 horas antes del examen o desde el momento del examen y no se debe reinstaurar hasta pasadas 48 horas, y solo cuando se haya reevaluado la función renal y no se deteriorado adicionalmente.

Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg se debe discontinuar 48 horas antes de intervenciones quirúrgicas programadas importantes y no se debe reinstaurar hasta las 48 horas siguientes, y sólo cuando se haya reevaluado la función renal y no se haya deteriorado adicionalmente.

#### Advertencias y precauciones especiales de empleo

Durante el tratamiento con Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg los niveles de glucosa en sangre y orina deben ser medidos regularmente. Las personas alérgicas a otros derivados de las sulfonamidas también pueden desarrollar una reacción alérgica a glibenclamida.

#### Acidosis Láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica rara pero grave (alta mortalidad en la ausencia de un tratamiento rápido) que puede ocurrir debido a la acumulación de metformina. Los casos que se han informado de acidosis láctica en pacientes con metformina ocurrieron principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal severa o empeoramiento agudo de la función renal. Es posible y se recomienda disminuir la incidencia de acidosis láctica tratando también otros factores de riesgo asociados, como una diabetes mal controlada, cetosis, ayuno prolongado, alcoholismo, insuficiencia hepática y cualquier condición asociada con hipoxia (como falla cardíaca aguda, infarto

agudo de miocardio.) Los médicos deben alertar a sus pacientes del riesgo y los síntomas de la acidosis láctica.

También se han reportado casos en pacientes diabéticos con insuficiencia renal significativa, incluyendo tanto enfermedad renal intrínseca como hipoperfusión renal, frecuentemente en asociación con múltiples medicamentos concomitantes o problemas quirúrgicos. Los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva que requieren manejo farmacológico, en particular aquellos con falla cardiaca congestiva inestable o aguda que están en riesgo de hipoperfusión e hipoxemia, tienen mayor riesgo de sufrir acidosis láctica (ver sección 4.3.). El riesgo de acidosis láctica aumenta con el grado de disfunción renal y con la edad del paciente. Por lo tanto, el riesgo de acidosis láctica puede disminuirse significativamente mediante el monitoreo regular de la función renal en pacientes que toman metformina y mediante el uso de la dosis mínima efectiva de este medicamento. Particularmente, el tratamiento en los ancianos debe estar acompañado de monitoreo cuidadoso de la función renal.

Puesto que los pacientes de 80 años de edad y mayores son más susceptibles a desarrollar acidosis láctica, no debe iniciarse el tratamiento con Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg en estos pacientes a menos que las medidas de aclaramiento de creatinina demuestren que la función renal no está reducida.

Adicionalmente, Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg debe ser suspendido prontamente en presencia de cualquier condición asociada a hipoxemia, deshidratación o sepsis.

Puesto que una función hepática disminuida puede limitar significativamente la capacidad para eliminar el lactato, generalmente Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg debe evitarse en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio que evidencia enfermedad hepática. Se debe advertir a los pacientes respecto al consumo de alcohol en cantidades excesivas, bien sea agudo o crónico, mientras están en tratamiento con Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg puesto que el alcohol potencia los efectos de metformina clorhidrato sobre el metabolismo del lactato.

### Diagnóstico

La aparición de acidosis láctica es sutil; El riesgo de acidosis láctica debe considerarse en el caso de signos no específicos, tales como malestar, mialgias, calambres musculares con trastornos digestivos, dolor abdominal, astenia grave y somnolencia aumentada. A esto le puede seguir una disnea por acidosis, hipotermia, hipotensión, bradiarritmias resistentes y coma. Los hallazgos de laboratorio para el diagnóstico incluyen pH sanguíneo bajo, niveles de lactato plasmático mayores a 5mmol/l, y un aumento en el hiato aniónico y en la relación lactato/piruvato. Cuando metformina está implicado como la causa de la acidosis láctica, generalmente se encuentran niveles

plasmáticos de metformina mayores a 5 µg/mL. Si se sospecha de acidosis metabólica, Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg se debe discontinuar y el paciente debe ser hospitalizado de inmediato.

Tanto el médico como el paciente deben estar conscientes de la posible importancia de los síntomas anteriormente mencionados y el paciente debe ser instruido para que notifique al médico inmediatamente si éstos ocurren. Puesto que el tratamiento con Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg debe discontinuarse hasta aclarar la situación, puede ser útil determinar los niveles en sangre de electrolitos, cetonas, glucosa y, si está indicado, pH, lactato e, incluso, metformina. Una vez se estabiliza el paciente con cualquier nivel de dosis de Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg es poco probable que los síntomas gastrointestinales, que son comunes durante el inicio de la terapia con metformina, estén relacionados con el fármaco. La aparición posterior de síntomas gastrointestinales puede deberse a la acidosis láctica o a otra enfermedad seria.

Los niveles plasmáticos de lactato venoso en ayunas por encima de del límite superior normal pero inferiores a 5 mmol/L en pacientes que toman Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg no necesariamente indican acidosis láctica inminente y puede explicarse por otros mecanismos tales como diabetes débilmente controlada u obesidad, actividad física vigorosa o problemas técnicos en la manipulación de la muestra.

Debe sospecharse acidosis láctica en cualquier paciente diabético con acidosis metabólica sin evidencia de cetoacidosis (cetonuria y cetonemia.)

La acidosis láctica es una emergencia médica que debe ser tratada en un hospital. En un paciente con acidosis láctica que esté tomando Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg debe discontinuarse el medicamento inmediatamente e instituirse medidas generales de soporte. Puesto que metformina clorhidrato es dializable (con una aclaramiento de hasta 170 mL/min bajo buenas condiciones hemodinámicas), se recomienda iniciar prontamente la hemodiálisis para corregir la acidosis y remover la metformina acumulada. Dicho manejo con frecuencia lleva a una pronta desaparición de los síntomas y mejoría.

#### Mortalidad cardiovascular

La información disponible sugiere que la administración de glibenclamida está asociada a un aumento del riesgo de mortalidad cardiovascular, cuando se compara al tratamiento con metformina o gliclazida. Este riesgo se ha observado especialmente en pacientes con enfermedades coronarias diagnosticadas.

Adicionalmente, se ha reportado que la administración de medicamentos hipoglucemiantes orales están asociados con aumento en la mortalidad cardiovascular comparado con el tratamiento con dieta o dieta + insulina.

El paciente debe ser informado de los riesgos potenciales y de los beneficios de glibenclamida así como de modos alternativos de terapia.

### Hipoglicemia

Como es necesario durante el tratamiento con cualquier medicamento que disminuya los niveles de glucosa en sangre, el paciente y el médico deben ser conscientes del riesgo de hipoglicemia.

Considerando que Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg contiene una sulfonilurea, el paciente está expuesto al riesgo de sufrir episodios hipoglucémicos. Luego del inicio del tratamiento, el aumento gradual de la dosis puede prevenir la ocurrencia de hipoglicemia. Este tratamiento solo se debe prescribir si el paciente se adhiere a un programa regular de alimentación (incluido el desayuno). Es importante que la ingesta de carbohidratos sea regular, ya que el riesgo de hipoglicemia aumenta si las comidas se retrasan o si la ingesta de carbohidratos es insuficiente o no está balanceada. Es más probable que ocurra hipoglicemia en el caso de una dieta restringida en calorías, luego de ejercicio intenso o prolongado, cuando se consume alcohol o durante la administración de una combinación de agentes hipoglucemiantes.

Los pacientes ancianos, debilitados o malnutridos y aquellos con insuficiencia adrenal o pituitaria o con intoxicación por alcohol son particularmente susceptibles a la acción de los hipoglucemiantes. Puede ser difícil reconocer la hipoglicemia en ancianos y pacientes que están tomando medicamentos bloqueantes beta-adrenérgicos. La dosis inicial y de mantenimiento debe ser conservadora para evitar reacciones hipoglucémicas.

La insuficiencia hepática o renal puede producir niveles elevados tanto de glibenclamida como de metformina; así mismo, la insuficiencia hepática puede disminuir la capacidad gluconeogénica, lo cual puede aumentar el riesgo de reacciones hipoglucémicas.

### Diagnóstico

Los síntomas de la hipoglicemia son cefaleas, hambre, náuseas, vómitos, cansancio extremo, trastornos del sueño (somnolencia), inquietud, agresividad, concentración y reflejos insuficientes, depresión, confusión, impedimento para hablar, trastornos visuales, temblor, parálisis y parestesia, mareos, delirio, convulsiones, pérdida del conocimiento, respiración superficial y bradicardia. La contrarregulación causada por la hipoglicemia puede generar sudor, miedo, taquicardia, hipertensión, palpitaciones, angina y arritmia. Estos últimos síntomas pueden estar ausentes cuando la hipoglicemia se desarrolla de forma lenta, en caso de neuropatía autónoma, o cuando los pacientes toman agentes beta-bloqueantes, clonidina, reserpina, guanetidina u otros simpaticomiméticos.

### Manejo de la hipoglicemia

La hipoglicemia severa, o un episodio prolongado, el cual sólo puede ser temporalmente controlado mediante cantidades regulares de azúcar, requiere tratamiento inmediato adicional.

Los síntomas moderados de la hipoglicemia que no producen pérdida de conocimiento ni manifestaciones neurológicas, deben corregirse mediante la ingesta inmediata de azúcar. Se debe asegurar un ajuste de la dosis y/o cambios en los patrones alimenticios. También es posible que ocurran reacciones hipoglucémicas graves con coma, convulsiones u otros signos neurológicos, los cuales constituyen una emergencia médica que requiere de tratamiento inmediato con glucosa intravenosa, una vez que se sospecha de la causa o que esta se haya diagnosticado, previamente a la hospitalización inmediata del paciente.

La selección cuidadosa de los pacientes y de la dosis, y las instrucciones adecuadas para el paciente, son importantes para reducir el riesgo de episodios hipoglucémicos. Si el paciente sufre repetidos episodios de hipoglicemia, tanto graves como asociados a un desconocimiento de la situación, se deben considerar otros tratamientos antidiabéticos distintos a Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg

Factores que favorecen la hipoglicemia:

- Administración concomitante de alcohol, especialmente si se combina con ayuno.
- Rechazo o inhabilidad (especialmente en pacientes ancianos) del paciente a cooperar.
- Malnutrición, comidas irregulares o salteadas, ayuno o cambios en la dieta.
- Escaso balance entre el ejercicio físico y la ingesta de carbohidratos.
- Insuficiencia renal
- Insuficiencia hepática grave
- Sobredosis de Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg
- Ciertas alteraciones endocrinas: insuficiencia de la tiroides o de la glándula pituitaria y suprarrenal\*.
- Administración concomitante de ciertos medicamentos.

\*Debido al riesgo de hipoglicemia, se recomienda monitorear regularmente los niveles de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) en pacientes con hipotiroidismo.

Si los factores de riesgo de hipoglicemia están presentes, puede ser necesario ajustar la dosis de Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg o la terapia completa. Esto también aplica siempre que se presente enfermedad durante la terapia o durante cambios en el estilo de vida del paciente.

A pesar que las medidas iniciales para contrarrestar la hipoglicemia son exitosas, ésta puede reaparecer. Por tanto, los pacientes deben permanecer bajo estrecha observación.

Insuficiencia renal y hepática

La farmacocinética y/o la farmacodinamia de Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg puede modificarse en pacientes con insuficiencia hepática o con insuficiencia renal grave. Si estos pacientes sufren episodios de hipoglicemia, estos pueden ser prologados y se debe iniciar un tratamiento adecuado. Puesto que una disminución de la función hepática ha sido asociada, en algunos casos, a acidosis láctica, se debe evitar el uso de Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad hepática.

El riesgo de acumulación de metformina y acidosis láctica aumenta con el grado de compromiso de la función renal. Por lo tanto, los pacientes con niveles séricos de creatinina por encima del límite superior normal para su edad no debe tomar Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg En pacientes con edad avanzada, Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg debe titularse cuidadosamente para establecer la dosis mínima que logre el control glicémico adecuado puesto que el envejecimiento está asociado a reducción de la función renal. En pacientes ancianos, particularmente aquellos de 80 años de edad o mayores, debe monitorearse regularmente la función renal y, generalmente, no debe titularse Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg a la máxima dosis.

Dado que metformina clorhidrato se excreta principalmente por el riñón, se recomienda determinar el aclaramiento de creatinina. El GFR es determinado antes de iniciar y tratamiento y es monitoreado como sigue:

- Al menos anualmente en pacientes con aclaramiento de creatinina o GFR arriba de 60 mL/min.
- Al menos dos o cuatro veces al año en pacientes con aclaramiento de creatinina o GFR bajo el límite normal o entre a 59 mL/min, y en pacientes de edad avanzada.
- Al menos cuatro veces al año en pacientes con aclaramiento de creatinina o GFR entre 30 y 44 mL/min. En caso de aclaramiento de creatinina o GFR por debajo de 45 mL/min no es recomendado iniciar con Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg.
- En caso de aclaramiento de creatinina o GFR por debajo de 30 mL/min, Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg está contraindicado.

Se recomienda tomar precauciones especiales en situaciones en las que la función renal se pueda tornar deficiente, por ejemplo en ancianos o cuando se inicia una terapia antihipertensiva, una terapia diurética o una terapia con un AINE. En estos casos, es también recomendado chequear la función renal antes de iniciar el tratamiento con Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg. Debe



descontinuarse el tratamiento con Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg si hay evidencia de disfunción renal severa.

Todos los pacientes deben continuar con su dieta, con una distribución regular de ingesta de carbohidratos durante el día. Pacientes con sobrepeso deben continuar con su dieta restringida en calorías. El ejercicio físico regular es tan necesario como tomar Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg.

#### Información para el paciente

Los riesgos de hipoglicemia, sus síntomas y su tratamiento, así como las condiciones de predisposición, se deben explicar al paciente y a su familia. De forma similar, el riesgo de acidosis láctica se debe considerar en el caso de signos no específicos como calambres musculares acompañados por trastornos digestivos, dolor abdominal y astenia grave, disnea atribuida a la acidosis, hipotermia y coma.

Particularmente, el paciente debe estar informado de la importancia de adherirse a una dieta, seguir un programa de ejercicio físico regular y realizarse controles regulares de la glicemia.

Se debe advertir a los pacientes que deben interrumpir inmediatamente el tratamiento con Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg si desarrollan acidosis láctica y que deben contactar al médico en caso de presentar hiperventilación, mialgia, malestar inexplicados, somnolencia inusual y otros síntomas no específicos.

#### Desbalance de la glicemia

En situaciones excepcionales del estrés (por ejemplo trauma, cirugía, infecciones febriles), puede deteriorarse la regulación de glucosa en sangre, por lo cual puede ser necesario un cambio temporal a insulina para mantener un buen control metabólico.

La terapia con Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg debe suspenderse temporalmente ante cualquier procedimiento quirúrgico (excepto procedimientos menores no asociados a restricción de la ingesta de alimentos y bebidas) y no debe reiniciarse hasta cuando la ingesta oral del paciente haya sido retomada y su función haya sido evaluada como normal.

En caso de cirugía o cualquier otra causa de descompensación diabética, se recomienda tener prevista una terapia temporal con insulina en vez de Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg. Los síntomas de hiperglicemia son poliuria, sed excesiva y piel seca.

#### Función Cardíaca

Pacientes con falla cardíaca tienen más riesgo de hipoxia e insuficiencia renal. En pacientes con falla cardíaca crónica estable, Clorhidrato de metformina/Glibenclamida

500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg puede ser usado con un monitoreo regular de la función cardiaca y renal.

Para pacientes con falla cardiaca crónica e inestables Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg está contraindicado.

#### Pacientes de edad avanzada

La edad de 65 años o mayor se ha identificado como un factor de riesgo de hipoglucemia en pacientes tratados con sulfonilureas.

Los pacientes ancianos son particularmente susceptibles a la acción hipoglucemiante de la glibenclamida; puede ser difícil la detección de hipoglucemia en estos pacientes, por tanto, la dosis inicial y la dosis de mantenimiento deben ser conservadoras para evitar reacciones hipoglucémicas.

#### Pruebas de laboratorio

Los ensayos usuales de laboratorio para el monitoreo de la diabetes (glicemia, HbA1c) se deben realizar de forma regular.

Se deben realizar pruebas iniciales y de monitoreo regular de los parámetros hematológicos (por ejemplo, hemoglobina/hematocrito e índices de glóbulos rojos) y de la función renal (creatinina sérica) al menos con una frecuencia anual. Aunque raramente se ha observado anemia megaloblástica en pacientes bajo tratamiento con metformina, debe excluirse la posibilidad de deficiencia de Vitamina B12 si se sospecha esta anemia.

El tratamiento a largo plazo con metformina ha sido asociado con una disminución en los niveles séricos de Vitamina B12, lo cual puede causar neuropatía periférica. Se recomienda monitorear los niveles de vitamina B12.

Esta disminución no tiene manifestaciones clínicas y posiblemente se debe a interferencia con la absorción de vitamina B12 a desde el factor intrínseco, sin embargo, raramente ha sido asociada a anemia y parece ser rápidamente reversible con la interrupción de metformina o la suplementación con vitamina B12. Se recomienda medir los parámetros hematológicos anualmente en pacientes con metformina; cualquier anomalía aparente debe ser adecuadamente investigada y manejada.

Algunos individuos (aquellos con ingesta o absorción inadecuada de vitamina B12) parecen estar predispuestos a desarrollar niveles subnormales de vitamina B12. En estos pacientes, puede ser útiles determinaciones de rutina de vitamina B12 cada 2 o 3 años.

#### Anemia hemolítica

El tratamiento de pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa con agentes de sulfonilurea puede provocar una anemia hemolítica. Dado que glibenclamida pertenece a la categoría química de las sulfonilureas, se recomienda usar Clorhidrato de

metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg con precaución en pacientes con deficiencia G6PD y se puede considerar una alternativa sin sulfonilureas. Se ha reportado anemia hemolítica en pacientes que no tienen deficiencia conocida de G6PD.

Uso concomitante con medicamentos que alteran la función renal o la disposición de metformina.

Los medicamentos que usados de forma concomitante con metformina afecten la función renal o produzcan cambios hemodinámicos significativos o que puedan interferir con su disposición, como los fármacos catiónicos que son eliminados por secreción tubular (ver sección 4.5.) deben usarse con precaución.

#### Estados hipóxicos

El colapso cardiovascular (shock) sin importar la causa, falla cardiaca congestiva aguda, infarto agudo de miocardio y otras condiciones caracterizadas por hipoxemia han sido asociadas con acidosis láctica y pueden también causar azotemia pre-renal. Si se presentan dichos eventos en pacientes bajo tratamiento con Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg el medicamento debe ser discontinuado inmediatamente.

#### Alcohol

Se sabe que el alcohol potencia los efectos de la metformina sobre el metabolismo del lactato. Se debe advertir a los pacientes no ingerir, de forma aguda o crónica, cantidades excesivas de alcohol mientras se encuentren en tratamiento con Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg. Debido a su efecto sobre la capacidad gluconeogénica del hígado, el alcohol también puede aumentar el riesgo de hipoglicemia.

Cambio en el estado clínico de pacientes con diabetes tipo 2 previamente controlada  
Un paciente con diabetes tipo 2 previa bien controlada con metformina que muestre anomalías en las pruebas de laboratorio o enfermedad clínica (especialmente enfermedad vaga y pobremente definida) debe ser evaluado con prontitud en busca de evidencia de cetoacidosis y acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos y cetonas séricas, glucosa en sangre y, si está indicado, pH, lactato, piruvato y niveles de metformina sanguíneos. Si ocurre acidosis de cualquier tipo, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg e iniciar medidas correctivas apropiadas.

Adición de tiazolidinedionas a la terapia con Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg. Los pacientes que reciben Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg en combinación con una tiazolidinediona pueden estar en riesgo de hipoglicemia.

Se ha observado aumento de peso por la adición de rosiglitazona al tratamiento con Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg similar al reportado con el tratamiento con una tiazolidenediona sola.

Cuando una tiazolidenediona se usa en combinación con Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg se deben realizar monitoreos periódicos de la función renal.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Información prescriptiva según CCDS V 9.0 LRC 4 de Abril 2016. Revisión Abril 2016 + CCDS V 10.0 LRC 12 de Mayo 2016. Revisión Mayo 2.016.**

**Nuevas contraindicaciones:**

**Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg no debe usarse en:**

- **Pacientes con hipersensibilidad a metformina clorhidrato, glibenclamida u otras sulfonilureas y sulfonamidas o a alguno de los excipientes.**
- **El tratamiento de la cetoacidosis diabética.**
- **El tratamiento del precoma y coma diabéticos.**
- **Pacientes con insuficiencia renal o disfunción renal severa (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).**
- **Condiciones agudas con el potencial de alterar la función renal, tales como deshidratación, infección grave.**
- **Enfermedad (especialmente enfermedad aguda o empeoramiento de enfermedad crónica) capaz de causar hipoxia como falla cardíaca congestiva inestable, falla respiratoria, infarto reciente de miocardio, shock o colapso cardiovascular.**
- **Pacientes con insuficiencia hepática severa, intoxicación aguda por alcohol, alcoholismo.**
- **Porfiria.**
- **Lactancia.**
- **En asociación con miconazol.**
- **Pacientes con diabetes mellitus insulino-dependientes (tipo 1)**
- **Embarazo.**
- **Pacientes tratados con bosentan.**

La administración intravascular de materiales de contraste yodados para exámenes de radiodiagnóstico puede conducir a insuficiencia renal. Esto puede provocar la acumulación de metformina y predisponer a una acidosis láctica. Por lo tanto, dependiendo de la función renal, se debe discontinuar Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg 48 horas antes del examen o desde el momento del examen y no se debe reinstaurar hasta pasadas 48 horas, y solo cuando se haya reevaluado la función renal y no se deteriorado adicionalmente.

Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg se debe discontinuar 48 horas antes de intervenciones quirúrgicas programadas importantes y no se debe reinstaurar hasta las 48 horas siguientes, y sólo cuando se haya reevaluado la función renal y no se haya deteriorado adicionalmente.

**Nuevas advertencias y precauciones especiales de empleo:**

Durante el tratamiento con Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg los niveles de glucosa en sangre y orina deben ser medidos regularmente.

Las personas alérgicas a otros derivados de las sulfonamidas también pueden desarrollar una reacción alérgica a glibenclamida.

### Acidosis Láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica rara pero grave (alta mortalidad en la ausencia de un tratamiento rápido) que puede ocurrir debido a la acumulación de metformina. Los casos que se han informado de acidosis láctica en pacientes con metformina ocurrieron principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal severa o empeoramiento agudo de la función renal. Es posible y se recomienda disminuir la incidencia de acidosis láctica tratando también otros factores de riesgo asociados, como una diabetes mal controlada, cetosis, ayuno prolongado, alcoholismo, insuficiencia hepática y cualquier condición asociada con hipoxia (como falla cardíaca aguda, infarto agudo de miocardio.) Los médicos deben alertar a sus pacientes del riesgo y los síntomas de la acidosis láctica.

También se han reportado casos en pacientes diabéticos con insuficiencia renal significativa, incluyendo tanto enfermedad renal intrínseca como hipoperfusión renal, frecuentemente en asociación con múltiples medicamentos concomitantes o problemas quirúrgicos. Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que requieren manejo farmacológico, en particular aquellos con falla cardíaca congestiva inestable o aguda que están en riesgo de hipoperfusión e hipoxemia, tienen mayor riesgo de sufrir acidosis láctica (ver sección 4.3.). El riesgo de acidosis láctica aumenta con el grado de disfunción renal y con la edad del paciente. Por lo tanto, el riesgo de acidosis láctica puede disminuirse significativamente mediante el monitoreo regular de la función renal en pacientes

que toman metformina y mediante el uso de la dosis mínima efectiva de este medicamento. Particularmente, el tratamiento en los ancianos debe estar acompañado de monitoreo cuidadoso de la función renal.

Puesto que los pacientes de 80 años de edad y mayores son más susceptibles a desarrollar acidosis láctica, no debe iniciarse el tratamiento con Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg en estos pacientes a menos que las medidas de aclaramiento de creatinina demuestren que la función renal no está reducida.

Adicionalmente, Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg debe ser suspendido prontamente en presencia de cualquier condición asociada a hipoxemia, deshidratación o sepsis.

Puesto que una función hepática disminuida puede limitar significativamente la capacidad para eliminar el lactato, generalmente Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg debe evitarse en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio que evidencia enfermedad hepática. Se debe advertir a los pacientes respecto al consumo de alcohol en cantidades excesivas, bien sea agudo o crónico, mientras están en tratamiento con Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg puesto que el alcohol potencia los efectos de metformina clorhidrato sobre el metabolismo del lactato.

### Diagnóstico

La aparición de acidosis láctica es sutil; El riesgo de acidosis láctica debe considerarse en el caso de signos no específicos, tales como malestar, mialgias, calambres musculares con trastornos digestivos, dolor abdominal, astenia grave y somnolencia aumentada. A esto le puede seguir una disnea por acidosis, hipotermia, hipotensión, bradiarritmias resistentes y coma. Los hallazgos de laboratorio para el diagnóstico incluyen pH sanguíneo bajo, niveles de lactato plasmático mayores a 5mmol/l, y un aumento en el hiato aniónico y en la relación lactato/piruvato. Cuando metformina está implicado como la causa de la acidosis láctica, generalmente se encuentran niveles plasmáticos de metformina mayores a 5 µg/mL. Si se sospecha de acidosis metabólica, Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg se debe discontinuar y el paciente debe ser hospitalizado de inmediato.

Tanto el médico como el paciente deben estar conscientes de la posible importancia de los síntomas anteriormente mencionados y el paciente debe ser instruido para que notifique al médico inmediatamente si éstos ocurren. Puesto que el tratamiento con Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg debe discontinuarse hasta aclarar la situación, puede ser útil determinar los niveles en sangre de electrolitos, cetonas, glucosa y, si está

indicado, pH, lactato e, incluso, metformina. Una vez se estabiliza el paciente con cualquier nivel de dosis de Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg es poco probable que los síntomas gastrointestinales, que son comunes durante el inicio de la terapia con metformina, estén relacionados con el fármaco. La aparición posterior de síntomas gastrointestinales puede deberse a la acidosis láctica o a otra enfermedad seria.

Los niveles plasmáticos de lactato venoso en ayunas por encima de del límite superior normal pero inferiores a 5 mmol/L en pacientes que toman Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg no necesariamente indican acidosis láctica inminente y puede explicarse por otros mecanismos tales como diabetes débilmente controlada u obesidad, actividad física vigorosa o problemas técnicos en la manipulación de la muestra.

Debe sospecharse acidosis láctica en cualquier paciente diabético con acidosis metabólica sin evidencia de cetoacidosis (cetonuria y cetonemia.)

La acidosis láctica es una emergencia médica que debe ser tratada en un hospital. En un paciente con acidosis láctica que esté tomando Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg debe discontinuarse el medicamento inmediatamente e instituirse medidas generales de soporte. Puesto que metformina clorhidrato es dializable (con una aclaramiento de hasta 170 mL/min bajo buenas condiciones hemodinámicas), se recomienda iniciar prontamente la hemodiálisis para corregir la acidosis y remover la metformina acumulada. Dicho manejo con frecuencia lleva a una pronta desaparición de los síntomas y mejoría.

#### Mortalidad cardiovascular

La información disponible sugiere que la administración de glibenclamida está asociada a un aumento del riesgo de mortalidad cardiovascular, cuando se compara al tratamiento con metformina o gliclazida. Este riesgo se ha observado especialmente en pacientes con enfermedades coronarias diagnosticadas.

Adicionalmente, se ha reportado que la administración de medicamentos hipoglucemiantes orales están asociados con aumento en la mortalidad cardiovascular comparado con el tratamiento con dieta o dieta + insulina.

El paciente debe ser informado de los riesgos potenciales y de los beneficios de glibenclamida así como de modos alternativos de terapia.

#### Hipoglicemia

Como es necesario durante el tratamiento con cualquier medicamento que disminuya los niveles de glucosa en sangre, el paciente y el médico deben ser conscientes del riesgo de hipoglicemia.

Considerando que Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg contiene una sulfonilurea, el paciente está expuesto al riesgo de sufrir episodios hipoglucémicos. Luego del inicio del tratamiento, el aumento gradual de la dosis puede prevenir la ocurrencia de hipoglicemia. Este tratamiento solo se debe prescribir si el paciente se adhiere a un programa regular de alimentación (incluido el desayuno). Es importante que la ingesta de carbohidratos sea regular, ya que el riesgo de hipoglicemia aumenta si las comidas se retrasan o si la ingesta de carbohidratos es insuficiente o no está balanceada. Es más probable que ocurra hipoglicemia en el caso de una dieta restringida en calorías, luego de ejercicio intenso o prolongado, cuando se consume alcohol o durante la administración de una combinación de agentes hipoglucemiantes.

Los pacientes ancianos, debilitados o malnutridos y aquellos con insuficiencia adrenal o pituitaria o con intoxicación por alcohol son particularmente susceptibles a la acción de los hipoglucemiantes. Puede ser difícil reconocer la hipoglicemia en ancianos y pacientes que están tomando medicamentos bloqueantes beta-adrenérgicos. La dosis inicial y de mantenimiento debe ser conservadora para evitar reacciones hipoglucémicas.

La insuficiencia hepática o renal puede producir niveles elevados tanto de glibenclamida como de metformina; así mismo, la insuficiencia hepática puede disminuir la capacidad gluconeogénica, lo cual puede aumentar el riesgo de reacciones hipoglucémicas.

### Diagnóstico

Los síntomas de la hipoglicemia son cefaleas, hambre, náuseas, vómitos, cansancio extremo, trastornos del sueño (somnolencia), inquietud, agresividad, concentración y reflejos insuficientes, depresión, confusión, impedimento para hablar, trastornos visuales, temblor, parálisis y parestesia, mareos, delirio, convulsiones, pérdida del conocimiento, respiración superficial y bradicardia. La contrarregulación causada por la hipoglicemia puede generar sudor, miedo, taquicardia, hipertensión, palpitaciones, angina y arritmia. Estos últimos síntomas pueden estar ausentes cuando la hipoglicemia se desarrolla de forma lenta, en caso de neuropatía autónoma, o cuando los pacientes toman agentes beta-bloqueantes, clonidina, reserpina, guanetidina u otros simpaticomiméticos.

### Manejo de la hipoglicemia



La hipoglicemia severa, o un episodio prolongado, el cual sólo puede ser temporalmente controlado mediante cantidades regulares de azúcar, requiere tratamiento inmediato adicional.

Los síntomas moderados de la hipoglicemia que no producen pérdida de conocimiento ni manifestaciones neurológicas, deben corregirse mediante la ingesta inmediata de azúcar. Se debe asegurar un ajuste de la dosis y/o cambios en los patrones alimenticios. También es posible que ocurran reacciones hipoglucémicas graves con coma, convulsiones u otros signos neurológicos, los cuales constituyen una emergencia médica que requiere de tratamiento inmediato con glucosa intravenosa, una vez que se sospecha de la causa o que esta se haya diagnosticado, previamente a la hospitalización inmediata del paciente.

La selección cuidadosa de los pacientes y de la dosis, y las instrucciones adecuadas para el paciente, son importantes para reducir el riesgo de episodios hipoglucémicos. Si el paciente sufre repetidos episodios de hipoglicemia, tanto graves como asociados a un desconocimiento de la situación, se deben considerar otros tratamientos antidiabéticos distintos a Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg

**Factores que favorecen la hipoglicemia:**

- Administración concomitante de alcohol, especialmente si se combina con ayuno.
- Rechazo o inhabilidad (especialmente en pacientes ancianos) del paciente a cooperar.
- Malnutrición, comidas irregulares o salteadas, ayuno o cambios en la dieta.
- Escaso balance entre el ejercicio físico y la ingesta de carbohidratos.
- Insuficiencia renal
- Insuficiencia hepática grave
- Sobredosis de Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg
- Ciertas alteraciones endocrinas: insuficiencia de la tiroides o de la glándula pituitaria y suprarrenal\*.
- Administración concomitante de ciertos medicamentos.

\*Debido al riesgo de hipoglicemia, se recomienda monitorear regularmente los niveles de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) en pacientes con hipotiroidismo.

Si los factores de riesgo de hipoglicemia están presentes, puede ser necesario ajustar la dosis de Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg o la terapia completa. Esto también aplica siempre que se presente enfermedad durante la terapia o durante cambios en el estilo de vida del paciente.

A pesar que las medidas iniciales para contrarrestar la hipoglicemia son exitosas, ésta puede reaparecer. Por tanto, los pacientes deben permanecer bajo estrecha observación.

#### Insuficiencia renal y hepática

La farmacocinética y/o la farmacodinamia de Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg puede modificarse en pacientes con insuficiencia hepática o con insuficiencia renal grave. Si estos pacientes sufren episodios de hipoglicemia, estos pueden ser prologados y se debe iniciar un tratamiento adecuado.

Puesto que una disminución de la función hepática ha sido asociada, en algunos casos, a acidosis láctica, se debe evitar el uso de Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad hepática.

El riesgo de acumulación de metformina y acidosis láctica aumenta con el grado de compromiso de la función renal. Por lo tanto, los pacientes con niveles séricos de creatinina por encima del límite superior normal para su edad no debe tomar Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg En pacientes con edad avanzada, Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg debe titularse cuidadosamente para establecer la dosis mínima que logre el control glicémico adecuado puesto que el envejecimiento está asociado a reducción de la función renal. En pacientes ancianos, particularmente aquellos de 80 años de edad o mayores, debe monitorearse regularmente la función renal y, generalmente, no debe titularse Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg a la máxima dosis.

Dado que metformina clorhidrato se excreta principalmente por el riñón, se recomienda determinar el aclaramiento de creatinina. El GFR es determinado antes de iniciar y tratamiento y es monitoreado como sigue:

- Al menos anualmente en pacientes con aclaramiento de creatinina o GFR arriba de 60 mL/min.
- Al menos dos o cuatro veces al año en pacientes con aclaramiento de creatinina o GFR bajo el límite normal o entre a 59 mL/min, y en pacientes de edad avanzada.
- Al menos cuatro veces al año en pacientes con aclaramiento de creatinina o GFR entre 30 y 44 mL/min. En caso de aclaramiento de creatinina o GFR por debajo de 45 mL/min no es recomendado iniciar con Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg.
- En caso de aclaramiento de creatinina o GFR por debajo de 30 mL/min, Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg está contraindicado.

Se recomienda tomar precauciones especiales en situaciones en las que la función renal se pueda tornar deficiente, por ejemplo en ancianos o cuando se inicia una terapia antihipertensiva, una terapia diurética o una terapia con un AINE. En estos casos, es también recomendado chequear la función renal antes de iniciar el tratamiento con Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg. Debe discontinuarse el tratamiento con Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg si hay evidencia de disfunción renal severa.

Todos los pacientes deben continuar con su dieta, con una distribución regular de ingesta de carbohidratos durante el día. Pacientes con sobrepeso deben continuar con su dieta restringida en calorías. El ejercicio físico regular es tan necesario como tomar Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg.

#### Información para el paciente

Los riesgos de hipoglicemia, sus síntomas y su tratamiento, así como las condiciones de predisposición, se deben explicar al paciente y a su familia. De forma similar, el riesgo de acidosis láctica se debe considerar en el caso de signos no específicos como calambres musculares acompañados por trastornos digestivos, dolor abdominal y astenia grave, disnea atribuida a la acidosis, hipotermia y coma.

Particularmente, el paciente debe estar informado de la importancia de adherirse a una dieta, seguir un programa de ejercicio físico regular y realizarse controles regulares de la glicemia.

Se debe advertir a los pacientes que deben interrumpir inmediatamente el tratamiento con Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg si desarrollan acidosis láctica y que deben contactar al médico en caso de presentar hiperventilación, mialgia, malestar inexplicados, somnolencia inusual y otros síntomas no específicos.

#### Desbalance de la glicemia

En situaciones excepcionales del estrés (por ejemplo trauma, cirugía, infecciones febriles), puede deteriorarse la regulación de glucosa en sangre, por lo cual puede ser necesario un cambio temporal a insulina para mantener un buen control metabólico.

La terapia con Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg debe suspenderse temporalmente ante cualquier procedimiento quirúrgico (excepto procedimientos menores no asociados a restricción de la ingesta de

alimentos y bebidas) y no debe reiniciarse hasta cuando la ingesta oral del paciente haya sido retomada y su función haya sido evaluada como normal.

En caso de cirugía o cualquier otra causa de descompensación diabética, se recomienda tener prevista una terapia temporal con insulina en vez de Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg. Los síntomas de hiperglicemia son poliuria, sed excesiva y piel seca.

### Función Cardíaca

Pacientes con falla cardíaca tienen más riesgo de hipoxia e insuficiencia renal. En pacientes con falla cardíaca crónica estable, Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg puede ser usado con un monitoreo regular de la función cardíaca y renal.

Para pacientes con falla cardíaca crónica e inestables Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg está contraindicado.

### Pacientes de edad avanzada

La edad de 65 años o mayor se ha identificado como un factor de riesgo de hipoglucemia en pacientes tratados con sulfonilureas.

Los pacientes ancianos son particularmente susceptibles a la acción hipoglucemiante de la glibenclamida; puede ser difícil la detección de hipoglucemia en estos pacientes, por tanto, la dosis inicial y la dosis de mantenimiento deben ser conservadoras para evitar reacciones hipoglucémicas.

### Pruebas de laboratorio

Los ensayos usuales de laboratorio para el monitoreo de la diabetes (glicemia, HbA1c) se deben realizar de forma regular.

Se deben realizar pruebas iniciales y de monitoreo regular de los parámetros hematológicos (por ejemplo, hemoglobina/hematocrito e índices de glóbulos rojos) y de la función renal (creatinina sérica) al menos con una frecuencia anual. Aunque raramente se ha observado anemia megaloblástica en pacientes bajo tratamiento con metformina, debe excluirse la posibilidad de deficiencia de Vitamina B12 si se sospecha esta anemia.

El tratamiento a largo plazo con metformina ha sido asociado con una disminución en los niveles séricos de Vitamina B12, lo cual puede causar neuropatía periférica. Se recomienda monitorear los niveles de vitamina B12.

Esta disminución no tiene manifestaciones clínicas y posiblemente se debe a interferencia con la absorción de vitamina B12 a desde el factor intrínseco, sin embargo, raramente ha sido asociada a anemia y parece ser rápidamente reversible

con la interrupción de metformina o la suplementación con vitamina B12. Se recomienda medir los parámetros hematológicos anualmente en pacientes con metformina; cualquier anomalía aparente debe ser adecuadamente investigada y manejada.

Algunos individuos (aquellos con ingesta o absorción inadecuada de vitamina B12) parecen estar predispuestos a desarrollar niveles subnormales de vitamina B12. En estos pacientes, puede ser útiles determinaciones de rutina de vitamina B12 cada 2 o 3 años.

#### Anemia hemolítica

El tratamiento de pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa con agentes de sulfonilurea puede provocar una anemia hemolítica. Dado que glibenclamida pertenece a la categoría química de las sulfonilureas, se recomienda usar Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg con precaución en pacientes con deficiencia G6PD y se puede considerar una alternativa sin sulfonilureas. Se ha reportado anemia hemolítica en pacientes que no tienen deficiencia conocida de G6PD.

Uso concomitante con medicamentos que alteran la función renal o la disposición de metformina.

Los medicamentos que usados de forma concomitante con metformina afecten la función renal o produzcan cambios hemodinámicos significativos o que puedan interferir con su disposición, como los fármacos catiónicos que son eliminados por secreción tubular (ver sección 4.5.) deben usarse con precaución.

#### Estados hipóxicos

El colapso cardiovascular (shock) sin importar la causa, falla cardíaca congestiva aguda, infarto agudo de miocardio y otras condiciones caracterizadas por hipoxemia han sido asociadas con acidosis láctica y pueden también causar azotemia pre-renal. Si se presentan dichos eventos en pacientes bajo tratamiento con Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg el medicamento debe ser discontinuado inmediatamente.

#### Alcohol

Se sabe que el alcohol potencia los efectos de la metformina sobre el metabolismo del lactato. Se debe advertir a los pacientes no ingerir, de forma aguda o crónica, cantidades excesivas de alcohol mientras se encuentren en tratamiento con Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg. Debido a su efecto sobre la capacidad gluconeogénica del hígado, el alcohol también puede aumentar el riesgo de hipoglicemia.

### **Cambio en el estado clínico de pacientes con diabetes tipo 2 previamente controlada**

Un paciente con diabetes tipo 2 previa bien controlada con metformina que muestre anomalías en las pruebas de laboratorio o enfermedad clínica (especialmente enfermedad vaga y pobremente definida) debe ser evaluado con prontitud en busca de evidencia de cetoacidosis y acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos y cetonas séricas, glucosa en sangre y, si está indicado, pH, lactato, piruvato y niveles de metformina sanguíneos. Si ocurre acidosis de cualquier tipo, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg e iniciar medidas correctivas apropiadas.

Adición de tiazolidinedionas a la terapia con Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg. Los pacientes que reciben Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg en combinación con una tiazolidinediona pueden estar en riesgo de hipoglicemia. Se ha observado aumento de peso por la adición de rosiglitazona al tratamiento con Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg similar al reportado con el tratamiento con una tiazolidinediona sola.

Cuando una tiazolidinediona se usa en combinación con Clorhidrato de metformina/Glibenclamida 500 mg +2.5 mg y 500 mg + 5 mg se deben realizar monitoreos periódicos de la función renal.

### **3.4.21. RETROVIR IV PARA INFUSIÓN**

Expediente : 19237  
 Radicado : 2016119052  
 Fecha : 29/08/2016  
 Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición: Cada mL contiene 10mg de Zidovudina

Forma farmacéutica: Solución para infusión IV

Indicaciones: Retrovir I.V. para infusión se indica en el tratamiento a corto plazo de las manifestaciones graves de la infección ocasionada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), en pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), los cuales no son capaces de tomar formulaciones orales de retrovir. Retrovir se indica para emplearse en mujeres embarazadas VIH-positivas (con más de 14 semanas de gestación) y en sus lactantes recién nacidos, ya que se ha visto que reduce la tasa de transmisión materno-fetal del VIH.

**Contraindicaciones:** La formulación Retrovir® I.V. para infusión se contraindica en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida a la zidovudina o a cualquiera de los componentes de la formulación. la formulación Retrovir® I.V. para infusión no debe administrarse a pacientes con recuentos de neutrófilos anormalmente bajos (inferiores a  $0.75 \times 10^9/l$ ) o niveles de hemoglobina anormalmente bajos (menores de 7.5 g/dl ó 4.65 mmol/l). **Advertencias y precauciones:** se debe advertir a los pacientes que no deben emplear concomitantemente medicamentos autoadministrados. Es necesario advertir a los pacientes que no se ha comprobado que la terapia con retrovir® prevenga la transmisión del VIH a otras personas a través del contacto sexual o por contaminación sanguínea. Deben seguirse tomando precauciones adecuadas. retrovir® no es una cura de la infección por VIH, ya que los pacientes permanecen en riesgo de desarrollar enfermedades asociadas con la depresión inmunitaria, incluso infecciones oportunistas y neoplasias. Aunque se ha mostrado que este medicamento reduce los riesgos de adquirir infecciones oportunistas, son pocos los datos existentes sobre el desarrollo de neoplasias, incluyendo linfomas. Los datos disponibles sobre pacientes tratados por enfermedad por VIH en etapa avanzada indican que el riesgo de desarrollo de linfomas coincide con el que se observa en pacientes no tratados. Se desconoce el riesgo de desarrollo de linfomas en aquellos pacientes que se encuentran bajo tratamiento a largo plazo de la enfermedad por VIH en etapa temprana. Se debe advertir a las mujeres embarazadas que consideran el uso de retrovir durante la gravidez, con el fin de evitar la transmisión del VIH a sus vástagos, que en algunos casos aún puede presentarse la transmisión, a pesar de encontrarse bajo terapia. **efectos adversos hematológicos:** se puede esperar que aquellos pacientes que padecen enfermedad sintomática por VIH en etapa avanzada, los cuales reciben tratamiento con retrovir®, presenten anemia (que de ordinario no se observa antes de transcurrir seis semanas de terapia con retrovir®, pero que en ocasiones se presenta con anterioridad), neutropenia (que de ordinario no se observa antes de transcurrir cuatro semanas de tratamiento, pero que en ocasiones se presenta con anterioridad) y leucopenia (de ordinario secundaria a la neutropenia). Estos trastornos ocurren con mayor frecuencia cuando se administran dosis elevadas (1200-1500 mg/día), así como en pacientes con una reserva medular deficiente antes del tratamiento, particularmente en aquellos con enfermedad por VIH en etapa avanzada. se deben vigilar cuidadosamente los parámetros hematológicos. Por lo general, en aquellos pacientes bajo terapia con la formulación retrovir® i.v. Para infusión, es recomendable realizar análisis de sangre cuando menos una vez a la semana. si el nivel de hemoglobina desciende entre 7.5 g/dl (4.65 mmol/l) y 9 g/dl (5.59 mmol/l), o si el recuento de neutrófilos desciende entre  $0.75 \times 10^9/l$  y  $1.0 \times 10^9/l$ , puede hacerse una reducción en la dosificación diaria hasta que haya indicios de recuperación medular; en forma alternativa, es posible favorecer la recuperación a través de una breve interrupción (de 2 a 4 semanas) de la terapia con retrovir®. De ordinario, se observa una recuperación medular dentro de un plazo de 2 semanas, después del cual es posible reinstituir la terapia con retrovir, a una dosis reducida. Existen pocos datos sobre la administración intravenosa de retrovir® durante periodos superiores a 2 semanas. En aquellos pacientes que presentan anemia

en grado significativo, los ajustes realizados en la dosificación no necesariamente eliminan la necesidad de realizar transfusiones. acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis: se han comunicado casos de acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, con inclusión de casos mortales, al usar análogos de nucleósido antirretroviral, ya sea solos o en combinación, incluyendo zidovudina. La mayoría de estos casos ha tenido lugar en mujeres. las manifestaciones clínicas que pueden indicar el desarrollo de acidosis láctica incluyen debilidad generalizada, anorexia y pérdida de peso súbita e inexplicable, así como síntomas gastrointestinales y síntomas respiratorios (disnea y taquipnea). se debe tener precaución al administrar retrovir® a cualquier paciente, particularmente a los que se sabe exhiben factores de riesgo de padecer enfermedades hepáticas. Se debe suspender el tratamiento con retrovir® en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieran la presencia de acidosis láctica o hepatotoxicidad (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis, aún en ausencia de elevaciones muy notables en los niveles de aminotransferasas). redistribución de la grasa: en algunos pacientes que reciben terapia antirretroviral de combinación, se ha observado una redistribución / acumulación de grasa corporal, con inclusión de obesidad central, aumento de la grasa dorsocervical (joroba de búfalo), desgaste periférico, desgaste facial, crecimiento mamario, niveles elevados de lípidos séricos y glucosa sanguínea, ya sea por separado o conjuntamente. aunque se ha asociado a todos los miembros de las clases de medicamentos inhibidores de la proteasa (pi, por sus siglas en inglés), e inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NRTI, por sus siglas en inglés), con uno o más de estos efectos adversos específicos, ligados a un síndrome general conocido comúnmente como lipodistrofia, los datos disponibles indican que existen diferencias en cuanto al riesgo entre los miembros individuales de las respectivas clases terapéuticas. además, el síndrome de lipodistrofia tiene una etiología multifactorial; donde, por ejemplo, el estado de la enfermedad ocasionada por el VIH, la edad avanzada y la duración del tratamiento antirretroviral desempeñan papeles importantes, posiblemente sinérgicos. en la actualidad, se desconocen las consecuencias a largo plazo de estos efectos. El examen clínico debe incluir una evaluación de los signos físicos de la redistribución de grasa. Se debe considerar la medición de los niveles de lípidos séricos y glucosa sanguínea. Los trastornos lipídicos deben tratarse según sea clínicamente adecuado. síndrome de reconstitución inmunológica (iris por sus siglas en inglés): en aquellos pacientes infectados con el VIH, que presentan una deficiencia inmunitaria de grado severo al momento de iniciar la terapia antirretrovírica (art por sus siglas en inglés), puede ocurrir alguna reacción inflamatoria, a las infecciones oportunistas asintomáticas o residuales, que ocasionen serios trastornos clínicos o un agravamiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se observan dentro de las primeras semanas o meses posteriores a la iniciación de la art. Ejemplos importantes son la retinitis citomegalovírica, infecciones micobacterianas generalizadas o focales, o ambas, así como neumonía ocasionada por cepas de pneumocystis jiroveci (p. Carinii). Debe evaluarse, sin demora alguna, cualquier síntoma inflamatorio que se presente y, cuando sea necesario, iniciarse un tratamiento. También se ha reportado que ocurren padecimientos autoinmunes (como



la enfermedad de graves, polimiositis y síndrome de guillain-barre) durante la reconstitución inmunológica, sin embargo, el tiempo para dicha presentación es más variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento, y algunas veces pueden presentarse en forma atípica. pacientes coinfectados por el virus de hepatitis c: al administrar zidovudina como parte del régimen utilizado en el tratamiento del vih, se han notificado casos de exacerbación de anemia ocasionada por la administración de ribavirina. Sin embargo, aún no se ha dilucidado el mecanismo exacto. Por tanto, no se recomienda administrar ribavirina y zidovudina de manera concomitante y, si esto ya se encuentra establecido, se debe contemplar un reemplazo de la zidovudina en un régimen terapéutico antirretrovírico de combinación (art), ya establecido. Esto es particularmente importante en pacientes con antecedentes conocidos de anemia inducida por la administración de zidovudina. Alergia al látex: la tapa de goma de retrovir® i.v. Viales para infusión contienen látex natural seco que potencialmente puede causar reacciones alérgicas en pacientes sensibles de látex.nueva información de seguridad:embarazo y lactancia:fertilidad: no existen datos concernientes al efecto de retrovir® sobre la fertilidad femenina. En el varón, se ha observado que la zidovudina oral carece de efectos sobre el recuento, morfología o motilidad de los espermatozoides.embarazo: se ha demostrado que la zidovudina atraviesa la placenta en los seres humanos. El uso de retrovir® durante el embarazo antes de la 14ª semana de gestación sólo debe considerarse cuando el beneficio potencial para la madre exceda el riesgo para el feto. Se han producido comunicaciones de elevaciones transitorias leves en los niveles séricos de lactato, las cuales pueden deberse a una disfunción mitocondrial, en neonatos y lactantes expuestos, in útero o periparto, a inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NRTI, por sus siglas en inglés). Se desconoce la relevancia clínica de las elevaciones transitorias en los niveles séricos de lactato. En muy raras ocasiones, también han surgido comunicaciones de retraso en el desarrollo, accesos convulsivos y otras enfermedades neurológicas. Sin embargo, no se ha establecido relación causal alguna entre estos eventos y la exposición a NRTI, in útero o periparto. Estos hallazgos no afectan las recomendaciones actuales concernientes al uso de terapia antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical de vih.transmisión materno-fetal: en el estudio actg 076, se demostró que el uso de zidovudina en mujeres embarazadas, con más de 14 semanas de gestación y bajo tratamiento subsiguiente de sus recién nacidos, reduce significativamente la tasa de transmisión materno-fetal del VIH (tasa de infección del 23% en el grupo tratado con placebo frente al 8% en el tratado con zidovudina). La terapia oral con retrovir comenzó entre las semanas 14 y 34 de la gestación y continuó hasta el inicio del trabajo de parto. Durante el trabajo de parto y el parto se administró retrovir® por la vía intravenosa. Los recién nacidos recibieron retrovir® vía oral hasta las 6 semanas de edad. Los lactantes incapaces de recibir la dosificación oral recibieron formulación intravenosa.se desconoce si existen consecuencias a largo plazo de la exposición in útero y de lactantes a la zidovudina. Con base en los hallazgos de carcinogenicidad y mutagenicidad en animales, no es posible excluir algún riesgo carcinogénico en los seres humanos. Se desconoce la pertinencia de estos hallazgos en los lactantes, tanto infectados como no infectados,

expuestos a retrovir®. Sin embargo, se debe advertir sobre la existencia de estos hallazgos a las mujeres que consideren emplear retrovir® durante el embarazo. lactancia: los expertos en salud recomiendan que, siempre que sea posible, las mujeres infectadas con VIH no amamenten a sus bebés con el fin de evitar la transmisión del VIH. En las ocasiones en que la alimentación con fórmula no sea posible, deben seguirse las guías locales oficiales de lactancia y tratamiento al considerar el amamantamiento durante la terapia antirretroviral. Después de la administración de una dosis simple de 200 mg de retrovir® a mujeres infectadas con VIH, la concentración media de zidovudina fue similar en la leche materna y en el suero. En otros estudios evaluando la dosificación oral repetida de 300 mg de zidovudina dos veces al día (administrado ya sea sólo o como combivir o trizivir) la relación plasma materno: leche materna varió entre 0.4 y 3.2. La concentración plasmática de zidovudina en el lactante fue de 24 NG/ml en un estudio, y fue más baja que los niveles límite de cuantificación (30 NG/ml) en otro estudio. No se determinaron los niveles intracelulares de trifosfato de zidovudina (metabolito activo de zidovudina) en el lactante en lactancia por lo que se desconoce la relevancia clínica de las concentraciones séricas del componente original.

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

- Modificación de precauciones y advertencias.
- Inserto versión GDS36/IPI09
- Información para prescribir versión GDS36/IPI09

Nuevas precauciones y advertencias:

Se debe advertir a los pacientes que no deben emplear concomitantemente medicamentos autoadministrados.

Es necesario advertir a los pacientes que no se ha comprobado que la terapia con Retrovir prevenga la transmisión del VIH a otras personas a través del contacto sexual o por contaminación sanguínea. Deben seguirse tomando precauciones adecuadas.

Retrovir no es una cura de la infección por VIH, ya que los pacientes permanecen en riesgo de desarrollar enfermedades asociadas con la depresión inmunitaria, incluso infecciones oportunistas y neoplasias. Aunque se ha mostrado que este medicamento reduce los riesgos de adquirir infecciones oportunistas, son pocos los datos existentes sobre el desarrollo de neoplasias, incluyendo linfomas. Los datos disponibles sobre pacientes tratados por enfermedad por VIH en etapa avanzada indican que el riesgo de desarrollo de linfomas coincide con el que se observa en pacientes no tratados. Se desconoce el riesgo de desarrollo de linfomas en aquellos pacientes que se encuentran bajo tratamiento a largo plazo de la enfermedad por VIH en etapa temprana.

Se debe advertir a las mujeres embarazadas que consideran el uso de Retrovir durante la gravidez, con el fin de evitar la transmisión del VIH a sus vástagos, que en algunos casos aún puede presentarse la transmisión, a pesar de encontrarse bajo terapia.

**Efectos adversos hematológicos:** Se puede esperar que aquellos pacientes que padecen enfermedad sintomática por VIH en etapa avanzada, los cuales reciben tratamiento con Retrovir, presenten anemia (que de ordinario no se observa antes de transcurrir seis semanas de terapia con Retrovir, pero que en ocasiones se presenta con anterioridad), neutropenia (que de ordinario no se observa antes de transcurrir cuatro semanas de tratamiento, pero que en ocasiones se presenta con anterioridad) y leucopenia (de ordinario secundaria a la neutropenia). Estos trastornos ocurren con mayor frecuencia cuando se administran dosis elevadas (1200-1500 mg/día), así como en pacientes con una reserva medular deficiente antes del tratamiento, particularmente en aquellos con enfermedad por VIH en etapa avanzada.

Se deben vigilar cuidadosamente los parámetros hematológicos. Por lo general, en aquellos pacientes bajo terapia con la formulación Retrovir I.V. para infusión, es recomendable realizar análisis de sangre cuando menos una vez a la semana.

Si el nivel de hemoglobina desciende entre 7.5 g/dl (4.65 mmol/l) y 9 g/dl (5.59 mmol/l), o si el recuento de neutrófilos desciende entre  $0.75 \times 10^9/l$  y  $1.0 \times 10^9/l$ , puede hacerse una reducción en la dosificación diaria hasta que haya indicios de recuperación medular; en forma alternativa, es posible favorecer la recuperación a través de una breve interrupción (de 2 a 4 semanas) de la terapia con Retrovir. De ordinario, se observa una recuperación medular dentro de un plazo de 2 semanas, después del cual es posible reinstaurar la terapia con Retrovir, a una dosis reducida. Existen pocos datos sobre la administración intravenosa de Retrovir durante periodos superiores a 2 semanas. En aquellos pacientes que presentan anemia en grado significativo, los ajustes realizados en la dosificación no necesariamente eliminan la necesidad de realizar transfusiones.

**Acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis:** Se han comunicado casos de acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, con inclusión de casos mortales, al usar análogos de nucleósido antirretroviral, ya sea solos o en combinación, incluyendo zidovudina. La mayoría de estos casos ha tenido lugar en mujeres.

Las manifestaciones clínicas que pueden indicar el desarrollo de acidosis láctica incluyen debilidad generalizada, anorexia y pérdida de peso súbita e inexplicable, así como síntomas gastrointestinales y síntomas respiratorios (disnea y taquipnea).

Se debe tener precaución al administrar Retrovir, particularmente a los que se sabe exhiben factores de riesgo de padecer enfermedades hepáticas. Se debe suspender el tratamiento con Retrovir en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieran la presencia de acidosis láctica con o sin hepatitis (que pueden

incluir hepatomegalia y esteatosis, aún en ausencia de elevaciones muy notables en los niveles de aminotransferasas).

- Lipoatrofia

El tratamiento con zidovudina se ha asociado con pérdida de grasa subcutánea. La incidencia y gravedad de la lipoatrofia están relacionadas con la exposición acumulativa. Esta pérdida de grasa es más evidente en la cara, extremidades y nalgas, y sólo puede ser parcialmente reversible y la mejoría puede tomar varios meses cambiando a un régimen libre de zidovudina. Los pacientes debe ser regularmente evaluados para signos de lipoatrofia durante la terapia con Retrovir y otros productos conteniendo zidovudina (Combivir y Trizivir), y si es factible se debería cambiar la terapia a un régimen alternativo si se sospecha el desarrollo de lipoatrofia.

- Lípidos séricos y glucosa en sangre

Los niveles de lípidos séricos y glucosa en sangre pueden aumentar durante la terapia antirretroviral. El control de la enfermedad y los cambios en el estilo de vida también pueden ser factores contribuyentes. Se debe tener en consideración la medición de los niveles de lípidos séricos y glucosa en sangre. Las alteraciones de lípidos deben ser manejadas apropiadamente de acuerdo a la clínica.

Síndrome de Reconstitución Inmunológica (IRIS por sus siglas en Inglés): En aquellos pacientes infectados con el VIH, que presentan una deficiencia inmunitaria de grado severo al momento de iniciar la terapia antirretrovírica (ART por sus siglas en inglés), puede ocurrir alguna reacción inflamatoria, a las infecciones oportunistas asintomáticas o residuales, que ocasionen serios trastornos clínicos o un agravamiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se observan dentro de las primeras semanas o meses posteriores a la iniciación de la ART. Ejemplos importantes son la retinitis citomegalovírica, infecciones micobacterianas generalizadas o focales, o ambas, así como neumonía ocasionada por cepas de *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*). Debe evaluarse, sin demora alguna, cualquier síntoma inflamatorio que se presente y, cuando sea necesario, iniciarse un tratamiento. También se ha reportado que ocurren padecimientos autoinmunes (como la enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barre) durante la reconstitución inmunológica, sin embargo, el tiempo para dicha presentación es más variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento, y algunas veces pueden presentarse en forma atípica.

Pacientes coinfectados por el virus de Hepatitis C: Al administrar zidovudina como parte del régimen utilizado en el tratamiento del VIH, se han notificado casos de exacerbación de anemia ocasionada por la administración de ribavirina. Sin embargo, aún no se ha dilucidado el mecanismo exacto. Por tanto, no se recomienda administrar ribavirina y zidovudina de manera concomitante y, si esto ya se encuentra establecido, se debe contemplar un reemplazo de la zidovudina en un régimen terapéutico antirretrovírico de

combinación (ART), ya establecido. Esto es particularmente importante en pacientes con antecedentes conocidos de anemia inducida por la administración de zidovudina.

**Alergia al látex:** La tapa de goma de Retrovir I.V. viales para infusión contienen látex natural seco que potencialmente puede causar reacciones alérgicas en pacientes sensibles de látex

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de precauciones y advertencias.**
- **Inserto versión GDS36/IPI09**
- **Información para prescribir versión GDS36/IPI09**

#### **Nuevas precauciones y advertencias:**

**Se debe advertir a los pacientes que no deben emplear concomitantemente medicamentos autoadministrados.**

**Es necesario advertir a los pacientes que no se ha comprobado que la terapia con Retrovir prevenga la transmisión del VIH a otras personas a través del contacto sexual o por contaminación sanguínea. Deben seguirse tomando precauciones adecuadas.**

**Retrovir no es una cura de la infección por VIH, ya que los pacientes permanecen en riesgo de desarrollar enfermedades asociadas con la depresión inmunitaria, incluso infecciones oportunistas y neoplasias. Aunque se ha mostrado que este medicamento reduce los riesgos de adquirir infecciones oportunistas, son pocos los datos existentes sobre el desarrollo de neoplasias, incluyendo linfomas. Los datos disponibles sobre pacientes tratados por enfermedad por VIH en etapa avanzada indican que el riesgo de desarrollo de linfomas coincide con el que se observa en pacientes no tratados. Se desconoce el riesgo de desarrollo de linfomas en aquellos pacientes que se encuentran bajo tratamiento a largo plazo de la enfermedad por VIH en etapa temprana.**

**Se debe advertir a las mujeres embarazadas que consideran el uso de Retrovir durante la gravidez, con el fin de evitar la transmisión del VIH a sus vástagos, que en algunos casos aún puede presentarse la transmisión, a pesar de encontrarse bajo terapia.**

**Efectos adversos hematológicos: Se puede esperar que aquellos pacientes que padecen enfermedad sintomática por VIH en etapa avanzada, los cuales reciben**

tratamiento con Retrovir, presenten anemia (que de ordinario no se observa antes de transcurrir seis semanas de terapia con Retrovir, pero que en ocasiones se presenta con anterioridad), neutropenia (que de ordinario no se observa antes de transcurrir cuatro semanas de tratamiento, pero que en ocasiones se presenta con anterioridad) y leucopenia (de ordinario secundaria a la neutropenia). Estos trastornos ocurren con mayor frecuencia cuando se administran dosis elevadas (1200-1500 mg/día), así como en pacientes con una reserva medular deficiente antes del tratamiento, particularmente en aquellos con enfermedad por VIH en etapa avanzada.

Se deben vigilar cuidadosamente los parámetros hematológicos. Por lo general, en aquellos pacientes bajo terapia con la formulación Retrovir I.V. para infusión, es recomendable realizar análisis de sangre cuando menos una vez a la semana.

Si el nivel de hemoglobina desciende entre 7.5 g/dl (4.65 mmol/l) y 9 g/dl (5.59 mmol/l), o si el recuento de neutrófilos desciende entre  $0.75 \times 10^9/l$  y  $1.0 \times 10^9/l$ , puede hacerse una reducción en la dosificación diaria hasta que haya indicios de recuperación medular; en forma alternativa, es posible favorecer la recuperación a través de una breve interrupción (de 2 a 4 semanas) de la terapia con Retrovir. De ordinario, se observa una recuperación medular dentro de un plazo de 2 semanas, después del cual es posible reinstituir la terapia con Retrovir, a una dosis reducida. Existen pocos datos sobre la administración intravenosa de Retrovir durante periodos superiores a 2 semanas. En aquellos pacientes que presentan anemia en grado significativo, los ajustes realizados en la dosificación no necesariamente eliminan la necesidad de realizar transfusiones.

**Acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis:** Se han comunicado casos de acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, con inclusión de casos mortales, al usar análogos de nucleósido antirretroviral, ya sea solos o en combinación, incluyendo zidovudina. La mayoría de estos casos ha tenido lugar en mujeres.

Las manifestaciones clínicas que pueden indicar el desarrollo de acidosis láctica incluyen debilidad generalizada, anorexia y pérdida de peso súbita e inexplicable, así como síntomas gastrointestinales y síntomas respiratorios (disnea y taquipnea).

Se debe tener precaución al administrar Retrovir, particularmente a los que se sabe exhiben factores de riesgo de padecer enfermedades hepáticas. Se debe suspender el tratamiento con Retrovir en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieran la presencia de acidosis láctica con o sin hepatitis (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis, aún en ausencia de elevaciones muy notables en los niveles de aminotransferasas).

- **Lipoatrofia**

El tratamiento con zidovudina se ha asociado con pérdida de grasa subcutánea. La incidencia y gravedad de la lipoatrofia están relacionadas con la exposición acumulativa. Esta pérdida de grasa es más evidente en la cara, extremidades y nalgas, y sólo puede ser parcialmente reversible y la mejoría puede tomar varios meses cambiando a un régimen libre de zidovudina. Los pacientes debe ser regularmente evaluados para signos de lipoatrofia durante la terapia con Retrovir y otros productos conteniendo zidovudina (Combivir y Trizivir), y si es factible se debería cambiar la terapia a un régimen alternativo si se sospecha el desarrollo de lipoatrofia.

- **Lípidos séricos y glucosa en sangre**

Los niveles de lípidos séricos y glucosa en sangre pueden aumentar durante la terapia antirretroviral. El control de la enfermedad y los cambios en el estilo de vida también pueden ser factores contribuyentes. Se debe tener en consideración la medición de los niveles de lípidos séricos y glucosa en sangre. Las alteraciones de lípidos deben ser manejadas apropiadamente de acuerdo a la clínica.

**Síndrome de Reconstitución Inmunológica (IRIS por sus siglas en Inglés):** En aquellos pacientes infectados con el VIH, que presentan una deficiencia inmunitaria de grado severo al momento de iniciar la terapia antirretrovírica (ART por sus siglas en inglés), puede ocurrir alguna reacción inflamatoria, a las infecciones oportunistas asintomáticas o residuales, que ocasionen serios trastornos clínicos o un agravamiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se observan dentro de las primeras semanas o meses posteriores a la iniciación de la ART. Ejemplos importantes son la retinitis citomegalovírica, infecciones micobacterianas generalizadas o focales, o ambas, así como neumonía ocasionada por cepas de *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*). Debe evaluarse, sin demora alguna, cualquier síntoma inflamatorio que se presente y, cuando sea necesario, iniciarse un tratamiento. También se ha reportado que ocurren padecimientos autoinmunes (como la enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barre) durante la reconstitución inmunológica, sin embargo, el tiempo para dicha presentación es más variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento, y algunas veces pueden presentarse en forma atípica.

**Pacientes coinfectados por el virus de Hepatitis C:** Al administrar zidovudina como parte del régimen utilizado en el tratamiento del VIH, se han notificado casos de exacerbación de anemia ocasionada por la administración de ribavirina. Sin embargo, aún no se ha dilucidado el mecanismo exacto. Por tanto, no se recomienda administrar ribavirina y zidovudina de manera concomitante y, si esto ya se encuentra establecido, se debe contemplar un reemplazo de la zidovudina en

un régimen terapéutico antirretrovírico de combinación (ART), ya establecido. Esto es particularmente importante en pacientes con antecedentes conocidos de anemia inducida por la administración de zidovudina.

**Alergia al látex:** La tapa de goma de Retrovir I.V. viales para infusión contienen látex natural seco que potencialmente puede causar reacciones alérgicas en pacientes sensibles de látex

### 3.4.22. REVOLADE® TABLETAS 25mg REVOLADE® TABLETAS 50mg

Expediente : 20019167 / 20019264  
Radicado : 2016123384 / 2016123385  
Fecha : 05/09/2016  
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 25mg de Eltrombopag  
Cada tableta recubierta contiene 50mg de Eltrombopag

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: Revolade® está indicado en el tratamiento de pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática crónica (itp, por sus siglas en inglés) a fin de incrementar el recuento plaquetario y reducir o prevenir hemorragias en pacientes que han tenido una respuesta insuficiente al tratamiento con corticoides o inmunoglobulinas o que han presentado eventos adversos serios con estos.

Revolade® está indicado en pacientes con hepatitis crónica por infección viral C (HCV, por sus siglas en inglés) que cursen con trombocitopenia para:

- Permitir el inicio de la terapia basada en interferón
- Optimizar la terapia basada en interferón.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento. Embarazo. Lactancia. No se recomienda en niños menores de 18 años por no contar con suficientes datos de seguridad y eficacia.

Precauciones y advertencias:



No se han establecido la eficacia y la seguridad del eltrombopag en otros trastornos trombocitopénicos, como la trombocitopenia secundaria a quimioterapia y los síndromes mielodisplásicos (SMD).

Supervisión hepática: el tratamiento con eltrombopag puede causar anomalías analíticas hepatobiliares. En los estudios clínicos que se llevaron a cabo en pacientes adultos y con pti crónica tratados con eltrombopag se observaron aumentos en los valores séricos de alanina-aminotransferasa (ALT), aspartato-aminotransferasa (ast) y bilirrubina indirecta.

Estas anomalías fueron en su mayoría leves (grado 1-2) y reversibles, y no se acompañaron de síntomas de importancia clínica que indicaran un deterioro de la función hepática. En dos estudios comparativos con placebo en adultos con pti crónica se notificaron eventos adversos de elevación de la alt en el 5,7% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 4,0% de los pacientes del grupo del placebo.

En dos estudios clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el hcv se notificaron valores de alt o ast = 3 x lsn en el 34% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 38% del grupo del placebo. La administración de eltrombopag en combinación con peginterferón/ribavirina se asocia a hiperbilirrubinemia indirecta. En total, se notificaron valores de bilirrubina total = 1,5 x lsn en el 76% de los pacientes del grupo del eltrombopag y en el 50% del grupo del placebo.

Deben medirse las concentraciones séricas de alt, ast y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con eltrombopag, cada dos semanas durante la fase de ajuste de dosis y mensualmente una vez alcanzada una dosis estable. En presencia de hiperbilirrubinemia, se debe analizar la bilirrubina fraccionada. En caso de anomalías en las pruebas de función hepática, es necesario repetir los análisis en el plazo de tres a cinco días. Si las alteraciones se confirman, se harán pruebas de función hepática de control hasta que los resultados se normalicen, se estabilicen o vuelvan a los valores iniciales. Se debe interrumpir el tratamiento con eltrombopag si aumentan los valores de alt (= 3 x lsn en pacientes con función hepática normal o = 3 x valor inicial en pacientes con elevación de las transaminasas antes del tratamiento) y si el aumento cumple cualquiera de las siguientes condiciones:

- es progresivo.
- persiste durante al menos cuatro semanas.
- se acompaña de hiperbilirrubinemia directa.
- se acompaña de síntomas de hepatopatía o signos de descompensación hepática.

La administración de eltrombopag a pacientes con hepatopatía debe hacerse con precaución. En los pacientes con pti o aas y disfunción hepática, el tratamiento con el eltrombopag debe comenzar con una dosis más baja.

### Descompensación hepática (administración junto con interferón):

Durante el tratamiento con interferón alfa, los pacientes con infección crónica por el hcv y cirrosis corren el riesgo de sufrir descompensación hepática, que en algunos casos puede llegar a ser mortal. En dos estudios clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el hcv que recibieron eltrombopag para conseguir el recuento de plaquetas necesario para el tratamiento antiviral, las observaciones toxicológicas indicativas de descompensación hepática fueron más frecuentes en el grupo del eltrombopag (13%) que en el grupo del placebo (7%). El riesgo de descompensación hepática fue mayor en los pacientes con hipoalbuminemia (< 3,5 g/l) o una puntuación inicial =10 en el índice meld (model for end-stage liver disease). Los pacientes con estas características deben ser objeto de una vigilancia estrecha para detectar signos y síntomas de descompensación hepática. Consúltense los criterios de suspensión del tratamiento en la información general para la prescripción del interferón. En caso de que se suspenda el tratamiento antiviral por descompensación hepática, deberá suspenderse también el tratamiento con eltrombopag.

### Complicaciones trombóticas o tromboembólicas:

Una cifra de plaquetas por encima del intervalo normal supone un riesgo teórico de complicaciones trombóticas o tromboembólicas. En los ensayos clínicos en pacientes con pti se han observado eventos tromboembólicos con cifras bajas y normales de plaquetas.

En los pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolia (como el factor v leiden, la deficiencia de atiii o el síndrome antifosfolípido), la administración de eltrombopag debe hacerse con precaución. Se hará un seguimiento estrecho del recuento de plaquetas y, si supera los valores deseados, se valorará la posibilidad de reducir la dosis o suspender el tratamiento con eltrombopag.

En estudios en adultos con pti se observaron 21 eventos trombóticos o tromboembólicos (ete) en 17 de 446 pacientes (3,8%). Estos ete consistieron en: embolia (incluida la embolia pulmonar), trombosis venosa profunda, accidente isquémico transitorio, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (acv) isquémico y sospecha de déficit neurológico prolongado y reversible de origen isquémico.

El eltrombopag no debe usarse en pacientes con disfunción hepática (puntuación = 5 en la escala de child-pugh) a menos que el beneficio esperado justifique el riesgo identificado de trombosis venosa portal. Cuando el tratamiento se considere oportuno, la administración de eltrombopag a pacientes con disfunción hepática debe hacerse con precaución.

En dos estudios comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el hcv que recibieron tratamiento con interferón, presentaron ete 31 de los 955 pacientes (3%)

tratados con eltrombopag y 5 de los 484 pacientes (1%) del grupo del placebo. El ete más frecuente en los dos grupos de tratamiento fue la trombosis venosa portal (1% de los pacientes del grupo del eltrombopag y menos del 1% de los pacientes del grupo del placebo). No se observó una relación temporal específica entre el comienzo del tratamiento y la aparición de los ete. La mayoría de los ete se resolvieron y no motivaron la suspensión del tratamiento antiviral.

En un estudio comparativo en pacientes con trombocitopenia y hepatopatía crónica (n = 288, población de seguridad) sometidos a procedimientos invasivos programados, el riesgo de trombosis venosa portal aumentó en los pacientes tratados con 75 mg de eltrombopag una vez al día durante 14 días. Presentaron ete seis de los 143 adultos (4%) con hepatopatía crónica que recibieron eltrombopag (todos en el sistema venoso portal) y dos de los 145 pacientes (1%) del grupo del placebo (uno en el sistema venoso portal y el otro un infarto de miocardio). Cinco pacientes tratados con eltrombopag presentaron un ete en los 14 días siguientes a la última dosis de eltrombopag y con un recuento de plaquetas > 200.000/ $\mu$ L.

El eltrombopag no está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con hepatopatía crónica que se estén preparando para un procedimiento invasivo.

Hemorragia después de suspender el tratamiento con eltrombopag:

En la mayoría de los pacientes, el recuento de plaquetas vuelve a los valores iniciales en el plazo de dos semanas desde la suspensión del tratamiento con eltrombopag, lo cual aumenta el riesgo de hemorragia y en algunos casos provoca efectivamente hemorragias. Tras la interrupción del tratamiento con eltrombopag se debe hacer un seguimiento semanal del recuento de plaquetas durante cuatro semanas.

Neoplasias malignas y progresión de neoplasias malignas:

Existe la preocupación teórica de que los agonistas del tpor puedan estimular la progresión de neoplasias malignas hematopoyéticas preexistentes, como los smd. En los ensayos clínicos en adultos con pti (n = 493) o infección por el hcv (n = 1439) no se detectaron diferencias en cuanto a la incidencia de neoplasias malignas en general, y hematológicas en particular, entre los pacientes tratados con placebo y los tratados con eltrombopag. Esto coincide con la información de las investigaciones preclínicas en las que la incubación de líneas celulares de smd, de diversas leucemias y de tumores sólidos (colon, próstata, ovario y pulmón) con eltrombopag no dio lugar a una proliferación de células malignas.

Cataratas:

En los estudios toxicológicos del eltrombopag en roedores se observaron cataratas. Se recomienda vigilar la posible aparición de cataratas.

En estudios comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el hcv que recibieron tratamiento con interferón (n = 1439), el 8% de los pacientes del grupo del eltrombopag y el 5% de los del grupo del placebo presentaron cataratas de nueva aparición o empeoramiento de cataratas ya existentes al inicio.

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

- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto Referencia No. 2016-PSB/GLC-0819-s con fecha de distribución el 8 de Julio de 2016.
- Declaración Sucinta Referencia No. 2016-PSB/GLC-0819-s con fecha de distribución el 8 de Julio de 2016.

Nuevas reacciones adversas:

Reacciones adversas identificadas: Población de los estudios sobre hepatitis C (Revolade en combinación con tratamiento antiviral con interferón)

---

**Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

Muy frecuentes Anemia

---

**Trastornos del metabolismo y de la nutrición**

Muy frecuentes Falta de apetito

---

**Trastornos psiquiátricos**

Muy frecuentes Insomnio

---

**Trastornos del sistema nervioso**

Muy frecuentes Cefalea

---



---

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

Muy frecuentes Tos

---

**Trastornos gastrointestinales**

Muy frecuentes Náuseas, diarrea

---

**Trastornos hepatobiliares**

Frecuentes Hiperbilirrubinemia

---

Frecuentes Lesión hepática farmacógena

---

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Muy frecuentes Prurito, alopecia

**Frecuentes** **Exantema**

---

---

**Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo**

Muy frecuentes Mialgia

---

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Muy frecuentes Cansancio, pirexia, escalofríos, astenia, edema periférico, síndrome seudogripal

---

Reacciones adversas procedentes de los datos posteriores a la aprobación del producto.

<b>Trastornos vasculares</b>		
Rara	Microangiopatía	trombótica con insuficiencia renal aguda
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		
De frecuencia desconocida	Cambio de color de la piel*	

\*En pacientes tratados con eltrombopag, se observó un cambio de color de la piel (incluidas la hiperpigmentación y la coloración amarillenta de la piel) con dosis superiores a 100 mg por día. El cambio de color de la piel se observó especialmente en pacientes que recibían eltrombopag para indicaciones que requieren la administración de dosis elevadas del fármaco, como el síndrome mielodisplásico

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto para el producto de la referencia se encuentra un requerimiento en el Acta No. 18 de 2016, numeral 3.1.9.5., relacionado con el nuevo grupo etario que se incluye en la información allegada.

### 3.4.23. URSACOL 600 mg

Expediente : 20087430  
 Radicado : 2016125909  
 Fecha : 08/09/2016  
 Interesado : Dentons Cardenas & Cardenas Abogados Propiedad Intelectual Ltda

Composición: Cada tableta contiene 600 mg de ácido ursodesoxicólico.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Disolución de cálculos biliares de colesterol cuando la función de vesícula biliar está intacta.

Contraindicaciones:

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

Enfermedad de ulcera peptica activa.

Enfermedades inflamatorias del intestino y otras condiciones del intestino delgado, colon e hígado que pudiesen interferir con la circulación entero hepática de sales biliares (resección ileal o estoma), colestasis extra e intrahepática, enfermedad hepática severa. Cólicos biliares frecuentes.

Calculos calcificados radio opacos.

Inflamación aguda de la vesícula o tracto biliar.

Oclusión del tracto biliar (oclusión del conducto común o el conducto cístico).

Contractilidad afectada de vesícula biliar.

Precauciones y advertencia: ursacol® debe tomarse bajo supervisión médica.

Durante los primeros 3 meses de tratamiento, los parámetros de la función hepática AST, ALT y GGT deben monitorearse por parte del médico cada 4 semanas, y de allí en adelante cada 3 meses. Además de permitir la identificación de respuesta y no respuesta en pacientes que son tratados por cirrosis biliar primaria, este monitoreo también permitiría la detección temprana de deterioro hepático potencial, particularmente en pacientes que se encuentran en una etapa avanzada de cirrosis biliar primaria.

Cuando se utiliza para la disolución de calculos por colesterol:

Una precondición para el inicio de tratamiento que apunte a disolver los calculos con UCA es su naturaleza en materia de colesterol. Un indicador confiable es la placa de rayos X.

Los calculos que tienen mayor probabilidad de disolución son aquellos de menor tamaño dentro de la vesícula biliar funcional.

En pacientes que se encuentren en tratamiento de disolución de cálculos biliares, es adecuado evaluar la eficacia del medicamento por medio de exámenes colesistográficos o ecográficos cada 6 meses.

Si los cálculos de vesícula no pueden ser visualizados en imágenes de rayos X, o para el caso de cálculos calcificados, contractibilidad de la vesícula biliar alterada o frecuentes episodios de cólicos biliares, ursacol® no deberá utilizarse.

Mujeres en tratamiento con ursacol® para disolver los cálculos deberán aplicar un método de anticoncepción distinto al hormonal, anticonceptivos hormonales pueden aumentar la litiasis biliar.

Cuando el producto se utiliza para el tratamiento de etapas avanzadas de cirrosis biliar primaria se procede de la siguiente manera:

En casos raros se observa descompensación de la cirrosis hepática, la cual regresa rápidamente después de suspender el tratamiento.

En pacientes con cbp, en casos raros los síntomas clínicos pueden empeorar al inicio de tratamiento, por ejemplo el prurito puede aumentarse. En este caso, la dosis de ursacol deberá reducirse y luego aumentarse en forma gradual.

Si ocurre diarrea, la dosis debe reducirse y en caso de diarrea permanente, se suspenderá la terapia.

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

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto allegado mediante Radicado No. 2016125909
- Información para prescribir allegada mediante Radicado No. 2016125909

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al Acido Ursodesoxicólico o a cualquiera de los excipientes.
- Enfermedad de úlcera péptica activa.
- Enfermedades inflamatorias de intestino y otras condiciones del intestino delgado, colon e hígado que pudiesen inferir con la circulación entero hepática de sales biliares (resección ileal o estoma), colestasis extra e intrahepática, enfermedad hepática severa).
- Cólicos biliares frecuentes.
- Cálculos calcificados radio opacos.
- Inflamación aguda de la vesícula o tracto biliar.
- Oclusión del tracto biliar (oclusión del conducto común o el conducto cístico).
- Contractilidad afectada de vesícula biliar.

Precauciones y advertencias:

Ursacol 600 mg debe tomarse bajo supervisión médica.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Inserto allegado mediante Radicado No. 2016125909**
- **Información para prescribir allegada mediante Radicado No. 2016125909**

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

### Contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad al Acido Ursodesoxicólico o a cualquiera de los excipientes.**
- **Enfermedad de úlcera péptica activa.**
- **Enfermedades inflamatorias de intestino y otras condiciones del intestino delgado, colon e hígado que pudiesen interferir con la circulación entero hepática de sales biliares (resección ileal o estoma), colestasis extra e intrahepática, enfermedad hepática severa).**
- **Cólicos biliares frecuentes.**
- **Cálculos calcificados radio opacos.**
- **Inflamación aguda de la vesícula o tracto biliar.**
- **Oclusión del tracto biliar (oclusión del conducto común o el conducto cístico).**
- **Contractilidad afectada de vesícula biliar.**

### Precauciones y advertencias:

**Ursacol 600 mg debe tomarse bajo supervisión médica.**

#### 3.4.24. METHADOSE®

Expediente : 200968  
 Radicado : 2016125915  
 Fecha : 08/09/2016  
 Interesado : Grünenthal Colombiana S.A.

Composición: Cada tableta dispersable contiene 40mg de Metadona Clorhidrato

Forma farmacéutica: Tableta dispersable

Indicaciones: Tratamiento de desintoxicación de adicción a opioides (heroína u otros fármacos similares a morfina), tratamiento de mantenimiento de adicción a opioides (heroína u otros fármacos similares a morfina), en conjunto con servicios médicos y sociales apropiados.

Contraindicaciones: Las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral se contraindican en pacientes con: - Depresión respiratoria significativa - Asma bronquial severa o aguda en un ambiente no monitoreado o en ausencia de equipo de resucitación - Sospecha o conocimiento de íleo parálítico - Hipersensibilidad (por ejemplo anafilaxis) a la metadona o a cualquier otro ingrediente en las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral. Advertencias y precauciones: las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral son solamente para administración oral. La preparación



no debe inyectarse. La metadona debería mantenerse fuera del alcance de los niños para evitar la ingestión accidental. ? Depresión respiratoria potencialmente fatal la depresión respiratoria es el riesgo principal de la metadona. La depresión respiratoria, si no se reconoce y trata inmediatamente, puede llevar a paro respiratorio y muerte. La depresión respiratoria a partir de opioides se manifiesta por una urgencia reducida de respirar y una tasa disminuida de respiración, asociada frecuentemente con un patrón de respiración "de suspiros" (respiraciones profundas separadas por causas anormalmente largas). La retención de dióxido de carbono (co2) a partir de depresión respiratoria inducida por opioides puede exacerbar el efecto sedante de los opioides. El manejo de la depresión respiratoria puede incluir observación cercana, medidas de apoyo y uso de antagonistas opioides dependiendo del estatus clínico del paciente. Aunque la depresión respiratoria grave, potencialmente fatal o fatal puede ocurrir en cualquier momento durante el uso de metadona, el riesgo es mayor durante el inicio de la terapia o a continuación de un incremento en la dosis. El efecto depresor respiratorio pico de la metadona ocurre más tarde, y persiste por más tiempo que el efecto analgésico pico, especialmente durante el periodo de dosificación inicial. Monitoree los pacientes de forma cercana en busca de depresión respiratoria al iniciar la terapia con metadona y a continuación de los incrementos de dosis. Instruya a los pacientes en contra del uso por parte de individuos diferentes al paciente para el cual se prescribió la metadona y a mantener la metadona fuera del alcance de los niños, ya que el uso inapropiado puede resultar en depresión respiratoria fatal. Para reducir adicionalmente el riesgo de depresión respiratoria, considere lo siguiente: los pacientes tolerantes a otros opioides pueden ser tolerantes a la metadona, de forma incompleta. La tolerancia cruzada incompleta es de particular preocupación para pacientes tolerantes a otros agonistas opioides mu que se están cambiando a tratamiento con metadona, haciendo de esta forma compleja la determinación de la dosificación durante el cambio de tratamiento opioide. Se han reportado muertes durante el cambio de tratamiento crónico, de alta dosis con otros agonistas opioides. La dosificación apropiada y la titulación son esenciales y la metadona debería ser prescrita solamente por profesionales del cuidado de la salud que tengan conocimiento de la farmacocinética y farmacodinamia de la metadona. Metadona se contraindica en pacientes con depresión respiratoria y en pacientes con condiciones que incrementen el riesgo de depresión respiratoria potencialmente. ? Prolongación del intervalo qt potencialmente fatal los casos de prolongación del intervalo qt y arritmia grave (torsades de pointes) han sido observados durante el tratamiento con metadona. Estos casos parecen asociarse más comúnmente con, pero no se limitan a, tratamiento con dosis más altas (> 200 mg/día). La mayoría de los casos involucran pacientes siendo tratados por dolor con grandes dosis diarias múltiples de metadona, aunque se han reportado casos en pacientes que reciben dosis comúnmente utilizadas para tratamiento de mantenimiento de adicción a opiáceos. En la mayoría de los pacientes en las dosis más bajas usualmente utilizadas para mantenimiento, medicación concomitante y/o condiciones clínicas tales como hipopotasemia se observaron como factores contribuyentes. Sin embargo, la evidencia sugiere fuertemente que la metadona presenta el potencial de efectos de conducción cardiaca adversos en algunos pacientes. Los

efectos de la metadona sobre el intervalo qt se han confirmado en estudios de laboratorio in vivo, y la metadona ha mostrado inhibir los canales de potasio cardiacos en estudios in vitro. Monitoree, de forma cercana, a los pacientes con factores de riesgo para desarrollo de intervalo qt prolongado (por ejemplo hipertrofia cardiaca, uso concomitante de diuréticos, hipopotasemia, hipomagnesemia), una historia de anomalías de conducción cardiaca, y aquellos que toman medicación que afecte la conducción cardiaca. La prolongación del intervalo qt también ha sido reportada en pacientes sin historia cardiaca previa quienes han recibido altas dosis de metadona. Evalúe los pacientes que desarrollan prolongación del intervalo qt mientras que están en tratamiento con las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral en busca de presencia de factores de riesgo modificables, tales como medicación concomitante con efectos cardiacos, medicamentos que podrían causar anomalías de electrolitos, y medicamentos que podrían actuar como inhibidores del metabolismo de la metadona. Solamente inicie la terapia con tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral en pacientes a quienes el beneficio anticipado sobrepasa el riesgo de prolongación del intervalo qt y desarrollo de disritmias que han sido reportadas con altas dosis de metadona. El uso de metadona en pacientes ya conocidos por presentar un intervalo qt prolongado no se ha estudiado sistemáticamente. ? Exposición accidental la ingestión accidental de tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral, especialmente por parte de niños, puede resultar en una sobredosis fatal de metadona. Las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral deberían mantenerse fuera del alcance de los niños para evitar la ingestión accidental. ? Abuso potencial las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral contienen metadona, un agonista opioide y una sustancia controlada por la lista ii. La metadona puede ser sujeta a abuso de una manera similar a otros agonistas opioides, de forma legal o ilícita. Los agonistas de opioides son buscados por quienes abusan de drogas y personas con trastornos de adicción, y están sujetas a desviación criminal. Entre en contacto con la junta de licenciamiento profesional estatal o la autoridad estatal para sustancias controladas en busca de información sobre cómo evitar y detectar el abuso o desviación de este producto. ? Pacientes ancianos, caquéticos y debilitados la depresión respiratoria potencialmente fatal es más probable que ocurra en pacientes ancianos, caquéticos o debilitados ya que éstos pueden presentar farmacocinética alterada debido a almacenamiento deficiente de grasa, pérdida muscular o depuración alterada en comparación con pacientes más jóvenes, más saludables. Monitoree tales pacientes de forma cercana, particularmente al iniciar y titular con las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral y cuando las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral se suministren de manera concomitante con otros medicamentos que depriman la respiración. ? Uso en pacientes con enfermedad pulmonar crónica monitoree los pacientes con enfermedad pulmonar crónica obstructiva significativa o cor pulmonale, y pacientes que presenten una reserva respiratoria sustancialmente disminuida, hipoxia, hipercapnia o depresión respiratoria preexistente en busca de depresión respiratoria, particularmente cuando se inicie la terapia y se titulen con las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral, ya que en estos pacientes, incluso dosis terapéuticas usuales de metadona pueden

disminuir el control respiratorio hasta el punto de apnea. ? Interacciones con depresores del sistema nervioso central y drogas ilícitas la hipotensión, sedación profunda, coma o depresión respiratoria pueden resultar si se utiliza metadona de manera simultánea con alcohol u otros depresores del snc (por ejemplo, sedantes, ansiolíticos, hipnóticos, neurolépticos, otros opioides). Al considerar el uso de tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral en un paciente que toma un depresor del snc, valore la duración del uso del depresor del snc y la respuesta del paciente, incluyendo el grado de tolerancia que ha desarrollado a la depresión del snc. Adicionalmente, evalúe el uso, por parte del paciente, de alcohol o drogas ilícitas que causen depresión del snc. Si la terapia con metadona debe iniciarse en un paciente que toma un depresor del snc, inicie con una dosis de metadona más baja de lo usual y monitoree los pacientes en busca de signos de sedación y depresión respiratoria, y considere utilizar una dosis más baja del depresor del snc concomitante. Las muertes asociadas con uso ilícito de metadona frecuentemente involucran abuso concomitante de benzodiacepina. ? Efecto hipotensor la metadona puede causar hipotensión severa que incluye hipotensión ortostática y síncope en pacientes ambulatorios. Existe un riesgo incrementado en pacientes cuya capacidad de mantener la presión sanguínea normal está comprometida por un volumen sanguíneo reducido o administración concomitante de ciertos medicamentos depresores del snc (por ejemplo, fenotiazinas o anestésicos generales). Monitoree estos pacientes en busca de señales de hipotensión después de iniciar o titular la dosis de tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral. ? Uso en pacientes con herida en la cabeza o presión intracraneal aumentada monitoree los pacientes que toman tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral quienes podrían ser susceptibles a los efectos intracraneales de la retención de co2 (por ejemplo, aquellos con evidencia de presión intracraneal aumentada o tumores cerebrales) en busca de signos de sedación y depresión respiratoria, particularmente cuando inician la terapia con metadona. La metadona puede reducir el control respiratorio, y la resultante retención de co2 puede incrementar adicionalmente la presión intracraneal. Los opioides pueden también enmascarar el curso clínico en un paciente con una herida en la cabeza. Evite el uso de metadona en pacientes con conciencia impedida o coma. ? Uso en pacientes con condiciones gastrointestinales las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral se contraindican en pacientes con íleo paralítico. Evite el uso de las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral en pacientes con otra obstrucción gastrointestinal. La metadona puede causar espasmo del esfínter de oddi. Monitoree los pacientes con enfermedad del tracto biliar, que incluye pancreatitis aguda, en busca de síntomas de empeoramiento. Los opioides pueden causar incrementos en amilasa sérica. ? Uso en pacientes con trastornos convulsivos o convulsiones la metadona puede agravar las convulsiones en pacientes con trastornos convulsivos, y puede inducir o agravar ataques en algunos entornos clínicos. Monitoree los pacientes con una historia de trastornos convulsivos en busca de control empeorado de las convulsiones durante la terapia con tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral. ? Evitar la abstinencia evite el uso de analgésicos agonistas parciales o mixtos agonista / antagonista (es decir, buprenorfina, pentazocina, nalbufina, y butorfanol) en pacientes

quienes hayan recibido o estén recibiendo un curso de terapia con un analgésico agonista completamente opioide, incluyendo metadona. En estos pacientes, los analgésicos mixtos agonista / antagonista o agonista parcial pueden precipitar síntomas de abstinencia. al suspender las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral, disminuya gradualmente la dosis. No suspenda abruptamente las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral. ? Conducir y operar maquinaria la metadona puede impedir las capacidades mentales o físicas necesarias para realizar actividades potencialmente peligrosas tales como conducir un carro u operar maquinaria. Advierta a los pacientes para que no conduzcan u operen maquinaria peligrosa a menos que sean tolerantes a los efectos de las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral y conozcan cómo reaccionarán a la medicación.

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

- Modificación contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto versión 3.0 de 05/09/2016
- Información para prescribir versión 3.0 de 05/09/2016

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

#### Contraindicaciones

Las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral se contraindican en pacientes con:

- Depresión respiratoria significativa
- Asma bronquial severa o aguda en un ambiente no monitoreado o en ausencia de equipo de resucitación
- Sospecha o conocimiento de íleo paralítico
- Hipersensibilidad (por ejemplo anafilaxis) a la metadona o a cualquier otro ingrediente en las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral [ver Reacciones adversas (6)].

#### Advertencias y precauciones

Las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral son solamente para administración oral. La preparación no debe inyectarse. La metadona debería mantenerse fuera del alcance de los niños para evitar la ingestión accidental.

#### Depresión respiratoria potencialmente fatal

La depresión respiratoria es el riesgo principal de la metadona. La depresión respiratoria, si no se reconoce y trata inmediatamente, puede llevar a paro respiratorio y muerte. La depresión respiratoria a partir de opioides se manifiesta por un impulso reducido de respirar y una tasa disminuida de respiración, asociada frecuentemente con un patrón de

respiración “de suspiros” (respiraciones profundas separadas por pausas anormalmente largas). La retención de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) a partir de depresión respiratoria inducida por opioides puede exacerbar el efecto sedante de los opioides. El manejo de la depresión respiratoria puede incluir observación cercana, medidas de apoyo y uso de antagonistas opioides dependiendo del estatus clínico del paciente.

Aunque la depresión respiratoria grave, potencialmente fatal o fatal puede ocurrir en cualquier momento durante el uso de metadona, el riesgo es mayor durante el inicio de la terapia o después de un incremento en la dosis. El efecto depresor respiratorio pico de la metadona ocurre más tarde, y persiste por más tiempo que el efecto farmacológico pico, especialmente durante el periodo de dosificación inicial. Monitoree los pacientes de forma cercana en busca de depresión respiratoria al iniciar la terapia con metadona y después de los incrementos de dosis.

Instruya a los pacientes en contra del uso por parte de individuos diferentes al paciente para el cual se prescribió la metadona y a mantener la metadona fuera del alcance de los niños, ya que el uso inapropiado puede resultar en depresión respiratoria fatal.

Para reducir el riesgo de depresión respiratoria, es esencial dosificar y titular al paciente de forma apropiada. Sobreestimar la dosis de metadona, al convertir pacientes de otro producto opioide, puede resultar en una sobredosis fatal con la primera dosis. La depresión respiratoria también ha sido reportada con el uso de metadona cuando se usa según lo recomendado y no se usa incorrectamente ni se abusa de ella.

Para reducir adicionalmente el riesgo de depresión respiratoria, considere lo siguiente:

- Los pacientes tolerantes a otros opioides pueden ser tolerantes a la metadona, de forma incompleta. La tolerancia cruzada incompleta es de particular preocupación para pacientes tolerantes a otros agonistas opioides mu que se están cambiando a tratamiento con metadona, haciendo de esta forma compleja la determinación de la dosificación durante el cambio de tratamiento opioide. Se han reportado muertes durante el cambio de tratamiento crónico, de alta dosis con otros agonistas opioides.
- La dosificación y la titulación apropiadas son esenciales y la metadona debería ser prescrita solamente por profesionales del cuidado de la salud que tengan conocimiento de la farmacocinética y farmacodinamia de la metadona.
- Metadona se contraindica en pacientes con depresión respiratoria y en pacientes con condiciones que incrementen el riesgo de depresión respiratoria potencialmente fatal.

Prolongación del intervalo QT potencialmente fatal

Los casos de prolongación del intervalo QT y arritmia grave (torsades de pointes) han sido observados durante el tratamiento con metadona. Estos casos parecen asociarse más comúnmente con, pero no se limitan a, tratamiento con dosis más altas (> 200

mg/día). La mayoría de los casos involucran pacientes siendo tratados por dolor con grandes dosis diarias múltiples de metadona, aunque se han reportado casos en pacientes que reciben dosis comúnmente utilizadas para tratamiento de mantenimiento de adicción a opioides. En la mayoría de los pacientes en las dosis más bajas usualmente utilizadas para mantenimiento, medicación concomitante y/o condiciones clínicas tales como hipopotasemia se observaron como factores contribuyentes. Sin embargo, la evidencia sugiere fuertemente que la metadona presenta el potencial de efectos de conducción cardiaca adversos en algunos pacientes. Los efectos de la metadona sobre el intervalo QT se han confirmado en estudios de laboratorio in vivo, y la metadona ha mostrado inhibir los canales de potasio cardiacos en estudios in vitro.

Monitoree, de forma cercana, a los pacientes con factores de riesgo para desarrollo de intervalo QT prolongado (por ejemplo hipertrofia cardiaca, uso concomitante de diuréticos, hipopotasemia, hipomagnesemia), una historia de anomalías de conducción cardiaca, y aquellos que toman medicación que afecte la conducción cardiaca. La prolongación del intervalo QT también ha sido reportada en pacientes sin historia cardiaca previa quienes han recibido altas dosis de metadona.

Evalúe los pacientes que desarrollan prolongación del intervalo QT mientras que están en tratamiento con las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral en busca de presencia de factores de riesgo modificables, tales como medicación concomitante con efectos cardiacos, medicamentos que podrían causar anomalías de electrolitos, y medicamentos que podrían actuar como inhibidores del metabolismo de la metadona.

Solamente inicie la terapia con tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral en pacientes a quienes el beneficio anticipado sobrepasa el riesgo de prolongación del intervalo QT y desarrollo de disritmias que han sido reportadas con altas dosis de metadona. El uso de metadona en pacientes ya conocidos por presentar un intervalo QT prolongado no se ha estudiado sistemáticamente.

#### Exposición accidental

La ingestión accidental de tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral, especialmente por parte de niños, puede resultar en una sobredosis fatal de metadona. Las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral deberían mantenerse fuera del alcance de los niños para evitar la ingestión accidental.

#### Abuso potencial

Las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral contienen metadona, un agonista opioide y una sustancia controlada sometida a fiscalización por el Fondo Nacional de Estupeficientes (FNE). La metadona puede ser sujeta a abuso de una manera similar a otros agonistas opioides, de forma legal o ilícita. Los agonistas de

opioides son buscados por quienes abusan de drogas y personas con trastornos de adicción, y están sujetas a desviación criminal.

Entre en contacto con el Fondo Nacional de Estupefacientes (FNE) como unidad fiscalizadora de sustancias controladas locales en busca de información sobre cómo evitar y detectar el abuso o desviación de este producto.

#### Pacientes ancianos, caquéticos y debilitados

La depresión respiratoria es más probable que ocurra en pacientes ancianos, caquéticos o debilitados ya que éstos pueden presentar farmacocinética alterada debido a almacenamiento deficiente de grasa, pérdida muscular o depuración alterada en comparación con pacientes más jóvenes, más saludables. Por lo tanto, monitoree tales pacientes de forma cercana, particularmente al iniciar y titular con las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral y cuando las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral se suministren de manera concomitante con otros medicamentos que depriman la respiración.

#### Uso en pacientes con enfermedad pulmonar crónica

Monitoree los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica significativa o cor pulmonale, y pacientes que presenten una reserva respiratoria sustancialmente disminuida, hipoxia, hipercapnia o depresión respiratoria preexistente, particularmente cuando se inicie la terapia y se titulen con las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral, ya que en estos pacientes, incluso dosis terapéuticas usuales de metadona pueden disminuir el control respiratorio hasta el punto de apnea.

#### Interacciones con depresores del sistema nervioso central y drogas ilícitas

La hipotensión, sedación profunda, coma o depresión respiratoria pueden resultar si se utiliza metadona de manera simultánea con otros depresores del SNC (por ejemplo, sedantes, ansiolíticos, hipnóticos, neurolépticos, otros opioides). Al considerar el uso de tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral en un paciente que toma un depresor del SNC, valore la duración del uso del depresor del SNC y la respuesta del paciente, incluyendo el grado de tolerancia que ha desarrollado a la depresión del SNC. Adicionalmente, investigue acerca del uso, por parte del paciente, de alcohol o drogas ilícitas que causen depresión del SNC. Si la terapia con metadona debe iniciarse en un paciente que toma un depresor del SNC, inicie con una dosis de metadona más baja de lo usual y monitoree los pacientes en busca de signos de sedación y depresión respiratoria, y considere utilizar una dosis más baja del depresor del SNC concomitante.

Las muertes asociadas con uso ilícito de metadona frecuentemente involucran abuso concomitante de benzodiacepina.

#### Efecto hipotensor

La metadona puede causar hipotensión severa que incluye hipotensión ortostática y síncope en pacientes ambulatorios. Existe un riesgo incrementado en pacientes cuya capacidad de mantener la presión sanguínea normal está comprometida por un volumen sanguíneo reducido o administración concomitante de ciertos medicamentos depresores del SNC (por ejemplo, fenotiazinas o anestésicos generales). Monitoree estos pacientes en busca de señales de hipotensión después de iniciar o titular la dosis de tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral.

Uso en pacientes con lesión o trauma craneoencefálico o presión intracraneal aumentada

Monitoree los pacientes que toman tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral quienes podrían ser susceptibles a los efectos intracraneales de la retención de CO<sub>2</sub> (por ejemplo, aquellos con evidencia de presión intracraneal aumentada o tumores cerebrales) en busca de signos de sedación y depresión respiratoria, particularmente cuando inician la terapia con metadona. La metadona puede reducir el control respiratorio, y la resultante retención de CO<sub>2</sub> puede incrementar adicionalmente la presión intracraneal. Los opioides pueden también enmascarar el curso clínico en un paciente con una herida en la cabeza.

Evite el uso de metadona en pacientes con conciencia impedida o coma.

Uso en pacientes con condiciones gastrointestinales

Las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral se contraindican en pacientes con íleo paralítico. Evite el uso de las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral en pacientes con otra obstrucción gastrointestinal.

La metadona puede causar espasmo del esfínter de Oddi. Monitoree los pacientes con enfermedad del tracto biliar, que incluye pancreatitis aguda, en busca de síntomas de empeoramiento. Los opioides pueden causar incrementos en amilasa sérica.

Uso en pacientes con trastornos convulsivos o convulsiones

La metadona puede agravar las convulsiones en pacientes con trastornos convulsivos, y puede inducir o agravar ataques en algunos entornos clínicos. Monitoree los pacientes con una historia de trastornos convulsivos en busca de control empeorado de las convulsiones durante la terapia con tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral.

Evitar la abstinencia

Evite el uso de analgésicos agonistas parciales o mixtos agonista / antagonista (es decir, buprenorfina, pentazocina, nalbufina, y butorfanol) en pacientes quienes hayan recibido o estén recibiendo un curso de terapia con un analgésico agonista completamente



opioide, incluyendo metadona. En estos pacientes, los analgésicos mixtos agonista / antagonista o agonista parcial pueden precipitar síntomas de abstinencia.

Al suspender las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral, disminuya gradualmente la dosis. No suspenda abruptamente las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral.

#### Conducir y operar maquinaria

La metadona puede impedir las capacidades mentales o físicas necesarias para realizar actividades potencialmente peligrosas tales como conducir un carro u operar maquinaria. Advierta a los pacientes para que no conduzcan u operen maquinaria peligrosa a menos que sean tolerantes a los efectos de las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral y conozcan cómo reaccionarán a la medicación.

#### Interacciones con medicamentos serotoninérgicos – Síndrome serotoninérgico

Existen reportes poscomercialización poco frecuentes de síndrome serotoninérgico con el uso de metadona y medicamentos con actividad serotoninérgica. Si el tratamiento concomitante de metadona y medicamentos con actividad serotoninérgica está clínicamente justificado, se recomienda la observación cuidadosa del paciente, especialmente al inicio del tratamiento y en los incrementos de dosis

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Inserto versión 3.0 de 05/09/2016**
- **Información para prescribir versión 3.0 de 05/09/2016**

#### Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

##### Contraindicaciones

Las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral se contraindican en pacientes con:

- Depresión respiratoria significativa
- Asma bronquial severa o aguda en un ambiente no monitoreado o en ausencia de equipo de resucitación
- Sospecha o conocimiento de íleo paralítico
- Hipersensibilidad (por ejemplo anafilaxis) a la metadona o a cualquier otro ingrediente en las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral [ver Reacciones adversas (6)].

##### Advertencias y precauciones

Las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral son solamente para administración oral. La preparación no debe inyectarse. La metadona debería mantenerse fuera del alcance de los niños para evitar la ingestión accidental.

#### Depresión respiratoria potencialmente fatal

La depresión respiratoria es el riesgo principal de la metadona. La depresión respiratoria, si no se reconoce y trata inmediatamente, puede llevar a paro respiratorio y muerte. La depresión respiratoria a partir de opioides se manifiesta por un impulso reducido de respirar y una tasa disminuida de respiración, asociada frecuentemente con un patrón de respiración “de suspiros” (respiraciones profundas separadas por pausas anormalmente largas). La retención de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) a partir de depresión respiratoria inducida por opioides puede exacerbar el efecto sedante de los opioides. El manejo de la depresión respiratoria puede incluir observación cercana, medidas de apoyo y uso de antagonistas opioides dependiendo del estatus clínico del paciente.

Aunque la depresión respiratoria grave, potencialmente fatal o fatal puede ocurrir en cualquier momento durante el uso de metadona, el riesgo es mayor durante el inicio de la terapia o después de un incremento en la dosis. El efecto depresor respiratorio pico de la metadona ocurre más tarde, y persiste por más tiempo que el efecto farmacológico pico, especialmente durante el periodo de dosificación inicial. Monitoree los pacientes de forma cercana en busca de depresión respiratoria al iniciar la terapia con metadona y después de los incrementos de dosis.

Instruya a los pacientes en contra del uso por parte de individuos diferentes al paciente para el cual se prescribió la metadona y a mantener la metadona fuera del alcance de los niños, ya que el uso inapropiado puede resultar en depresión respiratoria fatal.

Para reducir el riesgo de depresión respiratoria, es esencial dosificar y titular al paciente de forma apropiada. Sobreestimar la dosis de metadona, al convertir pacientes de otro producto opioide, puede resultar en una sobredosis fatal con la primera dosis. La depresión respiratoria también ha sido reportada con el uso de metadona cuando se usa según lo recomendado y no se usa incorrectamente ni se abusa de ella.

Para reducir adicionalmente el riesgo de depresión respiratoria, considere lo siguiente:

- Los pacientes tolerantes a otros opioides pueden ser tolerantes a la metadona, de forma incompleta. La tolerancia cruzada incompleta es de particular preocupación para pacientes tolerantes a otros agonistas opioides

mu que se están cambiando a tratamiento con metadona, haciendo de esta forma compleja la determinación de la dosificación durante el cambio de tratamiento opioide. Se han reportado muertes durante el cambio de tratamiento crónico, de alta dosis con otros agonistas opioides.

- La dosificación y la titulación apropiadas son esenciales y la metadona debería ser prescrita solamente por profesionales del cuidado de la salud que tengan conocimiento de la farmacocinética y farmacodinamia de la metadona.
- Metadona se contraíndica en pacientes con depresión respiratoria y en pacientes con condiciones que incrementen el riesgo de depresión respiratoria potencialmente fatal.

#### **Prolongación del intervalo QT potencialmente fatal**

Los casos de prolongación del intervalo QT y arritmia grave (torsades de pointes) han sido observados durante el tratamiento con metadona. Estos casos parecen asociarse más comúnmente con, pero no se limitan a, tratamiento con dosis más altas (> 200 mg/día). La mayoría de los casos involucran pacientes siendo tratados por dolor con grandes dosis diarias múltiples de metadona, aunque se han reportado casos en pacientes que reciben dosis comúnmente utilizadas para tratamiento de mantenimiento de adicción a opioides. En la mayoría de los pacientes en las dosis más bajas usualmente utilizadas para mantenimiento, medicación concomitante y/o condiciones clínicas tales como hipopotasemia se observaron como factores contribuyentes. Sin embargo, la evidencia sugiere fuertemente que la metadona presenta el potencial de efectos de conducción cardíaca adversos en algunos pacientes. Los efectos de la metadona sobre el intervalo QT se han confirmado en estudios de laboratorio in vivo, y la metadona ha mostrado inhibir los canales de potasio cardíacos en estudios in vitro.

Monitoree, de forma cercana, a los pacientes con factores de riesgo para desarrollo de intervalo QT prolongado (por ejemplo hipertrofia cardíaca, uso concomitante de diuréticos, hipopotasemia, hipomagnesemia), una historia de anomalías de conducción cardíaca, y aquellos que toman medicación que afecte la conducción cardíaca. La prolongación del intervalo QT también ha sido reportada en pacientes sin historia cardíaca previa quienes han recibido altas dosis de metadona.

Evalúe los pacientes que desarrollan prolongación del intervalo QT mientras que están en tratamiento con las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral en busca de presencia de factores de riesgo modificables, tales como medicación concomitante con efectos cardíacos, medicamentos que podrían causar anomalías de electrolitos, y medicamentos que podrían actuar como inhibidores del metabolismo de la metadona.

Solamente inicie la terapia con tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral en pacientes a quienes el beneficio anticipado sobrepasa el riesgo de prolongación del intervalo QT y desarrollo de disritmias que han sido reportadas con altas dosis de metadona. El uso de metadona en pacientes ya conocidos por presentar un intervalo QT prolongado no se ha estudiado sistemáticamente.

### Exposición accidental

La ingestión accidental de tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral, especialmente por parte de niños, puede resultar en una sobredosis fatal de metadona. Las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral deberían mantenerse fuera del alcance de los niños para evitar la ingestión accidental.

### Abuso potencial

Las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral contienen metadona, un agonista opiode y una sustancia controlada sometida a fiscalización por el Fondo Nacional de Estupeficientes (FNE). La metadona puede ser sujeta a abuso de una manera similar a otros agonistas opioides, de forma legal o ilícita. Los agonistas de opioides son buscados por quienes abusan de drogas y personas con trastornos de adicción, y están sujetas a desviación criminal.

Entre en contacto con el Fondo Nacional de Estupeficientes (FNE) como unidad fiscalizadora de sustancias controladas locales en busca de información sobre cómo evitar y detectar el abuso o desviación de este producto.

### Pacientes ancianos, caquéticos y debilitados

La depresión respiratoria es más probable que ocurra en pacientes ancianos, caquéticos o debilitados ya que éstos pueden presentar farmacocinética alterada debido a almacenamiento deficiente de grasa, pérdida muscular o depuración alterada en comparación con pacientes más jóvenes, más saludables. Por lo tanto, monitoree tales pacientes de forma cercana, particularmente al iniciar y titular con las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral y cuando las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral se suministren de manera concomitante con otros medicamentos que deprimen la respiración.

### Uso en pacientes con enfermedad pulmonar crónica

Monitoree los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica significativa o cor pulmonale, y pacientes que presenten una reserva respiratoria sustancialmente disminuida, hipoxia, hipercapnia o depresión respiratoria preexistente, particularmente cuando se inicie la terapia y se titulen con las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral, ya que en estos

**pacientes, incluso dosis terapéuticas usuales de metadona pueden disminuir el control respiratorio hasta el punto de apnea.**

#### **Interacciones con depresores del sistema nervioso central y drogas ilícitas**

**La hipotensión, sedación profunda, coma o depresión respiratoria pueden resultar si se utiliza metadona de manera simultánea con otros depresores del SNC (por ejemplo, sedantes, ansiolíticos, hipnóticos, neurolépticos, otros opioides). Al considerar el uso de tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral en un paciente que toma un depresor del SNC, valore la duración del uso del depresor del SNC y la respuesta del paciente, incluyendo el grado de tolerancia que ha desarrollado a la depresión del SNC. Adicionalmente, investigue acerca del uso, por parte del paciente, de alcohol o drogas ilícitas que causen depresión del SNC. Si la terapia con metadona debe iniciarse en un paciente que toma un depresor del SNC, inicie con una dosis de metadona más baja de lo usual y monitoree los pacientes en busca de signos de sedación y depresión respiratoria, y considere utilizar una dosis más baja del depresor del SNC concomitante.**

**Las muertes asociadas con uso ilícito de metadona frecuentemente involucran abuso concomitante de benzodiacepina.**

#### **Efecto hipotensor**

**La metadona puede causar hipotensión severa que incluye hipotensión ortostática y síncope en pacientes ambulatorios. Existe un riesgo incrementado en pacientes cuya capacidad de mantener la presión sanguínea normal está comprometida por un volumen sanguíneo reducido o administración concomitante de ciertos medicamentos depresores del SNC (por ejemplo, fenotiazinas o anestésicos generales). Monitoree estos pacientes en busca de señales de hipotensión después de iniciar o titular la dosis de tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral.**

#### **Uso en pacientes con lesión o trauma craneoencefálico o presión intracraneal aumentada**

**Monitoree los pacientes que toman tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral quienes podrían ser susceptibles a los efectos intracraneales de la retención de CO<sub>2</sub> (por ejemplo, aquellos con evidencia de presión intracraneal aumentada o tumores cerebrales) en busca de signos de sedación y depresión respiratoria, particularmente cuando inician la terapia con metadona. La metadona puede reducir el control respiratorio, y la resultante retención de CO<sub>2</sub> puede incrementar adicionalmente la presión intracraneal. Los opioides pueden también enmascarar el curso clínico en un paciente con una herida en la cabeza.**

**Evite el uso de metadona en pacientes con conciencia impedida o coma.**

#### **Uso en pacientes con condiciones gastrointestinales**

Las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral se contraindican en pacientes con íleo paralítico. Evite el uso de las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral en pacientes con otra obstrucción gastrointestinal.

La metadona puede causar espasmo del esfínter de Oddi. Monitoree los pacientes con enfermedad del tracto biliar, que incluye pancreatitis aguda, en busca de síntomas de empeoramiento. Los opioides pueden causar incrementos en amilasa sérica.

#### **Uso en pacientes con trastornos convulsivos o convulsiones**

La metadona puede agravar las convulsiones en pacientes con trastornos convulsivos, y puede inducir o agravar ataques en algunos entornos clínicos. Monitoree los pacientes con una historia de trastornos convulsivos en busca de control empeorado de las convulsiones durante la terapia con tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral.

#### **Evitar la abstinencia**

Evite el uso de analgésicos agonistas parciales o mixtos agonista / antagonista (es decir, buprenorfina, pentazocina, nalbufina, y butorfanol) en pacientes quienes hayan recibido o estén recibiendo un curso de terapia con un analgésico agonista completamente opioide, incluyendo metadona. En estos pacientes, los analgésicos mixtos agonista / antagonista o agonista parcial pueden precipitar síntomas de abstinencia.

Al suspender las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral, disminuya gradualmente la dosis. No suspenda abruptamente las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral.

#### **Conducir y operar maquinaria**

La metadona puede impedir las capacidades mentales o físicas necesarias para realizar actividades potencialmente peligrosas tales como conducir un carro u operar maquinaria. Advierta a los pacientes para que no conduzcan u operen maquinaria peligrosa a menos que sean tolerantes a los efectos de las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral y conozcan cómo reaccionarán a la medicación.

#### **Interacciones con medicamentos serotoninérgicos – Síndrome serotoninérgico**

Existen reportes poscomercialización poco frecuentes de síndrome serotoninérgico con el uso de metadona y medicamentos con actividad

**serotoninérgica. Si el tratamiento concomitante de metadona y medicamentos con actividad serotoninérgica está clínicamente justificado, se recomienda la observación cuidadosa del paciente, especialmente al inicio del tratamiento y en los incrementos de dosis**

### **3.4.25. TECTA 20 mg TABLETA CON CUBIERTA ENTÉRICA TECTA 40 mg TABLETAS**

Expediente : 20035776 / 20035774  
 Radicado : 2016125744 / 2016125743  
 Fecha : 08/09/2016  
 Interesado : Takeda S.A.S.

#### Composición:

Cada tableta contiene 20 mg de pantoprazol magnésico

Cada tableta contiene 40 mg de pantoprazol magnésico

Forma farmacéutica: Tableta con cubierta entérica

Indicaciones: El pantoprazol magnésico dihidratado tecta®, está indicado en el tratamiento de enfermedades en donde se requiere reducir la producción diaria de ácido gástrico tales como:

Enfermedad no erosiva por reflujo gastroesofágico (e.g. Pirosis, dolor al Deglutir asociado a regurgitación) enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) grados i-iv savary/miller, prevención de recaídas de esofagitis por Reflujo y terapia de mantenimiento de largo plazo, erge nocturno, Manifestaciones extraesofágicas de erge, esofagitis por reflujo Gastroesofágico pediátrico (grados ic/ii vandenplas) hernia hiatal, Lesiones refractarias a tratamiento con antagonista h2, úlcera gástrica y Duodenal, enfermedades asociadas a úlceras pépticas asociadas a Infección por helicobacter pylori que requieren de erradicación (está Infección requiere de tratamiento adicional con antibióticos), control del Síndrome de zollinger-ellison, gastritis erosiva, gastritis medicamentosa (por aines y otros), duodenitis aguda y crónica, dispepsia funcional, Como profilaxis de broncoaspiración previo a cirugía (síndrome de Mendelson).

Contraindicaciones: hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. Los pacientes tratados con pantoprazol durante periodos prolongados de tiempo tienen el riesgo de generar niveles bajos de magnesio sérico (hipomagnesemia) la cual puede manifestarse con alteraciones de la frecuencia cardíaca (palpitaciones rápidas) u otros síntomas como espasmos musculares temblores o convulsiones; en los niños, las tasas anormales del corazón pueden causar fatiga, malestar estomacal, mareos y aturdimiento. Evítese el consumo concomitante con medicamentos como furosemida, ácido etacrínico, clorotiazida, hidroclorotiazida, indapamida y metolazona. El pantoprazol puede reducir la

actividad farmacológica del clopidogrel, debiéndose ajustar las dosis."Precauciones: al igual que con cualquier inhibidor de bomba de protones, se recomienda que previo a tratamiento se excluya la posibilidad diagnóstica de neoplasias gastroesofágicas, ya que el tratamiento puede aliviar algunos síntomas y postergar el diagnóstico. Pacientes que presenten síntomas de alarma como pérdida de peso involuntaria, vómito persistente, sangrado gastrointestinal, masa abdominal, parámetros anormales de laboratorio deben ser investigados antes de comenzar cualquier tratamiento, al igual que pacientes que no responden después de 4 a 8 semanas de tratamiento tienen que ser completamente estudiados. En pacientes con insuficiencia hepática severa (child pugh c), las enzimas hepáticas deben ser monitorizadas de manera regular durante el tratamiento con pantoprazol, especialmente durante tratamientos a largo plazo. En caso de que se observe cualquier incremento relevante en las enzimas hepáticas, tecta® debe ser discontinuado.

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

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Información para prescribir versión CCDS V 2.0.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Inhibidores de la proteasa HIV:

No se recomienda la coadministración de Pantoprazol con inhibidores de la proteasa del HIV para los que la absorción depende del pH intragástrico ácido, tales como atazanavir, nelfinavir; debido a la reducción significativa en su biodisponibilidad.

Metotrexato:

El uso concomitante con dosis altas de metotrexato puede elevar y prolongar los niveles séricos de metotrexato y/o su metabolito, lo que puede dar lugar a la toxicidad de metotrexato.

Malignidad Gástrica:

La respuesta sintomática al Pantoprazol no excluye la presencia de malignidad gástrica.

Influencia sobre la absorción de la Vitamina B-12:

El tratamiento diario con cualquier medicamento que suprime el ácido durante un período prolongado de tiempo (varios años) puede conducir a la mala absorción de cianocobalamina (vitamina B12) causada por hipo o aclorhidria. La deficiencia de cianocobalamina debe ser considerada en pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison y otras condiciones de hipersecreción patológicas que requieren tratamiento a largo plazo, las personas con las reservas corporales reducidas o factores de riesgo para la reducción



de la absorción de la vitamina B12 (como los ancianos) en terapias a largo plazo o si se observan síntomas clínicos relevantes.

#### Interferencia con las Pruebas de Laboratorio<sup>1</sup>:

El aumento del nivel de la cromogranina A (CgA) puede interferir con las investigaciones de los tumores neuroendocrinos. Para evitar esta interferencia, el tratamiento inhibitor del bombeo de protones debe interrumpirse 14 días antes de la medición de la CgA.

#### Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción

Los estudios de interacción se han realizado con Pantoprazol sódico. No se esperan diferencias en las interacciones entre fármacos entre Pantoprazol magnesio y Pantoprazol sódico.

El contenido de magnesio de una pastilla de 40 mg es despreciablemente bajo y se encuentra muy por debajo de la cantidad de magnesio que se ingiere con alimentos o suplementos dietéticos.

#### Fármacos con Absorción Farmacocinética PH dependiente:\*

El pantoprazol puede interferir con la absorción de otros fármacos en donde el pH gástrico es un determinante importante de la biodisponibilidad oral.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Información para prescribir versión CCDS V 2.0.**

#### Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

##### Inhibidores de la proteasa HIV:

No se recomienda la coadministración de Pantoprazol con inhibidores de la proteasa del HIV para los que la absorción depende del pH intragástrico ácido, tales como atazanavir, nelfinavir; debido a la reducción significativa en su biodisponibilidad.

##### Metotrexato:

El uso concomitante con dosis altas de metotrexato puede elevar y prolongar los niveles séricos de metotrexato y/o su metabolito, lo que puede dar lugar a la toxicidad de metotrexato.

##### Malignidad Gástrica:

La respuesta sintomática al Pantoprazol no excluye la presencia de malignidad gástrica.

#### **Influencia sobre la absorción de la Vitamina B-12:**

El tratamiento diario con cualquier medicamento que suprime el ácido durante un período prolongado de tiempo (varios años) puede conducir a la mala absorción de cianocobalamina (vitamina B12) causada por hipo o aclorhidria. La deficiencia de cianocobalamina debe ser considerada en pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison y otras condiciones de hipersecreción patológicas que requieren tratamiento a largo plazo, las personas con las reservas corporales reducidas o factores de riesgo para la reducción de la absorción de la vitamina B12 (como los ancianos) en terapias a largo plazo o si se observan síntomas clínicos relevantes.

#### **Interferencia con las Pruebas de Laboratorio1:**

El aumento del nivel de la cromogranina A (CgA) puede interferir con las investigaciones de los tumores neuroendocrinos. Para evitar esta interferencia, el tratamiento inhibitor del bombeo de protones debe interrumpirse 14 días antes de la medición de la CgA.

#### **Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción**

Los estudios de interacción se han realizado con Pantoprazol sódico. No se esperan diferencias en las interacciones entre fármacos entre Pantoprazol magnesio y Pantoprazol sódico.

El contenido de magnesio de una pastilla de 40 mg es despreciablemente bajo y se encuentra muy por debajo de la cantidad de magnesio que se ingiere con alimentos o suplementos dietéticos.

#### **Fármacos con Absorción Farmacocinética PH dependiente:\***

El pantoprazol puede interferir con la absorción de otros fármacos en donde el pH gástrico es un determinante importante de la biodisponibilidad oral.

### **3.4.26. PROFENID® JARABE**

Expediente : 19904774  
 Radicado : 2016126915  
 Fecha : 09/09/2016  
 Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada 100 mL contiene 100 mg de Ketoprofeno

Forma farmacéutica: Jarabe

Indicaciones: Alivio sintomático de la fiebre y/o dolor en niños entre los seis meses y los once años de edad.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes.
- Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.
- Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o aines.
- Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica.
- Disfunción hepática severa.
- Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass).

Advertencias: -tercer trimestre de embarazo y lactancia.-insuficiencia renal grave. (Depuración de creatinina <30 ml/ min)-insuficiencia hepática moderada.-se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis mas bajas.-el uso concomitante con el ácido acetil salicílico (asa) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

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

- Modificación de precauciones y advertencias.
- Información Prescriptiva PROFENID JARABE- Ketoprofeno CCDS V8 LRC 09 Junio 2016. Revisión Agosto 2.016.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias

Efectos indeseables pueden ser minimizados mediante el uso de la dosis mínima efectiva durante el menor tiempo necesario para controlar los síntomas.

Reacciones Gastrointestinales

Se aconseja tener precaución en pacientes que reciben concomitantemente medicamentos que podrían aumentar el riesgo de ulceración o sangrado como los corticosteroides orales, los anticoagulantes como warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, agentes antiplaquetarios como el ácido acetil salicílico ó nicorandil.

Sangrado gastrointestinal, ulceración y perforación:

Se ha reportado hemorragia, ulceración o perforación que pueden ser fatales, con todos los AINE en cualquier momento del tratamiento, con o sin signos de alerta o con o sin antecedentes de eventos gastrointestinales graves.

Ancianos: Los ancianos tienen una mayor frecuencia de reacciones adversas a los AINEs especialmente sangrado gastrointestinal y perforación, los cuales pueden ser fatales.

#### Reacciones Cardiovasculares:

Estudios clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de AINEs -excepto aspirina-, especialmente a dosis altas y con tratamiento prolongado, puede estar asociado con un riesgo incrementado de eventos arteriotrombóticos (por ejemplo, infarto de miocardio o evento cerebrovascular).

Al igual que con todos los AINEs, los cuidados deben considerarse en aquellos pacientes en tratamiento con hipertensión existente no controlada, falla cardíaca congestiva, enfermedad cardíaca isquémica establecida, enfermedad arterial periférica, y /o enfermedad cerebrovascular, como también, antes de iniciar un tratamiento prolongado en pacientes con factores de riesgo para enfermedad cardiovascular (ejemplo, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores).

Se ha reportado un riesgo incrementado para eventos tromboticos arteriales en pacientes tratados con AINEs -excepto aspirina- por dolor perioperatorio en el contexto de cirugía de revascularización miocárdica (CABG).

#### Reacciones Cutáneas

Reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, han sido reportadas muy raramente, en asociación con el uso de AINEs. Parece que los pacientes tienen un mayor riesgo de estas reacciones en las primeras etapas del tratamiento, ocurriendo durante el primer mes de tratamiento en la mayoría de los casos.

#### Insuficiencia hepática moderada.

Se recomienda iniciar el tratamiento con las dosis más bajas.

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

#### Precauciones

- Los AINEs deben administrarse con cuidado en pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn) ya que su estado puede agravarse aún más.

- Al inicio del tratamiento, la función renal debe ser cuidadosamente controlada en pacientes con insuficiencia cardíaca, cirrosis y nefrosis, en pacientes que reciben tratamiento con diuréticos o en pacientes con insuficiencia renal crónica. En estos pacientes, la administración de ketoprofeno puede inducir una reducción en el flujo sanguíneo renal causado por la inhibición de las prostaglandinas y conducir a una descompensación renal.
- Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de hipertensión y / o insuficiencia cardíaca congestiva leve a moderada debido a que han sido reportados retención de líquidos y edema en asociación con la terapia con AINE.
- Se ha reportado incremento del riesgo de fibrilación atrial, en asociación con el uso de AINEs.
- Puede ocurrir hiperkalemia, especialmente en pacientes con diabetes subyacente, falla renal y/o tratamiento concomitante con agentes que promueven la hiperkalemia (Ver Interacciones).

Los niveles de potasio deben ser monitoreados en estas circunstancias.

- Al igual que ocurre con otros AINEs, en presencia de una enfermedad infecciosa, debe tenerse en cuenta que las propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas del ketoprofeno pueden enmascarar los signos habituales de progresión de una infección tales como la fiebre.
- Raros casos de ictericia y hepatitis se han descrito con ketoprofeno.
  - En caso de que se produzcan alteraciones visuales como visión borrosa, se debe interrumpir el tratamiento.
- El uso de AINE puede afectar la fertilidad femenina y no se recomienda en mujeres que intentan concebir. En las mujeres que tienen dificultades para concebir o que están en estudio por infertilidad, debe considerarse retirar los AINEs.
- Pacientes diabéticos: Profenid jarabe contiene 600 mg/mL de sacarosa.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de precauciones y advertencias.**
- **Información Prescriptiva Profenid Jarabe- Ketoprofeno CCDS V8 LRC 09 Junio 2016. Revisión Agosto 2.016.**

**Nuevas precauciones y advertencias:**

**Advertencias**

**Efectos indeseables pueden ser minimizados mediante el uso de la dosis mínima efectiva durante el menor tiempo necesario para controlar los síntomas.**

**Reacciones Gastrointestinales**

Se aconseja tener precaución en pacientes que reciben concomitantemente medicamentos que podrían aumentar el riesgo de ulceración o sangrado como los corticosteroides orales, los anticoagulantes como warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, agentes antiplaquetarios como el ácido acetil salicílico ó nicorandil.

#### Sangrado gastrointestinal, ulceración y perforación:

Se ha reportado hemorragia, ulceración o perforación que pueden ser fatales, con todos los AINE en cualquier momento del tratamiento, con o sin signos de alerta o con o sin antecedentes de eventos gastrointestinales graves.

**Ancianos:** Los ancianos tienen una mayor frecuencia de reacciones adversas a los AINEs especialmente sangrado gastrointestinal y perforación, los cuales pueden ser fatales.

#### Reacciones Cardiovasculares:

Estudios clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de AINEs -excepto aspirina-, especialmente a dosis altas y con tratamiento prolongado, puede estar asociado con un riesgo incrementado de eventos arteriotrombóticos (por ejemplo, infarto de miocardio o evento cerebrovascular).

Al igual que con todos los AINEs, los cuidados deben considerarse en aquellos pacientes en tratamiento con hipertensión existente no controlada, falla cardiaca congestiva, enfermedad cardiaca isquémica establecida, enfermedad arterial periférica, y /o enfermedad cerebrovascular, como también, antes de iniciar un tratamiento prolongado en pacientes con factores de riesgo para enfermedad cardiovascular (ejemplo, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores).

Se ha reportado un riesgo incrementado para eventos trombóticos arteriales en pacientes tratados con AINEs -excepto aspirina- por dolor perioperatorio en el contexto de cirugía de revascularización miocárdica (CABG).

#### Reacciones Cutáneas

Reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, han sido reportadas muy raramente, en asociación con el uso de AINEs. Parece que los pacientes tienen un mayor riesgo de estas reacciones en las primeras etapas del tratamiento, ocurriendo durante el primer mes de tratamiento en la mayoría de los casos.

#### Insuficiencia hepática moderada.

Se recomienda iniciar el tratamiento con las dosis más bajas.

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

### Precauciones

- Los AINEs deben administrarse con cuidado en pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn) ya que su estado puede agravarse aún más.
- Al inicio del tratamiento, la función renal debe ser cuidadosamente controlada en pacientes con insuficiencia cardíaca, cirrosis y nefrosis, en pacientes que reciben tratamiento con diuréticos o en pacientes con insuficiencia renal crónica. En estos pacientes, la administración de ketoprofeno puede inducir una reducción en el flujo sanguíneo renal causado por la inhibición de las prostaglandinas y conducir a una descompensación renal.
- Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de hipertensión y / o insuficiencia cardíaca congestiva leve a moderada debido a que han sido reportados retención de líquidos y edema en asociación con la terapia con AINE.
- Se ha reportado incremento del riesgo de fibrilación atrial, en asociación con el uso de AINEs.
- Puede ocurrir hiperkalemia, especialmente en pacientes con diabetes subyacente, falla renal y/o tratamiento concomitante con agentes que promueven la hiperkalemia (Ver Interacciones).  
Los niveles de potasio deben ser monitoreados en estas circunstancias.
- Al igual que ocurre con otros AINEs, en presencia de una enfermedad infecciosa, debe tenerse en cuenta que las propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas del ketoprofeno pueden enmascarar los signos habituales de progresión de una infección tales como la fiebre.
- Raros casos de ictericia y hepatitis se han descrito con ketoprofeno.
  - En caso de que se produzcan alteraciones visuales como visión borrosa, se debe interrumpir el tratamiento.
- El uso de AINE puede afectar la fertilidad femenina y no se recomienda en mujeres que intentan concebir. En las mujeres que tienen dificultades para concebir o que están en estudio por infertilidad, debe considerarse retirar los AINEs.
- Pacientes diabéticos: Profenid jarabe contiene 600 mg/mL de sacarosa.

### 3.4.27. TRIUMEQ

Expediente : 20081132  
 Radicado : 2016117916  
 Fecha : 25/08/2016  
 Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene 500mg Dolutegravir + 600mg de Abacavir + 300mg Lamivudina.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Indicado como un régimen completo para el tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en adultos mayores de 18 años de edad, quienes no han recibido tratamiento antirretroviral previamente o están infectados con VIH sin resistencia (documentada o por sospecha clínica) a cualquiera de los tres agentes antirretrovirales en triumeq.

Contraindicaciones: En pacientes con hipersensibilidad conocida a dolutegravir, abacavir o lamivudina, o a cualquiera de los excipientes. Triumeq está contraindicado en combinación con dofetilida o pilsicainida.

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

- Modificación de precauciones y advertencias.
- Inserto versión GDS07/IPI07
- Información para prescribir versión GDS07/IPI07

Nuevas precauciones y advertencias:

Precauciones y advertencias

Se incluyen en esta sección las advertencias y precauciones especiales relacionadas con TIVICAY, ZIAGEN y EPIVIR. No existen advertencias y precauciones adicionales relacionadas con TRIUMEQ.

Reacciones de hipersensibilidad:

Tanto abacavir como dolutegravir se asocian a un riesgo de reacciones de hipersensibilidad (RHS) y comparten algunas características en común como fiebre y/o sarpullido con otros síntomas que indican un involucramiento de múltiples órganos. Clínicamente no es posible determinar si una RHS con TRIUMEQ es causada por abacavir o dolutegravir. Se han observado reacciones de hipersensibilidad más



comúnmente con abacavir, algunas de las cuales han sido potencialmente mortales y en raros casos fatales. El riesgo de que ocurra RHS a abacavir es significativamente alto para los pacientes que tienen una prueba positiva para el alelo HLA-B\*5701. No obstante, se han reportado RHS a abacavir en pacientes que no portan este alelo.

Lo siguiente debe respetarse:

- Se debe considerar la evaluación para el estado de HLA-B\*5701 antes de iniciar el tratamiento con abacavir y también antes de reiniciar el tratamiento con abacavir en pacientes con un estado desconocido de HLA-B\*5701 que han tolerado previamente el abacavir.
- El uso de TRIUMEQ no se recomienda en pacientes con el alelo HLA-B\*5701 o en pacientes que han tenido una RHS sospechosa al abacavir RHS mientras toman cualquier otro producto medicinal con abacavir (por ej. ZIAGEN, KIVEXA, TRIZIVIR) independientemente del estado de HLA-B\*5701.
- Se debe recordar a cada paciente que lea el Folleto para el Paciente que se incluye en el empaque de TRIUMEQ. Se les debe recordar la importancia de retirar la Tarjeta de alerta incluida en el empaque y mantenerla con ellos en todo momento.
- En todo paciente tratado con TRIUMEQ, el diagnóstico clínico de reacción de hipersensibilidad sospechosa debe seguir siendo la base en la toma de decisiones clínicas.
- TRIUMEQ debe detenerse sin retrasos, incluso en la ausencia del alelo HLA-B\*5701, si se sospecha una RHS. El retraso en la suspensión del tratamiento con TRIUMEQ después del inicio de hipersensibilidad puede resultar en una reacción que sea potencialmente mortal. Debe monitorearse el estado clínico incluyendo aminotransferasas hepáticas y bilirrubina.
- Los pacientes que han presentado una reacción de hipersensibilidad deben recibir instrucciones de desechar sus tabletas restantes de TRIUMEQ, para evitar reiniciar abacavir.
- Después de detener el tratamiento con TRIUMEQ por razones de una RHS sospechosa, jamás debe reiniciarse TRIUMEQ o cualquier otro producto medicinal que contenga abacavir o dolutegravir.
- Reiniciar productos con abacavir después de una RHS sospechosa a abacavir puede resultar en un rápido regreso de los síntomas en horas y puede incluir hipotensión potencialmente mortal y muerte.

- Si se descarta una reacción de hipersensibilidad, los pacientes pueden reiniciar TRIUMEQ. Raras veces, los pacientes que han suspendido abacavir por otras razones que no sean síntomas de RHS también han presentado reacciones potencialmente mortales horas después de haber reiniciado la terapia con abacavir (ver Reacciones adversas, Descripción de reacciones adversas seleccionadas. Los pacientes deben estar conscientes de que se puede presentar una RHS con la reintroducción de TRIUMEQ o cualquier otro producto medicinal que contenga abacavir (por ej. ZIAGEN, KIVEXA, TRIZIVIR) y que la reintroducción de TRIUMEQ o cualquier otro producto medicinal que contenga abacavir (por ej. ZIAGEN, KIVEXA, TRIZIVIR) debe abordarse únicamente si se puede tener acceso inmediato a atención médica.
- Descripción clínica de RHS con dolutegravir:

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad con los inhibidores de integrasa, incluyendo dolutegravir y se caracterizaron por sarpullido, hallazgos constitucionales y en ocasiones, disfunción orgánica, incluyendo lesión hepática.

- Descripción clínica de RHS con abacavir:

Las RHS a abacavir se han caracterizado de forma adecuada a través de estudios clínicos y durante el seguimiento posterior a la comercialización. Los síntomas a menudo aparecieron en las primeras seis semanas (tiempo mediano para el inicio 11 días) del inicio del tratamiento con abacavir, aunque estas reacciones pueden ocurrir en cualquier momento durante la terapia.

Casi todas las RHS a abacavir incluyen fiebre y/o exantema como parte del síndrome.

Otros signos y síntomas que se han observado como parte de la RHS a abacavir incluyeron síntomas respiratorios y gastrointestinales, que pueden conducir a un diagnóstico erróneo de RHS como enfermedad respiratoria (neumonía, bronquitis, faringitis) o gastroenteritis. Los síntomas relacionados a RHS empeoran con el tratamiento continuo, y pueden poner en riesgo la vida. Estos síntomas usualmente se resuelven al suspender abacavir.

Acidosis láctica/ hepatomegalia grave con esteatosis:

La acidosis láctica y la hepatomegalia grave con esteatosis, incluyendo casos fatales, se han reportado con el uso de antirretrovirales análogos de los nucleósidos, ya sea solos o combinados, incluyendo abacavir y lamivudina. La mayoría de estos casos se han presentado en mujeres.

Las características clínicas que pueden indicar el desarrollo de acidosis láctica, incluyen debilidad generalizada, anorexia, y pérdida súbita e inexplicable de peso, síntomas gastrointestinales y síntomas respiratorios (disnea y taquipnea).

Debe tenerse precaución al administrar TRIUMEQ, particularmente en aquellos con factores de riesgo conocidos para enfermedad hepática. Debe suspenderse el tratamiento con TRIUMEQ en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio sugestivos de acidosis láctica con o sin hepatitis (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis, incluso en ausencia de aumentos marcados de las transaminasas).

#### Lípidos séricos y glucosa en sangre

Los niveles de lípidos séricos y glucosa en sangre pueden aumentar durante la terapia antirretroviral. El control de la enfermedad y los cambios en el estilo de vida también pueden ser factores contribuyentes. Se debe tener en consideración la medición de los niveles de lípidos séricos y glucosa en sangre. Las alteraciones de lípidos deben ser manejadas apropiadamente de acuerdo a la clínica.

#### Síndrome de reconstitución inmune:

En pacientes infectados con VIH con deficiencia inmune grave en el momento de iniciar el tratamiento antirretroviral (ART), puede surgir una reacción inflamatoria a infecciones asintomáticas u oportunistas residuales, y ocasionar condiciones clínicas graves o agravamiento de los síntomas. Típicamente, dichas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses de iniciado el ART. Los ejemplos relevantes son retinitis por citomegalovirus, infecciones generalizadas y/o focales por micobacterias y neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*). Cualquier síntoma inflamatorio debe ser evaluado sin demora, e iniciar el tratamiento siempre que sea necesario. También se han reportado trastornos autoinmunes (como enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barre) en el escenario de reconstitución inmune, sin embargo, el tiempo hasta el inicio es más variable, y puede ocurrir varios meses después de iniciado el tratamiento, y algunas veces puede tener una presentación atípica.

Se observaron aumentos en las pruebas de función hepática consistentes con síndrome de reconstitución inmune en algunos pacientes co infectados con hepatitis B y/o C al iniciar el tratamiento con dolutegravir. Se recomienda el monitoreo de las pruebas de función hepática en pacientes con co infección por hepatitis B y/o C.

#### Pacientes co infectados con virus de la hepatitis B (HBV):

Debe tenerse particular cuidado al iniciar o mantener un tratamiento eficaz contra la hepatitis B al iniciar el tratamiento con TRIUMEQ en pacientes co infectados con hepatitis B.

Los estudios clínicos y el uso comercializado de lamivudina, han demostrado que algunos pacientes con enfermedad crónica por HBV pueden experimentar evidencia clínica o de laboratorio de hepatitis recurrente al suspender lamivudina, lo cual puede tener consecuencias más graves en pacientes con enfermedad hepática descompensada. Si

TRIUMEQ se suspende en pacientes co infectados con HBV, debe considerarse el monitoreo periódico tanto de las pruebas de función hepática como de los marcadores de replicación del HBV.

#### Infecciones oportunistas:

Los pacientes que reciben TRIUMEQ o cualquier otro tratamiento antirretroviral, aún pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por VIH. Por lo tanto, los pacientes deben ser mantenidos bajo observación clínica estrecha por parte de médicos con experiencia en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con el VIH.

#### Transmisión de infecciones:

Debe advertirse a los pacientes que el tratamiento antirretroviral actual, incluyendo TRIUMEQ, no ha demostrado que prevenga el riesgo de transmisión del VIH a otros mediante contacto sexual o contaminación de la sangre. Deben continuar tomando las precauciones pertinentes.

#### Infarto al miocardio:

En un estudio prospectivo, observacional, epidemiológico, diseñado para investigar el índice de infarto al miocardio en pacientes con tratamiento antirretroviral combinado, el uso de abacavir en los seis meses previos correlacionó con mayor riesgo de infarto al miocardio. En un análisis agrupado de estudios clínicos patrocinados por GSK, no se observó un mayor riesgo de infarto al miocardio con el uso de abacavir. No existe un mecanismo biológico conocido que explique este potencial de aumento. En su totalidad, los datos disponibles de las cohortes observacionales y de los estudios clínicos controlados no son concluyentes con respecto a la relación entre el tratamiento con abacavir y el riesgo de infarto al miocardio.

Como precaución, debe tomarse en cuenta el riesgo de base para enfermedad cardiaca coronaria al prescribir tratamientos antirretrovirales, incluyendo abacavir, y deben realizarse acciones que minimicen todos los factores de riesgo modificables (ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus y tabaquismo).

#### Interacciones farmacológicas:

Debe tenerse precaución al co administrar medicamentos (con y sin prescripción) que puedan cambiar la exposición a dolutegravir, abacavir, lamivudina o a medicamentos que vean afectada su exposición por TRIUMEQ.

TRIUMEQ no debe administrarse de forma concurrente con otros productos medicinales que contengan cualquiera de los mismos componentes activos (dolutegravir, abacavir, y/o lamivudina).

Debido a que la dosis recomendada de TIVICAY es de 50 mg dos veces al día en pacientes que toman etravirina (sin inhibidores de proteasa potenciados), efavirenz,

nevirapina, rifampicina, tipranavir/ritonavir, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y hierba de San Juan. No se recomienda el uso de TRIUMEQ en pacientes que toman estos medicamentos (ver Interacciones).

Dolutegravir no debe administrarse con antiácidos que contienen cationes polivalentes. Se recomienda administrar TRIUMEQ 2 horas antes o 6 horas después de estos agentes.

Se recomienda administrar TRIUMEQ 2 horas antes o 6 horas después de tomar suplementos de calcio o hierro, o de forma alterna, administrarlo con los alimentos. Dolutegravir incrementó las concentraciones de metformina. Se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina cuando se inicie y suspenda la coadministración de dolutegravir con metformina, para mantener el control glucémico.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de precauciones y advertencias.**
- **Inserto versión GDS07/IPI07**
- **Información para prescribir versión GDS07/IPI07**

#### **Nuevas precauciones y advertencias:**

##### **Precauciones y advertencias**

Se incluyen en esta sección las advertencias y precauciones especiales relacionadas con Tivicay, Ziagen y Epivir. No existen advertencias y precauciones adicionales relacionadas con Triumeq.

##### **Reacciones de hipersensibilidad:**

Tanto abacavir como dolutegravir se asocian a un riesgo de reacciones de hipersensibilidad (RHS) y comparten algunas características en común como fiebre y/o sarpullido con otros síntomas que indican un involucramiento de múltiples órganos. Clínicamente no es posible determinar si una RHS con Triumeq es causada por abacavir o dolutegravir. Se han observado reacciones de hipersensibilidad más comúnmente con abacavir, algunas de las cuales han sido potencialmente mortales y en raros casos fatales. El riesgo de que ocurra RHS a abacavir es significativamente alto para los pacientes que tienen una prueba positiva para el alelo HLA-B\*5701. No obstante, se han reportado RHS a abacavir en pacientes que no portan este alelo.

#### **Lo siguiente debe respetarse:**

- Se debe considerar la evaluación para el estado de HLA-B\*5701 antes de iniciar el tratamiento con abacavir y también antes de reiniciar el tratamiento con abacavir en pacientes con un estado desconocido de HLA-B\*5701 que han tolerado previamente el abacavir.
- El uso de Triumeq no se recomienda en pacientes con el alelo HLA-B\*5701 o en pacientes que han tenido una RHS sospechosa al abacavir RHS mientras toman cualquier otro producto medicinal con abacavir (por ej. ziagen, kivexa, trizivir) independientemente del estado de HLA-B\*5701.
- Se debe recordar a cada paciente que lea el Folleto para el Paciente que se incluye en el empaque de Triumeq. Se les debe recordar la importancia de retirar la Tarjeta de alerta incluida en el empaque y mantenerla con ellos en todo momento.
- En todo paciente tratado con Triumeq, el diagnóstico clínico de reacción de hipersensibilidad sospechosa debe seguir siendo la base en la toma de decisiones clínicas.
- Triumeq debe detenerse sin retrasos, incluso en la ausencia del alelo HLA-B\*5701, si se sospecha una RHS. El retraso en la suspensión del tratamiento con Triumeq después del inicio de hipersensibilidad puede resultar en una reacción que sea potencialmente mortal. Debe monitorearse el estado clínico incluyendo aminotransferasas hepáticas y bilirrubina.
- Los pacientes que han presentado una reacción de hipersensibilidad deben recibir instrucciones de desechar sus tabletas restantes de Triumeq, para evitar reiniciar abacavir.
- Después de detener el tratamiento con Triumeq por razones de una RHS sospechosa, jamás debe reiniciarse Triumeq o cualquier otro producto medicinal que contenga abacavir o dolutegravir.
- Reiniciar productos con abacavir después de una RHS sospechosa a abacavir puede resultar en un rápido regreso de los síntomas en horas y puede incluir hipotensión potencialmente mortal y muerte.
- Si se descarta una reacción de hipersensibilidad, los pacientes pueden reiniciar Triumeq. Raras veces, los pacientes que han suspendido abacavir por otras razones que no sean síntomas de RHS también han presentado reacciones potencialmente mortales horas después de haber reiniciado la terapia con abacavir. Los pacientes deben estar conscientes de que se puede presentar una RHS con la reintroducción de Triumeq o cualquier otro

producto medicinal que contenga abacavir (por ej. ziagen, kivexa, trizivir) y que la reintroducción de Triumeq o cualquier otro producto medicinal que contenga abacavir (por ej. ziagen, kivexa, trizivir) debe abordarse únicamente si se puede tener acceso inmediato a atención médica.

- Descripción clínica de RHS con dolutegravir:

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad con los inhibidores de integrasa, incluyendo dolutegravir y se caracterizaron por sarpullido, hallazgos constitucionales y en ocasiones, disfunción orgánica, incluyendo lesión hepática.

- Descripción clínica de RHS con abacavir:

Las RHS a abacavir se han caracterizado de forma adecuada a través de estudios clínicos y durante el seguimiento posterior a la comercialización. Los síntomas a menudo aparecieron en las primeras seis semanas (tiempo mediano para el inicio 11 días) del inicio del tratamiento con abacavir, aunque estas reacciones pueden ocurrir en cualquier momento durante la terapia.

Casi todas las RHS a abacavir incluyen fiebre y/o exantema como parte del síndrome.

Otros signos y síntomas que se han observado como parte de la RHS a abacavir incluyeron síntomas respiratorios y gastrointestinales, que pueden conducir a un diagnóstico erróneo de RHS como enfermedad respiratoria (neumonía, bronquitis, faringitis) o gastroenteritis. Los síntomas relacionados a RHS empeoran con el tratamiento continuo, y pueden poner en riesgo la vida. Estos síntomas usualmente se resuelven al suspender abacavir.

**Acidosis láctica/ hepatomegalia grave con esteatosis:**

La acidosis láctica y la hepatomegalia grave con esteatosis, incluyendo casos fatales, se han reportado con el uso de antirretrovirales análogos de los nucleósidos, ya sea solos o combinados, incluyendo abacavir y lamivudina. La mayoría de estos casos se han presentado en mujeres.

Las características clínicas que pueden indicar el desarrollo de acidosis láctica, incluyen debilidad generalizada, anorexia, y pérdida súbita e inexplicable de peso, síntomas gastrointestinales y síntomas respiratorios (disnea y taquipnea).

Debe tenerse precaución al administrar Triumeq, particularmente en aquellos con factores de riesgo conocidos para enfermedad hepática. Debe suspenderse el tratamiento con Triumeq en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio sugestivos de acidosis láctica con o sin hepatitis (que pueden incluir

hepatomegalia y esteatosis, incluso en ausencia de aumentos marcados de las transaminasas).

### Lípidos séricos y glucosa en sangre

Los niveles de lípidos séricos y glucosa en sangre pueden aumentar durante la terapia antirretroviral. El control de la enfermedad y los cambios en el estilo de vida también pueden ser factores contribuyentes. Se debe tener en consideración la medición de los niveles de lípidos séricos y glucosa en sangre. Las alteraciones de lípidos deben ser manejadas apropiadamente de acuerdo a la clínica.

### Síndrome de reconstitución inmune:

En pacientes infectados con VIH con deficiencia inmune grave en el momento de iniciar el tratamiento antirretroviral (ART), puede surgir una reacción inflamatoria a infecciones asintomáticas u oportunistas residuales, y ocasionar condiciones clínicas graves o agravamiento de los síntomas. Típicamente, dichas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses de iniciado el ART. Los ejemplos relevantes son retinitis por citomegalovirus, infecciones generalizadas y/o focales por micobacterias y neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*). Cualquier síntoma inflamatorio debe ser evaluado sin demora, e iniciar el tratamiento siempre que sea necesario. También se han reportado trastornos autoinmunes (como enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barre) en el escenario de reconstitución inmune, sin embargo, el tiempo hasta el inicio es más variable, y puede ocurrir varios meses después de iniciado el tratamiento, y algunas veces puede tener una presentación atípica.

Se observaron aumentos en las pruebas de función hepática consistentes con síndrome de reconstitución inmune en algunos pacientes co infectados con hepatitis B y/o C al iniciar el tratamiento con dolutegravir. Se recomienda el monitoreo de las pruebas de función hepática en pacientes con co infección por hepatitis B y/o C.

### Pacientes co infectados con virus de la hepatitis B (HBV):

Debe tenerse particular cuidado al iniciar o mantener un tratamiento eficaz contra la hepatitis B al iniciar el tratamiento con Triumeq en pacientes co infectados con hepatitis B.

Los estudios clínicos y el uso comercializado de lamivudina, han demostrado que algunos pacientes con enfermedad crónica por HBV pueden experimentar evidencia clínica o de laboratorio de hepatitis recurrente al suspender lamivudina, lo cual puede tener consecuencias más graves en pacientes con enfermedad hepática descompensada. Si Triumeq se suspende en pacientes co infectados con HBV, debe considerarse el monitoreo periódico tanto de las pruebas de función hepática como de los marcadores de replicación del HBV.



### **Infecciones oportunistas:**

Los pacientes que reciben Triumeq o cualquier otro tratamiento antirretroviral, aún pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por VIH. Por lo tanto, los pacientes deben ser mantenidos bajo observación clínica estrecha por parte de médicos con experiencia en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con el VIH.

### **Transmisión de infecciones:**

Debe advertirse a los pacientes que el tratamiento antirretroviral actual, incluyendo Triumeq, no ha demostrado que prevenga el riesgo de transmisión del VIH a otros mediante contacto sexual o contaminación de la sangre. Deben continuar tomando las precauciones pertinentes.

### **Infarto al miocardio:**

En un estudio prospectivo, observacional, epidemiológico, diseñado para investigar el índice de infarto al miocardio en pacientes con tratamiento antirretroviral combinado, el uso de abacavir en los seis meses previos correlacionó con mayor riesgo de infarto al miocardio. En un análisis agrupado de estudios clínicos patrocinados por GSK, no se observó un mayor riesgo de infarto al miocardio con el uso de abacavir. No existe un mecanismo biológico conocido que explique este potencial de aumento. En su totalidad, los datos disponibles de las cohortes observacionales y de los estudios clínicos controlados no son concluyentes con respecto a la relación entre el tratamiento con abacavir y el riesgo de infarto al miocardio.

Como precaución, debe tomarse en cuenta el riesgo de base para enfermedad cardíaca coronaria al prescribir tratamientos antirretrovirales, incluyendo abacavir, y deben realizarse acciones que minimicen todos los factores de riesgo modificables (ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus y tabaquismo).

### **Interacciones farmacológicas:**

Debe tenerse precaución al co administrar medicamentos (con y sin prescripción) que puedan cambiar la exposición a dolutegravir, abacavir, lamivudina o a medicamentos que vean afectada su exposición por Triumeq.

Triumeq no debe administrarse de forma concurrente con otros productos medicinales que contengan cualquiera de los mismos componentes activos (dolutegravir, abacavir, y/o lamivudina).

Debido a que la dosis recomendada de Tivicay es de 50 mg dos veces al día en pacientes que toman etravirina (sin inhibidores de proteasa potenciados), efavirenz, nevirapina, rifampicina, tipranavir/ritonavir, carbamazepina, fenitoína,

fenobarbital y hierba de San Juan. No se recomienda el uso de Triumeq en pacientes que toman estos medicamentos (ver Interacciones).

Dolutegravir no debe co administrarse con antiácidos que contienen cationes polivalentes. Se recomienda administrar Triumeq 2 horas antes o 6 horas después de estos agentes.

Se recomienda administrar Triumeq 2 horas antes o 6 horas después de tomar suplementos de calcio o hierro, o de forma alterna, administrarlo con los alimentos. Dolutegravir incrementó las concentraciones de metformina. Se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina cuando se inicie y suspenda la coadministración de dolutegravir con metformina, para mantener el control glucémico.

### 3.4.28. AVODART® 0,5mg

Expediente : 19937616  
 Radicado : 2016117902  
 Fecha : 25/08/2016  
 Interesado : GlaxoSmithKline S.A.

Composición: Cada capsula blanda contiene 0.50mg de Dutasterida

Forma farmacéutica: Capsla Blanda

Indicaciones: Avodart® trata y previene la progresión de la hiperplasia benigna de próstata (BPH, del inglés benign prostatic hyperplasia), mediante el alivio de los síntomas, reducción del tamaño de la próstata (volumen), mejoramiento de la velocidad del flujo urinario y reducción del riesgo de retención urinaria aguda (aur, del inglés acute urinary retention), y la necesidad de cirugía relacionada con bph. Avodart®, administrado en combinación con el alfabloqueador tamsulosina, trata y previene la progresión de la hiperplasia benigna de próstata (BPH) mediante la reducción del tamaño de la próstata, el alivio de los síntomas y el mejoramiento del flujo urinario, y reduciendo el riesgo de desarrollar retención urinaria aguda (AUR) y la necesidad de cirugía relacionada con BPH.

Contraindicaciones: Avodart se contraindica en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida a la dutasterida, a otros inhibidores de la 5 alfa reductasa, o a cualquier componente de la preparación.

El uso de Avodart se contraindica en mujeres y niños.  
 Advertencias y precauciones

La dutasterida se absorbe a través de la piel, por lo que las mujeres y los niños deben evitar entrar en contacto con cápsulas que presenten derrames. Si se hace contacto con cápsulas que presenten derrames, el área expuesta debe lavarse inmediatamente con agua y con jabón.

No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de la dutasterida. Como la dutasterida se metaboliza ampliamente y posee una vida media de 3 a 5 semanas, debe tenerse precaución cuando se administre dutasterida a pacientes con enfermedades hepáticas.

**Terapia de combinación con tamsulosina e insuficiencia cardiaca**

En dos estudios clínicos de 4 años de duración, la incidencia de insuficiencia cardiaca (un término compuesto de eventos reportados, principalmente insuficiencia cardiaca e insuficiencia cardiaca congestiva) fue mayor entre los sujetos que tomaron la combinación de Avodart y un bloqueador alfa, principalmente tamsulosina, que lo que fue entre los sujetos que no tomaron la combinación. En estos dos estudios, la incidencia de insuficiencia cardiaca fue baja (=1%) y variable entre los estudios. No se observó desequilibrio alguno en la incidencia de eventos adversos cardiovasculares generales en alguno de los estudios. No se ha establecido relación causal alguna entre Avodart (solo o en combinación con algún bloqueador alfa) y el desarrollo de insuficiencia cardiaca.

Efectos sobre el antígeno prostático específico (psa, del inglés prostate specific antigen) y la detección del cáncer de próstata.

Los pacientes deben someterse a un examen digital rectal, así como otras evaluaciones de cáncer de próstata, antes de iniciar la terapia con dutasterida y periódicamente en lo sucesivo.

La concentración del antígeno prostático específico (PSA) en el suero es un componente importante en el proceso de selección para detectar cáncer de próstata. Avodart causa una disminución en los niveles medios de psa sérico, de aproximadamente 50% después de 6 meses de tratamiento.

Los pacientes que reciben tratamiento con Avodart deberán tener un nuevo nivel basal de psa establecido después de 6 meses de tratamiento con Avodart. A partir de entonces, se recomienda vigilar periódicamente los niveles de psa. Cualquier incremento confirmado a partir del nivel más bajo de psa mientras se esté bajo tratamiento con Avodart podría evidenciar la presencia de cáncer de próstata (especialmente cáncer de alto grado) o una falta de cumplimiento de la terapia con Avodart., y debe evaluarse cuidadosamente, aún si esos valores siguen estando en el intervalo normal en hombres que no toman algún inhibidor de la 5a reductasa. En la interpretación de un valor de psa de un paciente que esté tomando Avodart, deben buscarse los valores previos de psa para comparación.

El tratamiento con Avodart no interfiere con el uso del psa como una herramienta para ayudar en el diagnóstico de cáncer de próstata, después de haber establecido un nuevo nivel basal.

Los niveles totales de psa sérico retornan a la línea basal dentro de un plazo de 6 meses posterior a la suspensión del tratamiento.

La relación entre el psa total y libre permanece constante bajo la influencia de Avodart. Si los médicos eligen utilizar el porcentaje de psa libre como auxiliar en la detección de cáncer de próstata, en varones sometidos a terapia con dutasterida, no es necesario realizar un ajuste en su valor.

#### Cáncer de próstata y tumores de alto grado

En un estudio de 4 años en más de 8,000 hombres de 50 a 75, con biopsia previa negativa para cáncer de próstata y un valor basal de psa de entre 2.5 ng/ml y 10.0 ng/ml (el estudio reduce), 1,517 hombres fueron diagnosticados con cáncer de próstata. Se observó una incidencia más alta de cánceres de próstata gleason 8-10 en el grupo de Avodart (n=29, 0.9%) en comparación con el grupo placebo (n=19, 0.6%). No se observó mayor incidencia de cánceres de próstata gleason 5-6 o 7-10. No se ha establecido una relación causal entre Avodart y el cáncer de próstata de alto grado. Se desconoce la significancia clínica del desbalance numérico. Los hombres que toman Avodart deben evaluarse de manera regular en relación con el riesgo de cáncer de próstata, incluyendo prueba de PSA.

#### Cáncer de mama en hombres

Se ha reportado cáncer de mama en hombres tomando dutasterida en estudios clínicos y durante el período de post-mercadeo. Los médicos prescriptores deben instruir a sus pacientes para que reporten tempranamente cualquier cambio en su tejido mamario tales como tumoraciones o descarga a través del pezón. No está claro si hay una relación causal entre la ocurrencia de cáncer de mama en hombres y el uso a largo plazo de dutasterida.

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

- Modificación de precauciones y advertencias.
- Inserto versión GDS20/IP117 de 11 de Abril de 2016
- Información para prescribir versión GDS20/IP117 de 11 de Abril de 2016.

Nuevas precauciones y advertencias:

## Advertencias y Precauciones

### Cáncer de próstata

En un estudio de 4 años con más de 8,000 hombres de 50 a 75 años de edad, con una biopsia previa negativa para cáncer de próstata y un PSA basal entre 2.5 ng/mL y 10.0 ng/mL (el estudio Reduce), 1,517 hombres fueron diagnosticados con cáncer de próstata. Hubo una incidencia más alta de Gleason 8 a 10 de cánceres de próstata en el grupo Avodart (n=29, 0.9%) comparado con el grupo placebo (n=19, 0.6%). No hubo una incidencia aumentada de Gleason 5-6 ó 7-10 de cánceres de próstata. No se ha establecido que haya una relación causal entre Avodart y el cáncer de próstata de alto grado. Se desconoce la significancia clínica del desequilibrio numérico. Hombres tomando Avodart deben ser evaluados regularmente para el riesgo de cáncer de próstata incluyendo determinación de PSA.

En un estudio de seguimiento adicional de 2 años con los pacientes originales del estudio dutasteride de quimioprevención (REDUCE), se diagnosticó un índice bajo de nuevos casos de cáncer de próstata (dutasteride [n=14, 1.2%] y placebo [n=7, 0.7%]), sin que se identificaran nuevos casos de cánceres de próstata Gleason 8–10.

En un estudio de seguimiento a largo plazo (hasta 18 años) de quimioprevención de otro 5-ARI (finasteride) no mostró diferencia estadísticamente significativa entre finasteride y placebo en las tasas de supervivencia global (HR 1.02, 95% IC 0.97-1.08) o de supervivencia después de los diagnósticos de cáncer de próstata (HR 1.01, 95% IC 0.85-1.20).

Antígeno prostático específico (PSA por sus siglas en inglés).

La concentración del antígeno prostático específico (PSA) en el suero es un componente importante en el proceso de selección para detectar cáncer de próstata. Avodart causa una disminución en los niveles medios de PSA sérico, de aproximadamente 50% después de 6 meses de tratamiento.

Los pacientes que reciben tratamiento con Avodart deberán tener un nuevo nivel basal de PSA establecido después de 6 meses de tratamiento con Avodart. A partir de entonces, se recomienda vigilar periódicamente los niveles de PSA. Cualquier incremento confirmado a partir del nivel más bajo de PSA mientras se esté bajo tratamiento con Avodart podría evidenciar la presencia de cáncer de próstata o una falta de cumplimiento de la terapia con Avodart., y debe evaluarse cuidadosamente, aún si esos valores siguen estando en el intervalo normal en hombres que no toman algún inhibidor de la 5-ARI. En la interpretación de un valor de PSA de un paciente que esté tomando Avodart, deben buscarse los valores previos de PSA para comparación.

El tratamiento con Avodart no interfiere con el uso del PSA como una herramienta para ayudar en el diagnóstico de cáncer de próstata, después de haber establecido un nuevo nivel basal.

Los niveles totales de PSA sérico retornan a la línea basal dentro de un plazo de 6 meses posterior a la suspensión del tratamiento.

La relación entre el PSA total y libre permanece constante bajo la influencia de Avodart. Si los médicos eligen utilizar el porcentaje de PSA libre como auxiliar en la detección de cáncer de próstata, en varones sometidos a terapia con Avodart, no es necesario realizar un ajuste en su valor.

Los pacientes deben someterse a un examen digital rectal, así como otras evaluaciones de cáncer de próstata, antes de iniciar la terapia con Avodart y periódicamente en lo sucesivo.

#### Eventos adversos cardiovasculares

En dos estudios clínicos de 4 años, la incidencia de insuficiencia cardíaca (un término compuesto de eventos reportados, insuficiencia cardíaca principalmente e insuficiencia cardíaca congestiva) fue mas alto entre sujetos tomando la combinación de Avodart y un bloqueador alfa, principalmente tamsulosin, que entre sujetos no tomando la combinación. En esos dos estudios, la incidencia de insuficiencia cardíaca fue bajo ( $\leq 1\%$ ) y variable entre los estudios. No se observó desequilibrio en la incidencia global de eventos adversos cardiovasculares en ninguno de los estudios. No se ha establecido que haya relación causal entre Avodart (sólo o en combinación con un bloqueador alfa) e insuficiencia cardíaca.

En un meta-análisis de 12 estudios clínicos randomizados, controlados con placebo o con un comparador, ( $n=18,802$ ) que evaluó los riesgos de desarrollar eventos adversos cardiovasculares por el uso de Avodart (en comparación con los controles), no se encontró un aumento consistente estadísticamente significativo en el riesgo de insuficiencia cardíaca (RR 1.05; 95% IC 0.71, 1.57), de infarto agudo del miocardio (RR 1.00; 95% IC 0.77, 1.30) o de ictus (RR 1.20; 95% IC 0.88, 1.64).

#### Cáncer de mama

Ha habido raros reportes de cáncer de mama en hombres tomando AVODART en estudios clínicos y durante el período de post-mercadeo. Sin embargo, estudios epidemiológicos no demostraron aumento en el riesgo de desarrollar cáncer de mama en hombres con el uso de 5-ARIs. Los médicos prescriptores deben instruir a sus pacientes para que reporten tempranamente cualquier cambio en su tejido mamario tales como tumoraciones o descarga a través del pezón.

Cápsulas que presenten derrames

Dutasteride se absorbe a través de la piel, por lo que mujeres y niños deben evitar el contacto con cápsulas que presenten derrames. Si hubiera contacto con cápsulas con fuga, el área debe ser lavada inmediatamente con jabón y agua.

Insuficiencia hepática

El efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de dutasteride no ha sido estudiada. Debido a que dutasteride es extensamente metabolizado y tiene una vida media de tres a cinco semanas, debe tenerse precaución en la administración de dutasteride a pacientes con enfermedad hepática.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de precauciones y advertencias.**
- **Inserto versión GDS20/IP17 de 11 de Abril de 2016**
- **Información para prescribir versión GDS20/IP17 de 11 de Abril de 2016.**

**Nuevas precauciones y advertencias:**

**Advertencias y Precauciones**

**Cáncer de próstata**

En un estudio de 4 años con más de 8,000 hombres de 50 a 75 años de edad, con una biopsia previa negativa para cáncer de próstata y un PSA basal entre 2.5 ng/mL y 10.0 ng/mL (el estudio Reduce), 1,517 hombres fueron diagnosticados con cáncer de próstata. Hubo una incidencia más alta de Gleason 8 a 10 de cánceres de próstata en el grupo Avodart (n=29, 0.9%) comparado con el grupo placebo (n=19, 0.6%). No hubo una incidencia aumentada de Gleason 5-6 ó 7-10 de cánceres de próstata. No se ha establecido que haya una relación causal entre Avodart y el cáncer de próstata de alto grado. Se desconoce la significancia clínica del desequilibrio numérico. Hombres tomando Avodart deben ser evaluados regularmente para el riesgo de cáncer de próstata incluyendo determinación de PSA.

En un estudio de seguimiento adicional de 2 años con los pacientes originales del estudio dutasteride de quimioprevención (REDUCE), se diagnosticó un índice bajo de nuevos casos de cáncer de próstata (dutasteride [n=14, 1.2%] y placebo [n=7, 0.7%]), sin que se identificaran nuevos casos de cánceres de próstata Gleason 8-10.

En un estudio de seguimiento a largo plazo (hasta 18 años) de quimioprevención de otro 5-ARI (finasteride) no mostró diferencia estadísticamente significativa entre finasteride y placebo en las tasas de supervivencia global (HR 1.02, 95% IC 0.97-1.08) o de supervivencia después de los diagnósticos de cáncer de próstata (HR 1.01, 95% IC 0.85-1.20).

**Antígeno prostático específico (PSA por sus siglas en inglés).**

La concentración del antígeno prostático específico (PSA) en el suero es un componente importante en el proceso de selección para detectar cáncer de próstata

Avodart causa una disminución en los niveles medios de PSA sérico, de aproximadamente 50% después de 6 meses de tratamiento.

Los pacientes que reciben tratamiento con Avodart deberán tener un nuevo nivel basal de PSA establecido después de 6 meses de tratamiento con Avodart. A partir de entonces, se recomienda vigilar periódicamente los niveles de PSA. Cualquier incremento confirmado a partir del nivel más bajo de PSA mientras se esté bajo tratamiento con Avodart podría evidenciar la presencia de cáncer de próstata o una falta de cumplimiento de la terapia con Avodart., y debe evaluarse cuidadosamente, aún si esos valores siguen estando en el intervalo normal en hombres que no toman algún inhibidor de la 5-ARI. En la interpretación de un valor de PSA de un paciente que esté tomando Avodart, deben buscarse los valores previos de PSA para comparación.

El tratamiento con Avodart no interfiere con el uso del PSA como una herramienta para ayudar en el diagnóstico de cáncer de próstata, después de haber establecido un nuevo nivel basal.

Los niveles totales de PSA sérico retornan a la línea basal dentro de un plazo de 6 meses posterior a la suspensión del tratamiento.

La relación entre el PSA total y libre permanece constante bajo la influencia de Avodart. Si los médicos eligen utilizar el porcentaje de PSA libre como auxiliar en la detección de cáncer de próstata, en varones sometidos a terapia con Avodart, no es necesario realizar un ajuste en su valor.

Los pacientes deben someterse a un examen digital rectal, así como otras evaluaciones de cáncer de próstata, antes de iniciar la terapia con Avodart y periódicamente en lo sucesivo.



### Eventos adversos cardiovasculares

En dos estudios clínicos de 4 años, la incidencia de insuficiencia cardiaca (un término compuesto de eventos reportados, insuficiencia cardiaca principalmente e insuficiencia cardiaca congestiva) fue mas alto entre sujetos tomando la combinación de Avodart y un bloqueador alfa, principalmente tamsulosin, que entre sujetos no tomando la combinación. En esos dos estudios, la incidencia de insuficiencia cardiaca fue bajo ( $\leq 1\%$ ) y variable entre los estudios. No se observó desequilibrio en la incidencia global de eventos adversos cardiovasculares en ninguno de los estudios. No se ha establecido que haya relación causal entre Avodart (sólo o en combinación con un bloqueador alfa) e insuficiencia cardiaca. En un meta-análisis de 12 estudios clínicos randomizados, controlados con placebo o con un comparador, (n=18,802) que evaluó los riesgos de desarrollar eventos adversos cardiovasculares por el uso de Avodart (en comparación con los controles), no se encontró un aumento consistente estadísticamente significativo en el riesgo de insuficiencia cardiaca (RR 1.05; 95% IC 0.71, 1.57), de infarto agudo del miocardio (RR 1.00; 95% IC 0.77, 1.30) o de ictus (RR 1.20; 95% IC 0.88, 1.64).

### Cáncer de mama

Ha habido raros reportes de cáncer de mama en hombres tomando AVODART en estudios clínicos y durante el período de post-mercadeo. Sin embargo, estudios epidemiológicos no demostraron aumento en el riesgo de desarrollar cáncer de mama en hombres con el uso de 5-ARIs. Los médicos prescriptores deben instruir a sus pacientes para que reporten tempranamente cualquier cambio en su tejido mamario tales como tumoraciones o descarga a través del pezón.

### Cápsulas que presenten derrames

Dutasteride se absorbe a través de la piel, por lo que mujeres y niños deben evitar el contacto con cápsulas que presenten derrames. Si hubiera contacto con cápsulas con fuga, el área debe ser lavada inmediatamente con jabón y agua.

### Insuficiencia hepática

El efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de dutasteride no ha sido estudiada. Debido a que dutasteride es extensamente metabolizado y tiene una vida media de tres a cinco semanas, debe tenerse precaución en la administración de dutasteride a pacientes con enfermedad hepática.

### 3.4.29. 3TC 150mg TABLETAS 3TC SOLUCION ORAL

Expediente : 203872 / 203871  
Radicado : 2016118361 / 2016118362

Fecha : 26/08/2016  
 Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:  
 Cada tableta contiene 150mg de Lamivudina  
 Cada mL contiene 10mg de Lamivudina

Forma farmacéutica: Tabletas / Solución Ora

Indicaciones: La formulación 3tc, en combinación con otros agentes antirretrovíricos, se indica en el tratamiento de adultos y niños infectados por el vih

Contraindicaciones: El uso de 3tc se contraindica en los pacientes con hipersensibilidad conocida a la lamivudina o a cualquier ingrediente de la preparación.

Advertencias y precauciones:

No se recomienda el uso de la formulación 3tc como monoterapia.

Se debe advertir a los pacientes que aún no se demuestra que la terapia antirretrovírica actual, incluyendo 3tc, evite el riesgo de transmitir el vih a otras personas a través del contacto sexual o por contaminación sanguínea. Por tanto, se deben seguir tomando las precauciones adecuadas.

Existe la posibilidad de que los pacientes tratados con 3tc, o con cualquier otra terapia antirretrovírica, sigan desarrollando infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por vih, por lo que deben permanecer bajo estrecha observación clínica por médicos con experiencia en el tratamiento de pacientes con enfermedades asociadas con el vih.

- Insuficiencia renal

Las concentraciones plasmáticas de lamivudina (abc) aumentan en los pacientes con insuficiencia renal de grado moderado a severo, debido a la disminución en su depuración. Por tanto, debe realizarse un ajuste en la dosificación.

- Pancreatitis

Se ha observado pancreatitis en algunos pacientes que reciben 3tc. Sin embargo, no es claro si este trastorno se debió al tratamiento medicamentoso o a la enfermedad por vih ya existente. Se debe considerar la posibilidad de ocurrencia de pancreatitis cada vez que un paciente desarrolle dolor abdominal, náuseas, vómito o se le detecten marcadores bioquímicos elevados. Se debe suspender la administración de 3tc hasta descartar un diagnóstico de pancreatitis.

- Acidosis láctica/hepatomegalia severa con esteatosis

Se han comunicado casos de acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, con inclusión de casos mortales, al usar análogos de nucleósido antirretrovíricos, ya sea solos o en combinación, incluyendo 3tc. La mayoría de estos casos ha tenido lugar en mujeres.

Las manifestaciones clínicas que pueden indicar el desarrollo de acidosis láctica incluyen debilidad generalizada, anorexia y pérdida de peso súbita e inexplicable, así como síntomas gastrointestinales y síntomas respiratorios (disnea y taquipnea).

Se debe tener precaución al administrar 3tc, particularmente a los que se sabe exhiben factores de riesgo de padecer enfermedades hepáticas. Se debe suspender el tratamiento con 3tc en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieran la presencia de acidosis láctica con o sin hepatitis (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis, aún en ausencia de elevaciones muy notables en los niveles de aminotransferasas).

- Redistribución de la grasa

En algunos pacientes que reciben terapia antirretrovírica de combinación, se ha observado una redistribución / acumulación de grasa corporal, con inclusión de obesidad central, aumento de la grasa dorsocervical (joroba de búfalo), desgaste periférico, desgaste facial, crecimiento mamario, niveles elevados de lípidos séricos y glucosa sanguínea, ya sea por separado o conjuntamente.

Aunque se ha asociado a todos los miembros de las clases de medicamentos pi (inhibidores de la proteasa) y nrti (inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa), con uno o más de estos efectos adversos específicos, ligados a un síndrome general conocido comúnmente como lipodistrofia, los datos disponibles indican que existen diferencias en cuanto al riesgo entre los miembros individuales de las respectivas clases terapéuticas.

Además, el síndrome de lipodistrofia tiene una etiología multifactorial; por ejemplo, con el estado de la enfermedad ocasionada por el vih, la edad avanzada y la duración del tratamiento antirretrovírico, donde todos desempeñan papeles importantes, posiblemente sinérgicos.

En la actualidad, se desconocen las consecuencias a largo plazo de estos efectos.

El examen clínico debe incluir una evaluación de los signos físicos de la redistribución de grasa. Se debe considerar la medición de los niveles de lípidos séricos y glucosa sanguínea. Los trastornos lipídicos deben tratarse según sea clínicamente adecuado.

- Síndrome de reconstitución inmunológica

En aquellos pacientes infectados por el VIH, que presentan una deficiencia inmunitaria de grado severo al momento de iniciar la terapia antirretrovírica (tar), puede ocurrir una reacción inflamatoria, o infecciones oportunistas asintomáticas o residuales, que ocasionen serios trastornos clínicos o un agravamiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se observan dentro de las primeras semanas o meses posteriores a la iniciación de la tar. Ejemplos importantes son la retinitis citomegalovírica, infecciones micobacterianas generalizadas o focales, o ambas, así como neumonía ocasionada por cepas de pneumocystis. Carinii. Se debe evaluar, sin demora alguna, cualquier síntoma inflamatorio que se presente y, cuando sea necesario, iniciar un tratamiento. También se ha reportado la ocurrencia de trastornos autoinmunes (tales como enfermedad de graves, polimiositis y síndrome de guillain-barre) al presentarse la reconstitución inmunológica, sin embargo, el tiempo para su aparición es más variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces puede haber una presentación atípica.

#### Pacientes coinfectados por el virus de hepatitis B

Las pruebas clínicas, así como el uso comercial de la formulación 3tc, han mostrado que algunos pacientes que padecen enfermedad crónica ocasionada por el virus de hepatitis B (VHB) pueden experimentar indicios clínicos, o de laboratorio, de hepatitis recurrente a la suspensión de la terapia con 3tc, lo cual podría tener consecuencias más severas en aquellos pacientes con enfermedad hepática descompensada. Si se suspende la administración de 3tc en algún paciente que presente una coinfección por VIH y VHB, debe considerarse una vigilancia periódica tanto de las pruebas de función hepática como de los marcadores de replicación del VHB.

#### Solución oral:

Se debe advertir a los pacientes diabéticos que cada dosis para adultos contiene 3g de sacarosa.

#### Poblaciones de pacientes especiales

#### Niños

Niños que en algún momento recibieron 3tc solución oral concomitantemente con otros antirretrovirales en solución oral durante estudios clínicos experimentaron menores

índices de supresión virológica, tuvieron menor exposición a lamivudina en plasma y desarrollaron resistencia viral más frecuentemente que los niños que recibieron tabletas.

3tc solución oral administrada concomitantemente con otros antirretrovirales en solución oral para el tratamiento de infección con hiv debe usarse sólo cuando los beneficios del tratamiento sobrepasen los posibles riesgos incluyendo la menor supresión virológica.

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

- Modificación de precauciones y advertencias:
- Inserto versión GDS22/IPI10
- Información para prescribir versión GDS22/IPI10

Nuevas precauciones y advertencias:

#### Advertencias y Precauciones

No se recomienda el uso de la formulación 3TC como monoterapia.

Se debe advertir a los pacientes que aún no se demuestra que la terapia antirretrovírica actual, incluyendo 3TC, evite el riesgo de transmitir el VIH a otras personas a través del contacto sexual o por contaminación sanguínea. Por tanto, se deben seguir tomando las precauciones adecuadas.

Existe la posibilidad de que los pacientes tratados con 3TC, o con cualquier otra terapia antirretrovírica, sigan desarrollando infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por VIH, por lo que deben permanecer bajo estrecha observación clínica por médicos con experiencia en el tratamiento de pacientes con enfermedades asociadas con el VIH.

- Insuficiencia renal

Las concentraciones plasmáticas de lamivudina (ABC) aumentan en los pacientes con insuficiencia renal de grado moderado a severo, debido a la disminución en su depuración. Por tanto, debe realizarse un ajuste en la dosificación.

- Pancreatitis

Se ha observado pancreatitis en algunos pacientes que reciben 3TC. Sin embargo, no es claro si este trastorno se debió al tratamiento medicamentoso o a la enfermedad por VIH ya existente. Se debe considerar la posibilidad de ocurrencia de pancreatitis cada vez que un paciente desarrolle dolor abdominal, náuseas, vómito o se le detecten marcadores

bioquímicos elevados. Se debe suspender la administración de 3TC hasta descartar un diagnóstico de pancreatitis.

- Acidosis láctica/hepatomegalia severa con esteatosis

Se han comunicado casos de acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, con inclusión de casos mortales, al usar análogos de nucleósido antirretrovíricos, ya sea solos o en combinación, incluyendo 3TC. La mayoría de estos casos ha tenido lugar en mujeres.

Las manifestaciones clínicas que pueden indicar el desarrollo de acidosis láctica incluyen debilidad generalizada, anorexia y pérdida de peso súbita e inexplicable, así como síntomas gastrointestinales y síntomas respiratorios (disnea y taquipnea).

Se debe tener precaución al administrar 3TC, particularmente a los que se sabe exhiben factores de riesgo de padecer enfermedades hepáticas. Se debe suspender el tratamiento con 3TC en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieran la presencia de acidosis láctica con o sin hepatitis (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis, aún en ausencia de elevaciones muy notables en los niveles de aminotransferasas).

- Lípidos séricos y glucosa en sangre

Los niveles de lípidos séricos y glucosa en sangre pueden aumentar durante la terapia antirretroviral. El control de la enfermedad y los cambios en el estilo de vida también pueden ser factores contribuyentes. Se debe tener en consideración la medición de los niveles de lípidos séricos y glucosa en sangre. Las alteraciones de lípidos deben ser manejadas apropiadamente de acuerdo a la clínica.

- Síndrome de Reconstitución Inmunológica

En aquellos pacientes infectados por el VIH, que presentan una deficiencia inmunitaria de grado severo al momento de iniciar la terapia antirretrovírica (TAR), puede ocurrir una reacción inflamatoria, o infecciones oportunistas asintomáticas o residuales, que ocasionen serios trastornos clínicos o un agravamiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se observan dentro de las primeras semanas o meses posteriores a la iniciación de la TAR. Ejemplos importantes son la retinitis citomegalovírica, infecciones micobacterianas generalizadas o focales, o ambas, así como neumonía ocasionada por cepas de *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*). Se debe evaluar, sin demora alguna, cualquier síntoma inflamatorio que se presente y, cuando sea necesario, iniciar un tratamiento. También se ha reportado la ocurrencia de trastornos autoinmunes (tales como enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barre) al presentarse la reconstitución inmunológica, sin embargo, el tiempo para su aparición es mas variable, y

puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces puede haber una presentación atípica.

- Pacientes coinfectados por el virus de Hepatitis B

Las pruebas clínicas, así como el uso comercial de la formulación 3TC, han mostrado que algunos pacientes que padecen enfermedad crónica ocasionada por el virus de hepatitis B (VHB) pueden experimentar indicios clínicos, o de laboratorio, de hepatitis recurrente a la suspensión de la terapia con 3TC, lo cual podría tener consecuencias más severas en aquellos pacientes con enfermedad hepática descompensada. Si se suspende la administración de 3TC en algún paciente que presente una coinfección por VIH y VHB, debe considerarse una vigilancia periódica tanto de las pruebas de función hepática como de los marcadores de replicación del VHB.

Solución oral:

Se debe advertir a los pacientes diabéticos que cada dosis para adultos contiene 3 g de sacarosa.

Poblaciones de Pacientes Especiales

Niños

Niños que en algún momento recibieron 3TC solución oral concomitantemente con otros antirretrovirales en solución oral durante estudios clínicos experimentaron menores índices de supresión virológica, tuvieron menor exposición a lamivudina en plasma y desarrollaron resistencia viral mas frecuentemente que los niños que recibieron tabletas.

3TC solución oral administrada concomitantemente con otros antirretrovirales en solución oral para el tratamiento de infección con HIV debe usarse sólo cuando los beneficios del tratamiento sobrepasen los posibles riesgos incluyendo la menor supresión virológica

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de precauciones y advertencias:**
- **Inserto versión GDS22/IPI10**
- **Información para prescribir versión GDS22/IPI10**

**Nuevas precauciones y advertencias:**

**Advertencias y Precauciones**

**No se recomienda el uso de la formulación 3TC como monoterapia.**

**Se debe advertir a los pacientes que aún no se demuestra que la terapia antirretrovírica actual, incluyendo 3TC, evite el riesgo de transmitir el VIH a otras**

personas a través del contacto sexual o por contaminación sanguínea. Por tanto, se deben seguir tomando las precauciones adecuadas.

Existe la posibilidad de que los pacientes tratados con 3TC, o con cualquier otra terapia antirretrovírica, sigan desarrollando infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por VIH, por lo que deben permanecer bajo estrecha observación clínica por médicos con experiencia en el tratamiento de pacientes con enfermedades asociadas con el VIH.

- **Insuficiencia renal**

Las concentraciones plasmáticas de lamivudina (ABC) aumentan en los pacientes con insuficiencia renal de grado moderado a severo, debido a la disminución en su depuración. Por tanto, debe realizarse un ajuste en la dosificación.

- **Pancreatitis**

Se ha observado pancreatitis en algunos pacientes que reciben 3TC. Sin embargo, no es claro si este trastorno se debió al tratamiento medicamentoso o a la enfermedad por VIH ya existente. Se debe considerar la posibilidad de ocurrencia de pancreatitis cada vez que un paciente desarrolle dolor abdominal, náuseas, vómito o se le detecten marcadores bioquímicos elevados. Se debe suspender la administración de 3TC hasta descartar un diagnóstico de pancreatitis.

- **Acidosis láctica/hepatomegalia severa con esteatosis**

Se han comunicado casos de acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, con inclusión de casos mortales, al usar análogos de nucleósido antirretrovíricos, ya sea solos o en combinación, incluyendo 3TC. La mayoría de estos casos ha tenido lugar en mujeres.

Las manifestaciones clínicas que pueden indicar el desarrollo de acidosis láctica incluyen debilidad generalizada, anorexia y pérdida de peso súbita e inexplicable, así como síntomas gastrointestinales y síntomas respiratorios (disnea y taquipnea).

Se debe tener precaución al administrar 3TC, particularmente a los que se sabe exhiben factores de riesgo de padecer enfermedades hepáticas. Se debe suspender el tratamiento con 3TC en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieran la presencia de acidosis láctica con o sin hepatitis (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis, aún en ausencia de elevaciones muy notables en los niveles de aminotransferasas).

- **Lípidos séricos y glucosa en sangre**



Los niveles de lípidos séricos y glucosa en sangre pueden aumentar durante la terapia antirretroviral. El control de la enfermedad y los cambios en el estilo de vida también pueden ser factores contribuyentes. Se debe tener en consideración la medición de los niveles de lípidos séricos y glucosa en sangre. Las alteraciones de lípidos deben ser manejadas apropiadamente de acuerdo a la clínica.

- **Síndrome de Reconstitución Inmunológica**

En aquellos pacientes infectados por el VIH, que presentan una deficiencia inmunitaria de grado severo al momento de iniciar la terapia antirretrovírica (TAR), puede ocurrir una reacción inflamatoria, o infecciones oportunistas asintomáticas o residuales, que ocasionen serios trastornos clínicos o un agravamiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se observan dentro de las primeras semanas o meses posteriores a la iniciación de la TAR. Ejemplos importantes son la retinitis citomegalovírica, infecciones micobacterianas generalizadas o focales, o ambas, así como neumonía ocasionada por cepas de *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*). Se debe evaluar, sin demora alguna, cualquier síntoma inflamatorio que se presente y, cuando sea necesario, iniciar un tratamiento. También se ha reportado la ocurrencia de trastornos autoinmunes (tales como enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barre) al presentarse la reconstitución inmunológica, sin embargo, el tiempo para su aparición es más variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces puede haber una presentación atípica.

- **Pacientes coinfectados por el virus de Hepatitis B**

Las pruebas clínicas, así como el uso comercial de la formulación 3TC, han mostrado que algunos pacientes que padecen enfermedad crónica ocasionada por el virus de hepatitis B (VHB) pueden experimentar indicios clínicos, o de laboratorio, de hepatitis recurrente a la suspensión de la terapia con 3TC, lo cual podría tener consecuencias más severas en aquellos pacientes con enfermedad hepática descompensada. Si se suspende la administración de 3TC en algún paciente que presente una coinfección por VIH y VHB, debe considerarse una vigilancia periódica tanto de las pruebas de función hepática como de los marcadores de replicación del VHB.

**Solución oral:**

Se debe advertir a los pacientes diabéticos que cada dosis para adultos contiene 3 g de sacarosa.

**Poblaciones de Pacientes Especiales**  
**Niños**

**Niños que en algún momento recibieron 3TC solución oral concomitantemente con otros antirretrovirales en solución oral durante estudios clínicos experimentaron menores índices de supresión virológica, tuvieron menor exposición a lamivudina en plasma y desarrollaron resistencia viral mas frecuentemente que los niños que recibieron tabletas.**

**3TC solución oral administrada concomitantemente con otros antirretrovirales en solución oral para el tratamiento de infección con HIV debe usarse sólo cuando los beneficios del tratamiento sobrepasen los posibles riesgos incluyendo la menor supresión virológica**

### 3.4.30. SPIRIVA® RESPIMAT®

Expediente : 19991309  
 Radicado : 2016118534  
 Fecha : 25/08/2016  
 Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición: Cada dosis contiene 0.005mg de tiotropio

Forma farmacéutica: Solución inhaladora

Indicaciones: EPOC: el tiotropio está indicado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar los síntomas de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Asma: spiriva® respimat® está indicado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento combinado en pacientes adultos con asma que permanecen sintomáticos durante el tratamiento con al menos corticosteroides inhalados.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a sus componentes o a atropínicos. No se recomienda para iniciar tratamiento de episodios agudos de broncoespasmo. Glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia prostática, obstrucción vesical; evitar el contacto del polvo con la mucosa ocular. Puede presentarse reacciones de hipersensibilidad inmediata. En compromiso renal moderado o severo (depuración de creatinina  $< \text{ó} = 50$  ml/min) monitorizar de cerca. Los medicamentos inhalados pueden ocasionar broncoespasmo inducido por inhalación. No usar más de una vez por día.

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

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto versión 20150702 del 02 de Julio de 2015

- Información para precribir versión 0269-07 del 02 de Julio de 2015

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

#### Contraindicaciones

Spiriva® respimat® está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la atropina o sus derivados, p. Ej., ipratropio u oxitropio, o a cualquiera de los excipientes de este producto.

#### Advertencias y precauciones especiales

Spiriva® respimat®, por ser un broncodilatador de mantenimiento de una toma diaria, no debe ser usado para el tratamiento inicial de los episodios agudos de broncoespasmo ni para el alivio de los síntomas agudos. En el caso de un ataque agudo, debe usarse un agonista-beta-2 de acción rápida.

Spiriva® respimat® no debe usarse como tratamiento de primera elección para el asma. Debe indicarse a los pacientes asmáticos que deben continuar tomando su tratamiento antiinflamatorio, es decir, corticoesteroides inhalados, sin ningún cambio en la dosis luego de la introducción de spiriva® respimat®, incluso aunque sus síntomas mejoren.

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad inmediata luego de la administración de spiriva® respimat®, solución inhalable.

Al igual que otros fármacos anticolinérgicos, spiriva® respimat® se debe usar con precaución en los pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga.

Los medicamentos inhalables pueden causar broncoespasmo inducido por la inhalación.

Como sucede con todos los fármacos cuya vía de excreción es predominantemente renal, se deberá efectuar un estrecho control del uso de spiriva® en los pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (depuración de creatinina de  $\leq 50$  ml/min).

Se deberá indicar a los pacientes la forma correcta de administrar spiriva® respimat®. Debe tenerse la precaución de evitar que la solución o la vaporización entre en contacto con los ojos. La presencia de dolor o molestia ocular, visión borrosa, halos visuales o imágenes coloreadas en asociación con enrojecimiento ocular por congestión de la conjuntiva y edema de córnea pueden ser signos de glaucoma de ángulo estrecho agudo. Si se presentara alguna combinación de estos síntomas, se deberá consultar de inmediato a un especialista.

Los colirios mióticos no son considerados un tratamiento efectivo.

Spiriva® respimat® no debe usarse con una frecuencia mayor a una vez al día  
Los cartuchos de spiriva® se deben usar únicamente con el inhalador respimat®

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Inserto versión 20150702 del 02 de Julio de 2015**
- **Información para prescribir versión 0269-07 del 02 de Julio de 2015**

**Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:**

#### **Contraindicaciones**

**Spiriva® respimat® está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la atropina o sus derivados, p. Ej., ipratropio u oxitropio, o a cualquiera de los excipientes de este producto.**

#### **Advertencias y precauciones especiales**

**Spiriva® respimat®, por ser un broncodilatador de mantenimiento de una toma diaria, no debe ser usado para el tratamiento inicial de los episodios agudos de broncoespasmo ni para el alivio de los síntomas agudos. En el caso de un ataque agudo, debe usarse un agonista-beta-2 de acción rápida.**

**Spiriva® respimat® no debe usarse como tratamiento de primera elección para el asma. Debe indicarse a los pacientes asmáticos que deben continuar tomando su tratamiento antiinflamatorio, es decir, corticoesteroides inhalados, sin ningún cambio en la dosis luego de la introducción de spiriva® respimat®, incluso aunque sus síntomas mejoren.**

**Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad inmediata luego de la administración de spiriva® respimat®, solución inhalable.**

**Al igual que otros fármacos anticolinérgicos, spiriva® respimat® se debe usar con precaución en los pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga.**

**Los medicamentos inhalables pueden causar broncoespasmo inducido por la inhalación.**

**Como sucede con todos los fármacos cuya vía de excreción es predominantemente renal, se deberá efectuar un estrecho control del uso de spiriva® en los pacientes**

con insuficiencia renal moderada a severa (depuración de creatinina de  $\leq 50$  ml/min).

Se deberá indicar a los pacientes la forma correcta de administrar spiriva® respimat®. Debe tenerse la precaución de evitar que la solución o la vaporización entre en contacto con los ojos. La presencia de dolor o molestia ocular, visión borrosa, halos visuales o imágenes coloreadas en asociación con enrojecimiento ocular por congestión de la conjuntiva y edema de córnea pueden ser signos de glaucoma de ángulo estrecho agudo. Si se presentara alguna combinación de estos síntomas, se deberá consultar de inmediato a un especialista.

Los colirios mióticos no son considerados un tratamiento efectivo.

Spiriva® respimat® no debe usarse con una frecuencia mayor a una vez al día  
Los cartuchos de spiriva® se deben usar únicamente con el inhalador respimat®

### 3.4.31. GILENYA® 0.5 mg CAPSULA DURA

Expediente : 20032912  
Radicado : 2016130976  
Fecha : 16/09/2016  
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada capsula dura contiene 0.5 mg de Fingolimob

Forma farmacéutica: Capsula dura

Indicaciones: Gilenya® está indicado como alternativo del manejo de la esclerosis múltiple recidivante remitente.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a los excipientes.

Advertencias y precauciones:

Historia reciente de infarto de miocardio (dentro de los 6 meses), angina inestable, accidente cerebro vascular, falla cardiaca descompensada (clase iii / iv), bloqueo aurículo - ventricular, prolongación del intervalo qt, uso concomitante con antiarrítmicos clases ia y iii. Monitorización estrecha del paciente especialmente luego de la primera dosis o en pacientes que han interrumpido el tratamiento.

Se debe efectuar un ecg en todos los pacientes antes de la primera dosis y al final del período de observación de 6 horas posterior a la administración de la primera dosis. Se debe controlar la frecuencia cardíaca y la tensión arterial cada hora durante el período de observación de 6 horas. Idénticas recomendaciones valen si la terapia se interrumpe uno o más días durante las primeras 2 semanas de tratamiento, o más de 7 días durante la tercera o la cuarta semana de tratamiento, o más de 2 semanas después del primer mes de tratamiento. Si se manifiestan síntomas relacionados con la bradiarritmia después de la administración, o en caso de bloqueo auriculoventricular de segundo grado o mayor, o si la frecuencia cardíaca 6 horas después de administrar la dosis es el valor mínimo posterior a la administración o inferior a 45 latidos por minuto, se debe mantener al paciente en observación hasta que los síntomas o signos se resuelvan y, si fuera necesario, se debe instaurar un tratamiento adecuado. Si el ecg de las 6 horas revela un intervalo qtc =500 ms, habrá que monitorizar al paciente durante la noche hasta el día siguiente. Si un paciente necesita una intervención farmacológica durante el período de observación posterior a la administración de la primera dosis, se debe instituir una monitorización nocturna, y la estrategia de monitorización que se aplicó tras la administración de la primera dosis debe repetirse después de la segunda dosis de gilenya. Debido al riesgo de trastornos graves de la frecuencia cardíaca, gilenya no debe utilizarse en pacientes con bloqueo auriculoventricular de segundo grado o mayor, con síndrome de disfunción sinusal o con bloqueo sinoauricular. Gilenya tampoco debe utilizarse en pacientes con cardiopatía isquémica, antecedentes de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, antecedentes de paro cardíaco, enfermedad cerebrovascular, hipertensión no controlada o apnea del sueño severa no tratada, pues la bradicardia importante puede ser mal tolerada en estos pacientes.

Gilenya no debe utilizarse en pacientes con prolongación significativa del qt (qtc >470 ms [mujeres] o >450 ms [varones]), ni en pacientes con factores de riesgo importantes de prolongación del intervalo qt (p.ej., hipopotasemia, hipomagnesemia o prolongación congénita del qt). El uso de gilenya en pacientes con antecedentes de síncope recurrente o bradicardia sintomática debe basarse en un balance general de los beneficios y los riesgos. Si se tiene previsto el tratamiento en pacientes que presentan los factores de riesgo susodichos, se debe pedir asesoramiento a un cardiólogo antes de instaurarlo a fin de determinar cuál es la monitorización más adecuada (que debe durar toda la noche) para el inicio del tratamiento.

Por lo general, gilenya no debe iniciarse en pacientes que reciben tratamiento simultáneo con betabloqueantes, antagonistas del calcio capaces de reducir la frecuencia cardíaca u otras sustancias que pueden reducir dicha frecuencia (se dispone de escasa experiencia y la disminución puede asociarse a bradicardia severa y bloqueo auriculoventricular). Ante la posibilidad de administrar gilenya, se debe pedir asesoramiento a un cardiólogo sobre la alternativa de usar medicamentos que no disminuyan la frecuencia cardíaca o una monitorización adecuada para iniciar el tratamiento (la cual debe durar toda la noche).

La disminución de la frecuencia cardíaca comienza en la hora posterior a la administración de la primera dosis y alcanza su punto máximo en el curso de 6 horas el primer día de administración. La frecuencia cardíaca regresa a su valor inicial en el plazo de 1 mes de administración crónica.

Se requiere cautela a la hora de administrar gilenya con antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunodepresores (como los corticoesteroides). Las decisiones específicas sobre la posología y la duración del tratamiento con corticoesteroides deben basarse en el criterio clínico. Es posible administrar un tratamiento breve con corticoesteroides (de hasta 5 días) junto con gilenya.

Antes de comenzar el tratamiento, es necesario realizar una prueba de anticuerpos contra el virus de la varicela-zóster (vzv) en los pacientes sin antecedentes de varicela ni de vacunación contra dicho virus. Si la prueba da resultados negativos, se recomienda vacunar al paciente contra el vzv y postergar un mes el tratamiento con gilenya para permitir que la vacuna surta todo su efecto.

**Infección:** la cifra de linfocitos es baja durante la terapia con gilenya y hasta dos meses después de la finalización de ésta. Antes de iniciar el tratamiento con gilenya es necesario disponer de un hemograma completo (realizado durante los seis meses precedentes o tras la suspensión definitiva de la terapia anterior). En los pacientes afectados de una infección activa severa, el inicio del tratamiento con gilenya deberá posponerse hasta que el proceso infeccioso se haya resuelto. Se deben emplear estrategias diagnósticas y terapéuticas eficaces en los pacientes que presenten síntomas de infección durante la terapia y en los dos meses posteriores a la misma. En caso de infección grave, considérese la posibilidad de interrumpir el tratamiento y de volver a sopesar los riesgos y los beneficios antes de reanudarlo. Tras la comercialización de gilenya se han notificado casos aislados de meningitis criptocócica. Es preciso evaluar sin demora a todo paciente con signos y síntomas indicativos de esta infección, y si el diagnóstico de meningitis criptocócica se confirma, debe iniciarse el tratamiento.

**Edema macular:** los pacientes con antecedentes de uveítis y los pacientes con diabetes mellitus son más propensos a padecer edema macular. Se recomienda una exploración oftalmológica 3-4 meses después de iniciar el tratamiento con gilenya, y también antes del tratamiento y periódicamente durante el mismo en los pacientes propensos. Si aparece un edema macular, considérese la posibilidad de interrumpir el tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento con gilenya es necesario disponer de cifras recientes de las transaminasas y la bilirrubina (obtenidas durante los seis meses precedentes). Se recomienda realizar pruebas de la función hepática en los pacientes que durante el tratamiento manifiesten síntomas de disfunción hepática. Debe suspenderse el tratamiento si se confirma la presencia de una lesión hepática significativa.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (sepr): si se sospecha un sepr, se deberetirar el tratamiento con gilenya.

Debido a la semivida prolongada del natalizumab y de la teriflunomida, se debe tener precaución cuando se sustituya un tratamiento con natalizumab o con teriflunomida por gilenya. No se recomienda iniciar un tratamiento con gilenya después del alemtuzumab, a menos que el beneficio de la terapia con gilenya para el paciente individual justifique claramente los riesgos que este pudiese correr.

Embarazo: no se recomienda durante la gestación, a menos que los beneficios justifiquen los riesgos. Se recomienda que las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas utilicen métodos anticonceptivos adecuados.

Lactancia: no se recomienda durante la lactancia.

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

- Modificación de contraindicaciones, rpecauciones y advertencias.
- Inseto versión 2016-PSB/GLC-0827-s de 7 de julio de 2016
- Información para prescribir versión 2016-PSB/GLC-0827-s de 7 de julio de 2016
- Declaración sucinta versión 2016-PSB/GLC-0827-s de 7 de julio de 2016

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a los excipientes.

Advertencias y precauciones:

Historia reciente de infarto de miocardio (dentro de los 6 meses), angina inestable, accidente cerebro vascular, falla cardíaca descompensada (clase III / IV), bloqueo aurículo - ventricular, prolongación del intervalo qt, uso concomitante con antiarrítmicos clases ia y iii. Monitorización estrecha del paciente especialmente luego de la primera dosis o en pacientes que han interrumpido el tratamiento.

Se debe efectuar un ecg en todos los pacientes antes de la primera dosis y al final del período de observación de 6 horas posterior a la administración de la primera dosis. Se debe controlar la frecuencia cardíaca y la tensión arterial cada hora durante el período de observación de 6 horas. Idénticas recomendaciones valen si la terapia se interrumpe uno o más días durante las primeras 2 semanas de tratamiento, o más de 7 días durante la tercera o la cuarta semana de tratamiento, o más de 2 semanas después del primer mes de tratamiento. Si se manifiestan síntomas relacionados con la bradiarritmia después de la administración, o en caso de bloqueo auriculoventricular de segundo grado o mayor, o



si la frecuencia cardíaca 6 horas después de administrar la dosis es el valor mínimo posterior a la administración o inferior a 45 latidos por minuto, se debe mantener al paciente en observación hasta que los síntomas o signos se resuelvan y, si fuera necesario, se debe instaurar un tratamiento adecuado. Si el ecg de las 6 horas revela un intervalo qtc =500 ms, habrá que monitorizar al paciente durante la noche hasta el día siguiente. Si un paciente necesita una intervención farmacológica durante el período de observación posterior a la administración de la primera dosis, se debe instituir una monitorización nocturna, y la estrategia de monitorización que se aplicó tras la administración de la primera dosis debe repetirse después de la segunda dosis de gilenya. Debido al riesgo de trastornos graves de la frecuencia cardíaca, gilenya no debe utilizarse en pacientes con bloqueo auriculoventricular de segundo grado o mayor, con síndrome de disfunción sinusal o con bloqueo sinoauricular. Gilenya tampoco debe utilizarse en pacientes con cardiopatía isquémica, antecedentes de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, antecedentes de paro cardíaco, enfermedad cerebrovascular, hipertensión no controlada o apnea del sueño severa no tratada, pues la bradicardia importante puede ser mal tolerada en estos pacientes.

Gilenya no debe utilizarse en pacientes con prolongación significativa del qt (qtc >470 ms [mujeres] o >450 ms [varones]), ni en pacientes con factores de riesgo importantes de prolongación del intervalo qt (p.ej., hipopotasemia, hipomagnesemia o prolongación congénita del qt). El uso de gilenya en pacientes con antecedentes de síncope recurrente o bradicardia sintomática debe basarse en un balance general de los beneficios y los riesgos. Si se tiene previsto el tratamiento en pacientes que presentan los factores de riesgo susodichos, se debe pedir asesoramiento a un cardiólogo antes de instaurarlo a fin de determinar cuál es la monitorización más adecuada (que debe durar toda la noche) para el inicio del tratamiento.

Por lo general, gilenya no debe iniciarse en pacientes que reciben tratamiento simultáneo con betabloqueantes, antagonistas del calcio capaces de reducir la frecuencia cardíaca u otras sustancias que pueden reducir dicha frecuencia (se dispone de escasa experiencia y la disminución puede asociarse a bradicardia severa y bloqueo auriculoventricular). Ante la posibilidad de administrar gilenya, se debe pedir asesoramiento a un cardiólogo sobre la alternativa de usar medicamentos que no disminuyan la frecuencia cardíaca o una monitorización adecuada para iniciar el tratamiento (la cual debe durar toda la noche).

La disminución de la frecuencia cardíaca comienza en la hora posterior a la administración de la primera dosis y alcanza su punto máximo en el curso de 6 horas el primer día de administración. La frecuencia cardíaca regresa a su valor inicial en el plazo de 1 mes de administración crónica.

Se requiere cautela a la hora de administrar gilenya con antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunodepresores (como los corticoesteroides). Las decisiones

específicas sobre la posología y la duración del tratamiento con corticoesteroides deben basarse en el criterio clínico. Es posible administrar un tratamiento breve con corticoesteroides (de hasta 5 días) junto con gilenya.

Antes de comenzar el tratamiento, es necesario realizar una prueba de anticuerpos contra el virus de la varicela-zóster (vzv) en los pacientes sin antecedentes de varicela ni de vacunación contra dicho virus. Si la prueba da resultados negativos, se recomienda vacunar al paciente contra el vzv y postergar un mes el tratamiento con gilenya para permitir que la vacuna surta todo su efecto.

**Infección:** la cifra de linfocitos es baja durante la terapia con gilenya y hasta dos meses después de la finalización de ésta. Antes de iniciar el tratamiento con gilenya es necesario disponer de un hemograma completo (realizado durante los seis meses precedentes o tras la suspensión definitiva de la terapia anterior). En los pacientes afectados de una infección activa severa, el inicio del tratamiento con gilenya deberá posponerse hasta que el proceso infeccioso se haya resuelto. Se deben emplear estrategias diagnósticas y terapéuticas eficaces en los pacientes que presenten síntomas de infección durante la terapia y en los dos meses posteriores a la misma. En caso de infección grave, considérese la posibilidad de interrumpir el tratamiento y de volver a sopesar los riesgos y los beneficios antes de reanudarlo. Tras la comercialización de gilenya se han notificado casos aislados de meningitis criptocócica. Es preciso evaluar sin demora a todo paciente con signos y síntomas indicativos de esta infección, y si el diagnóstico de meningitis criptocócica se confirma, debe iniciarse el tratamiento.

**Edema macular:** los pacientes con antecedentes de uveítis y los pacientes con diabetes mellitus son más propensos a padecer edema macular. Se recomienda una exploración oftalmológica 3-4 meses después de iniciar el tratamiento con gilenya, y también antes del tratamiento y periódicamente durante el mismo en los pacientes propensos. Si aparece un edema macular, considérese la posibilidad de interrumpir el tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento con gilenya es necesario disponer de cifras recientes de las transaminasas y la bilirrubina (obtenidas durante los seis meses precedentes). Se recomienda realizar pruebas de la función hepática en los pacientes que durante el tratamiento manifiesten síntomas de disfunción hepática. Debe suspenderse el tratamiento si se confirma la presencia de una lesión hepática significativa.

**Síndrome de encefalopatía posterior reversible (sepr):** si se sospecha un sepr, se deberetirar el tratamiento con gilenya.

Debido a la semivida prolongada del natalizumab y de la teriflunomida, se debe tener precaución cuando se sustituya un tratamiento con natalizumab o con teriflunomida por gilenya. No se recomienda iniciar un tratamiento con gilenya después del alemtuzumab, a menos que el beneficio de la terapia con gilenya para el paciente individual justifique claramente los riesgos que este pudiese correr.

Embarazo: no se recomienda durante la gestación, a menos que los beneficios justifiquen los riesgos. Se recomienda que las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas utilicen métodos anticonceptivos adecuados.

Lactancia: no se recomienda durante la lactancia.

Ha habido casos de Imp tras 2 o 3 años de tratamiento aproximadamente, aunque se desconoce si existe una relación directa con la duración del tratamiento. Se han producido otros casos de Imp en pacientes que ya habían sido tratados previamente con natalizumab, que tiene una asociación conocida con la Imp.

Durante el uso comercial se han notificado casos de meningitis criptocócica tras 2 o 3 años de tratamiento aproximadamente, aunque se desconoce si tienen relación directa con la duración del tratamiento

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Inserto versión 2016-PSB/GLC-0827-s de 7 de julio de 2016**
- **Información para prescribir versión 2016-PSB/GLC-0827-s de 7 de julio de 2016**
- **Declaración sucinta versión 2016-PSB/GLC-0827-s de 7 de julio de 2016**

**Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:**

**Contraindicaciones:**

**Hipersensibilidad al principio activo o a los excipientes.**

**Advertencias y precauciones:**

**Historia reciente de infarto de miocardio (dentro de los 6 meses), angina inestable, accidente cerebro vascular, falla cardiaca descompensada (clase III / IV), bloqueo aurículo - ventricular, prolongación del intervalo qt, uso concomitante con antiarrítmicos clases Ia y III. Monitorización estrecha del paciente especialmente luego de la primera dosis o en pacientes que han interrumpido el tratamiento.**

**Se debe efectuar un ecg en todos los pacientes antes de la primera dosis y al final del período de observación de 6 horas posterior a la administración de la primera dosis. Se debe controlar la frecuencia cardíaca y la tensión arterial cada hora durante el período de observación de 6 horas. Idénticas recomendaciones valen si la terapia se interrumpe uno o más días durante las primeras 2 semanas de tratamiento, o más de 7 días durante la tercera o la cuarta semana de tratamiento, o más de 2 semanas después del primer mes de tratamiento. Si se manifiestan**

síntomas relacionados con la bradiarritmia después de la administración, o en caso de bloqueo auriculoventricular de segundo grado o mayor, o si la frecuencia cardíaca 6 horas después de administrar la dosis es el valor mínimo posterior a la administración o inferior a 45 latidos por minuto, se debe mantener al paciente en observación hasta que los síntomas o signos se resuelvan y, si fuera necesario, se debe instaurar un tratamiento adecuado. Si el ecg de las 6 horas revela un intervalo qtc =500 ms, habrá que monitorizar al paciente durante la noche hasta el día siguiente. Si un paciente necesita una intervención farmacológica durante el período de observación posterior a la administración de la primera dosis, se debe instituir una monitorización nocturna, y la estrategia de monitorización que se aplicó tras la administración de la primera dosis debe repetirse después de la segunda dosis de gilenya. Debido al riesgo de trastornos graves de la frecuencia cardíaca, gilenya no debe utilizarse en pacientes con bloqueo auriculoventricular de segundo grado o mayor, con síndrome de disfunción sinusal o con bloqueo sinoauricular. Gilenya tampoco debe utilizarse en pacientes con cardiopatía isquémica, antecedentes de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, antecedentes de paro cardíaco, enfermedad cerebrovascular, hipertensión no controlada o apnea del sueño severa no tratada, pues la bradicardia importante puede ser mal tolerada en estos pacientes.

Gilenya no debe utilizarse en pacientes con prolongación significativa del qt (qtc >470 ms [mujeres] o >450 ms [varones]), ni en pacientes con factores de riesgo importantes de prolongación del intervalo qt (p.ej., hipopotasemia, hipomagnesemia o prolongación congénita del qt). El uso de gilenya en pacientes con antecedentes de síncope recurrente o bradicardia sintomática debe basarse en un balance general de los beneficios y los riesgos. Si se tiene previsto el tratamiento en pacientes que presentan los factores de riesgo susodichos, se debe pedir asesoramiento a un cardiólogo antes de instaurarlo a fin de determinar cuál es la monitorización más adecuada (que debe durar toda la noche) para el inicio del tratamiento.

Por lo general, gilenya no debe iniciarse en pacientes que reciben tratamiento simultáneo con betabloqueantes, antagonistas del calcio capaces de reducir la frecuencia cardíaca u otras sustancias que pueden reducir dicha frecuencia (se dispone de escasa experiencia y la disminución puede asociarse a bradicardia severa y bloqueo auriculoventricular). Ante la posibilidad de administrar gilenya, se debe pedir asesoramiento a un cardiólogo sobre la alternativa de usar medicamentos que no disminuyan la frecuencia cardíaca o una monitorización adecuada para iniciar el tratamiento (la cual debe durar toda la noche).

La disminución de la frecuencia cardíaca comienza en la hora posterior a la administración de la primera dosis y alcanza su punto máximo en el curso de 6

horas el primer día de administración. La frecuencia cardíaca regresa a su valor inicial en el plazo de 1 mes de administración crónica.

Se requiere cautela a la hora de administrar gilenya con antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunodepresores (como los corticoesteroides). Las decisiones específicas sobre la posología y la duración del tratamiento con corticoesteroides deben basarse en el criterio clínico. Es posible administrar un tratamiento breve con corticoesteroides (de hasta 5 días) junto con gilenya.

Antes de comenzar el tratamiento, es necesario realizar una prueba de anticuerpos contra el virus de la varicela-zóster (vzv) en los pacientes sin antecedentes de varicela ni de vacunación contra dicho virus. Si la prueba da resultados negativos, se recomienda vacunar al paciente contra el vzv y postergar un mes el tratamiento con gilenya para permitir que la vacuna surta todo su efecto.

**Infección:** la cifra de linfocitos es baja durante la terapia con gilenya y hasta dos meses después de la finalización de ésta. Antes de iniciar el tratamiento con gilenya es necesario disponer de un hemograma completo (realizado durante los seis meses precedentes o tras la suspensión definitiva de la terapia anterior). En los pacientes afectados de una infección activa severa, el inicio del tratamiento con gilenya deberá posponerse hasta que el proceso infeccioso se haya resuelto. Se deben emplear estrategias diagnósticas y terapéuticas eficaces en los pacientes que presenten síntomas de infección durante la terapia y en los dos meses posteriores a la misma. En caso de infección grave, considérese la posibilidad de interrumpir el tratamiento y de volver a sopesar los riesgos y los beneficios antes de reanudarlo. Tras la comercialización de gilenya se han notificado casos aislados de meningitis criptocócica. Es preciso evaluar sin demora a todo paciente con signos y síntomas indicativos de esta infección, y si el diagnóstico de meningitis criptocócica se confirma, debe iniciarse el tratamiento.

**Edema macular:** los pacientes con antecedentes de uveítis y los pacientes con diabetes mellitus son más propensos a padecer edema macular. Se recomienda una exploración oftalmológica 3-4 meses después de iniciar el tratamiento con gilenya, y también antes del tratamiento y periódicamente durante el mismo en los pacientes propensos. Si aparece un edema macular, considérese la posibilidad de interrumpir el tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento con gilenya es necesario disponer de cifras recientes de las transaminasas y la bilirrubina (obtenidas durante los seis meses precedentes). Se recomienda realizar pruebas de la función hepática en los pacientes que durante el tratamiento manifiesten síntomas de disfunción hepática. Debe suspenderse el tratamiento si se confirma la presencia de una lesión hepática significativa.

**Síndrome de encefalopatía posterior reversible (sepr):** si se sospecha un sepr, se deberetirar el tratamiento con gilenya.

Debido a la semivida prolongada del natalizumab y de la teriflunomida, se debe tener precaución cuando se sustituya un tratamiento con natalizumab o con teriflunomida por gilenya. No se recomienda iniciar un tratamiento con gilenya después del alemtuzumab, a menos que el beneficio de la terapia con gilenya para el paciente individual justifique claramente los riesgos que este pudiese correr.

**Embarazo:** no se recomienda durante la gestación, a menos que los beneficios justifiquen los riesgos. Se recomienda que las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas utilicen métodos anticonceptivos adecuados.

**Lactancia:** no se recomienda durante la lactancia.

Ha habido casos de Imp tras 2 o 3 años de tratamiento aproximadamente, aunque se desconoce si existe una relación directa con la duración del tratamiento. Se han producido otros casos de Imp en pacientes que ya habían sido tratados previamente con natalizumab, que tiene una asociación conocida con la Imp. Durante el uso comercial se han notificado casos de meningitis criptocócica tras 2 o 3 años de tratamiento aproximadamente, aunque se desconoce si tienen relación directa con la duración del tratamiento

### 3.4.32. TRIZIVIR TABLETAS

Expediente : 19910152  
 Radicado : 2016117550  
 Fecha : 25/08/2016  
 Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene 300mg de Abacavir sulfato + 150mg de Lamivudina + 300mg de Zidovudina

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Se indica en la terapia antirretrovírica para tratar la infección ocasionada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad.

Contraindicaciones:

La formulación trizivir se contraindica en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida a trizivir o a cualquiera de sus componentes (abacavir, lamivudina o zidovudina), o a cualquiera de los excipientes de la formulación trizivir en tabletas.

Debido al ingrediente activo zidovudina, trizivir se contraindica en los pacientes con recuentos de neutrófilos anormalmente bajos ( $< 0.75 \times 10^9/l$ ), o niveles de hemoglobina anormalmente bajos ( $< 7.5 \text{ g/dl}$  ó  $4.65 \text{ mmol/l}$ )

Advertencias y precauciones:

Hipersensibilidad al abacavir

"abacavir está asociado con un riesgo de reacciones de hipersensibilidad (rhs) caracterizadas con fiebre y/o erupción cutánea con otros síntomas que indican una implicación de múltiples órganos. Las rhs pueden poner en riesgo la vida y en casos inusuales pueden ser mortales cuando no se tratan correctamente. El riesgo de que ocurra una rhs por abacavir aumenta significativamente en pacientes con resultados positivos en la prueba del alelo hla-b\*5701. No obstante, las rhs por abacavir se han reportado con menor frecuencia en pacientes que no poseen este alelo.

Se debería cumplir con lo siguiente:

- La evaluación del estado de hla-b\*5701 debería considerarse antes de iniciar el tratamiento con abacavir y también antes de reiniciar el tratamiento con abacavir en pacientes con estado hla-b\*5701 desconocido que toleraron el abacavir previamente.
- Trizivir no se recomienda para su uso en pacientes con el alelo hla-b\*5701 ni es pacientes con sospecha previa de rhs por abacavir mientras tomaban cualquier otro medicamento con abacavir (e.g. Ziagen, kivexa, triumeq) sin importar la condición de hla-b\*5701.
- Se le deberá recordar a cada paciente leer el panfleto para el paciente incluido en el empaque de trizivir. Se les debería recordar la importancia de tomar la tarjeta de alerta incluida en el empaque y conservarla en todo momento.
- En cualquier paciente tratado con trizivir, el diagnóstico clínico de sospecha de reacción de hipersensibilidad debe ser la base de la toma de decisiones clínicas.
- Trizivir debe detenerse sin retraso, incluso en la ausencia del alelo hla-b\*5701, si se sospecha de rhs. El retraso para detener el tratamiento con ziagen después del inicio de la hipersensibilidad podría resultar en una reacción de riesgo para la vida.
- Se les deberá indicar a los pacientes que han experimentado reacciones de hipersensibilidad, eliminar sus tabletas restantes de trizivir con el fin de evitar reiniciar el abacavir.
- Reiniciar productos que contienen abacavir después de rhs por abacavir puede resultar en un reinicio rápido de los síntomas en horas y podría incluir hipotensión de riesgo para la vida y muerte.

· Sin importar el estado de hla-b\*5701 del paciente, si se ha discontinuado el tratamiento con cualquier producto que contiene abacavir por cualquier razón y reiniciar el tratamiento con abacavir está en consideración, la razón para discontinuar debe establecerse. Si rhs no puede descartarse, trizivir o cualquier otro medicamento que contenga abacavir (e.g. Ziagen, kivexa, triumeq) no debe reiniciarse.

Si se descarta una reacción de hipersensibilidad, los pacientes pueden reiniciar el trizivir. Pocas veces, los pacientes que detuvieron el tratamiento con abacavir por otras razones además de los síntomas de rhs también experimentaron reacciones que ponen en peligro su vida a horas de reiniciar el tratamiento con abacavir (ver la sección 4.8 descripción de reacciones adversas seleccionadas). Los pacientes deben estar conscientes de que rhs puede ocurrir al reiniciar trizivir o cualquier otro medicamento que contenga abacavir (e.g. Ziagen, kivexa, triumeq) y que reiniciar el trizivir o cualquier otro medicamento que contenga abacavir (e.g. Ziagen, kivexa, triumeq) debería asumirse sólo si puede accederse rápidamente a la atención médica.

#### Descripción clínica del rhs por abacavir:

Las rhs por abacavir se han caracterizado bien por medio de estudios clínicos y durante el seguimiento posterior a la comercialización. Los síntomas suelen aparecer durante las primeras seis semanas (tiempo medio de inicio 11 días) del inicio del tratamiento con abacavir, aunque estas reacciones pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento.

Casi todas las rhs por abacavir incluyen fiebre o exantema, o ambas cosas, como parte del síndrome.

Otros signos y síntomas que se han observado como parte de las rhs por abacavir incluyen síntomas respiratorios y gastrointestinales, que podrían llevar a un diagnóstico equivocado de rhs como enfermedad respiratoria (neumonía, bronquitis, faringitis) o gastroenteritis.

Los síntomas relacionados con rhs empeoran si se continúa con la terapia y pueden llegar a ser potencialmente mortales. Estos síntomas suelen resolverse al suspender la terapia con abacavir.

· Acidosis láctica/hepatomegalia severa con esteatosis

Se han comunicado casos de acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, con inclusión de casos mortales, al usar análogos de nucleósido antirretrovíricos, ya sea solos o en combinación, incluyendo abacavir, lamivudina y zidovudina. La mayoría de estos casos ha tenido lugar en mujeres.



Las manifestaciones clínicas que pueden indicar el desarrollo de acidosis láctica incluyen debilidad generalizada, anorexia y pérdida de peso súbita e inexplicable, así como síntomas gastrointestinales y síntomas respiratorios (disnea y taquipnea).

Se debe tener precaución al administrar trizivir, particularmente a los que se sabe exhiben factores de riesgo de padecer enfermedades hepáticas. Se debe suspender el tratamiento con trizivir en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieran la presencia de acidosis láctica con o sin hepatitis (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis, aún en ausencia de elevaciones muy notables en los niveles de aminotransferasas).

- **Redistribución de la grasa**

En algunos pacientes que reciben terapia antirretrovírica de combinación, se ha observado una redistribución / acumulación de grasa corporal, con inclusión de obesidad central, aumento de la grasa dorsocervical (joroba de búfalo), desgaste periférico, desgaste facial, crecimiento mamario, niveles elevados de lípidos séricos y glucosa sanguínea, ya sea por separado o conjuntamente.

Aunque se ha asociado a todos los miembros de las clases de medicamentos inhibidores de proteasa (pi, por su sigla en inglés) e inhibidores nucleosídicos de la transcriptidasa inversa (nrti, por su sigla en inglés) con uno o más de estos efectos adversos específicos, ligados a un síndrome general conocido comúnmente como lipodistrofia, los datos disponibles indican que existen diferencias en cuanto al riesgo entre los miembros individuales de las respectivas clases terapéuticas.

Además, el síndrome de lipodistrofia tiene una etiología multifactorial; por ejemplo, con el estado de la enfermedad ocasionada por el vih, la edad avanzada y la duración del tratamiento antirretrovírico, donde todos desempeñan papeles importantes, posiblemente sinérgicos.

En la actualidad, se desconocen las consecuencias a largo plazo de estos efectos.

El examen clínico debe incluir una evaluación de los signos físicos de la redistribución de grasa. Se debe considerar la medición de los niveles de lípidos séricos y glucosa sanguínea. Los trastornos lipídicos deben tratarse según sea clínicamente adecuado.

- **Efectos adversos hematológicos**

Se puede esperar que los pacientes que reciben tratamiento con zidovudina presenten anemia, neutropenia y leucopenia (de ordinario secundaria a la neutropenia). Estos trastornos ocurren con mayor frecuencia cuando se administran dosis superiores de zidovudina (1200-1500 mg/día) y en pacientes que exhiben una reserva medular deficiente antes del tratamiento, particularmente aquellos con enfermedad por vih en

etapa avanzada. Por tanto, se deben vigilar cuidadosamente los parámetros hematológicos en los pacientes que reciben tratamiento con trizivir.

De ordinario, estos efectos hematológicos no se observan antes de transcurrir de cuatro a seis semanas de terapia. Por lo general, en aquellos pacientes que presentan enfermedad sintomática por VIH en etapa avanzada, es recomendable realizar análisis de sangre cuando menos cada 2 semanas, durante los primeros 3 meses de terapia, y cuando menos una vez al mes en lo sucesivo. En los pacientes que padecen enfermedad por VIH en etapa temprana, casi no se presentan efectos adversos hematológicos. Dependiendo del estado general del paciente, los análisis de sangre pueden realizarse con menor frecuencia, por ejemplo cada mes o cada tres meses.

Es posible que se requiera realizar un ajuste adicional en la dosificación de zidovudina, en caso de que se presente una mielodepresión o anemia severa durante el tratamiento con trizivir, o en aquellos pacientes con un deterioro medular preexistente, como por ejemplo, niveles de hemoglobina  $< 9$  g/dl (5.59 mmol/l) o recuentos de neutrófilos  $< 1.0 \times 10^9/l$  como no es posible realizar ajustes en la dosificación de trizivir, deberán emplearse preparaciones separadas de abacavir, zidovudina y lamivudina

- **Pancreatitis**

En raras ocasiones se han observado casos de pancreatitis en algunos pacientes tratados con abacavir, lamivudina y zidovudina. Sin embargo, no es claro si estos casos se debieron a los productos farmacéuticos o a la enfermedad por VIH ya existente. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con trizivir si surgen signos o síntomas clínicos, o anomalías de laboratorio, que sugieran la existencia de pancreatitis.

- **Pacientes coinfectados por el virus de hepatitis b**

Las pruebas clínicas, así como el uso comercial de la lamivudina, han mostrado que algunos pacientes que padecen enfermedad crónica ocasionada por el virus de hepatitis b (VHB) pueden experimentar indicios clínicos, o de laboratorio, de hepatitis recurrente a la suspensión de la terapia con lamivudina, lo cual podría tener consecuencias más severas en aquellos pacientes con enfermedad hepática descompensada. Si se suspende la administración de trizivir en los pacientes coinfectados con el virus de hepatitis b, debe considerarse una vigilancia periódica tanto de las pruebas de función hepática como de los marcadores de replicación del VHB.

- **Pacientes coinfectados por el virus de hepatitis c:**

Al administrar zidovudina como parte del régimen utilizado en el tratamiento del VIH, se han notificado casos de exacerbación de anemia ocasionada por la administración de ribavirina. Sin embargo, aún no se ha dilucidado el mecanismo exacto. Por tanto, no se recomienda administrar ribavirina y zidovudina de manera concomitante y, si esto ya se encuentra establecido, se debe contemplar un reemplazo de la zidovudina en un régimen terapéutico antirretrovírico de combinación (art por sus siglas en inglés)

ya establecido. Esto es particularmente importante en pacientes con antecedentes conocidos de anemia inducida por la administración de zidovudina.

- **Síndrome de reconstitución inmunológica**

En aquellos pacientes infectados por el VIH, que presentan una deficiencia inmunitaria de grado severo al momento de iniciar la terapia antirretrovírica (tar), puede ocurrir una reacción inflamatoria, o infecciones oportunistas asintomáticas o residuales, que ocasionen serios trastornos clínicos o un agravamiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se observan dentro de las primeras semanas o meses posteriores a la iniciación de la tar. Ejemplos importantes son la retinitis citomegalovírica, infecciones micobacterianas generalizadas o focales, o ambas, así como neumonía ocasionada por cepas de pneumocystis jiroveci (p. Carinii).

Se debe evaluar, sin demora alguna, cualquier síntoma inflamatorio que se presente y, cuando sea necesario, iniciar un tratamiento. Se ha reportado la presentación de enfermedades autoinmunes (tales como la enfermedad de graves, polimiositis y el síndrome de guillain-barre) durante las fases iniciales de la reconstitución inmunitaria, sin embargo, el tiempo de aparición es más variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces pueden ser de presentación atípica.

- **Infecciones oportunistas**

Los pacientes que reciben trizivir, o cualquier otra terapia antirretrovírica, aún pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección ocasionada por el VIH. Por tanto, todos los pacientes deben permanecer bajo observación clínica cercana de médicos experimentados en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con el VIH.

- **Transmisión de la infección**

Se debe advertir a los pacientes que no se ha probado que la terapia antirretrovírica actual, incluyendo trizivir, prevenga el riesgo de transmisión del VIH a otros sujetos a través del contacto sexual o por contaminación sanguínea. Se deben seguir tomando precauciones adecuadas.

- **Medicamentos concomitantes**

Se debe advertir a los pacientes que no deben emplear concomitantemente medicamentos autoadministrados.

- **Ajuste en la dosificación**

En los casos en que se requiera realizar ajustes en la dosificación, deberán administrarse preparaciones separadas de abacavir, lamivudina y zidovudina. En estos casos, los médicos deberán consultar la información individual sobre prescripción de estos medicamentos.

· **Infarto de miocardio**

En un estudio epidemiológico de carácter prospectivo y observacional, diseñado para investigar el índice de casos de infartos de miocardio en pacientes bajo terapia antirretroviral de combinación de fármacos, el uso de abacavir dentro de los seis meses previos estuvo correlacionado con un incremento en el riesgo de desarrollar infarto de miocardio. En un análisis global de estudios clínicos patrocinados por gsk, no se observó riesgo excedente alguno de desarrollar infarto de miocardio con el uso de abacavir. No existe un mecanismo biológico conocido que explique un incremento potencial. Todos los datos disponibles a partir de cohortes observacionales y estudios clínicos controlados no son concluyentes en lo que respecta a la relación entre el tratamiento con abacavir y el riesgo de desarrollar infarto de miocardio.

Como medida precautoria, se deberá contemplar el riesgo subyacente de cardiopatía coronaria al prescribir terapias antirretrovirales, incluyendo abacavir, y tomar las medidas necesarias para minimizar todos los factores de riesgo modificables (p.ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus y tabaquismo)

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

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto versión GDS24/IPI15 de fecha 05 de Mayo de 2016
- Información para prescribir versión GDS24/IPI15 de fecha 05 de Mayo de 2016
- Tarjeta de alerta basada en la GDS24/IPI15 de fecha 05 de Mayo de 2016

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad al abacavir (véase también Efectos Adversos)

Abacavir está asociado con un riesgo de reacciones de hipersensibilidad (RHS) caracterizadas con fiebre y/o erupción cutánea con otros síntomas que indican una implicación de múltiples órganos. Las RHS pueden poner en riesgo la vida y en casos inusuales pueden ser mortales cuando no se tratan correctamente. El riesgo de que ocurra una RHS por abacavir aumenta significativamente en pacientes con resultados positivos en la prueba del alelo HLA-B\*5701. No obstante, las RHS por abacavir se han reportado con menor frecuencia en pacientes que no poseen este alelo.

Se debería cumplir con lo siguiente:

- La evaluación del estado de HLA-B\*5701 debería considerarse antes de iniciar el tratamiento con abacavir y también antes de reiniciar el tratamiento con abacavir en pacientes con estado HLA-B\*5701 desconocido que toleraron el abacavir previamente.

- TRIZIVIR no se recomienda para su uso en pacientes con el alelo HLA-B\*5701 ni es pacientes con sospecha previa de RHS por abacavir mientras tomaban cualquier otro medicamento con abacavir (e.g. ZIAGEN , KIVEXA, TRIUMEQ) sin importar la condición de HLA-B\*5701.
- Se le deberá recordar a cada paciente leer el panfleto para el paciente incluido en el empaque de TRIZIVIR. Se les debería recordar la importancia de tomar la Tarjeta de alerta incluida en el empaque y conservarla en todo momento.
- En cualquier paciente tratado con TRIZIVIR, el diagnóstico clínico de sospecha de reacción de hipersensibilidad debe ser la base de la toma de decisiones clínicas.
- TRIZIVIR debe detenerse sin retraso, incluso en la ausencia del alelo HLA-B\*5701, si se sospecha de RHS. El retraso para detener el tratamiento con ZIAGEN después del inicio de la hipersensibilidad podría resultar en una reacción de riesgo para la vida.
- Se les deberá indicar a los pacientes que han experimentado reacciones de hipersensibilidad, eliminar sus tabletas restantes de TRIZIVIR con el fin de evitar reiniciar el abacavir.
- Reiniciar productos que contienen abacavir después de RHS por abacavir puede resultar en un reinicio rápido de los síntomas en horas y podría incluir hipotensión de riesgo para la vida y muerte.
- Sin importar el estado de HLA-B\*5701 del paciente, si se ha descontinuado el tratamiento con cualquier producto que contiene abacavir por cualquier razón y reiniciar el tratamiento con abacavir está en consideración, la razón para descontinuar debe establecerse. Si RHS no puede descartarse, TRIZIVIR o cualquier otro medicamento que contenga abacavir (e.g. ZIAGEN , KIVEXA, TRIUMEQ) no debe reiniciarse.
- Si se descarta una reacción de hipersensibilidad, los pacientes pueden reiniciar el TRIZIVIR. Pocas veces, los pacientes que detuvieron el tratamiento con abacavir por otras razones además de los síntomas de RHS también experimentaron reacciones que ponen en peligro su vida a horas de reiniciar el tratamiento con abacavir (ver la Sección 4.8 Descripción de reacciones adversas seleccionadas). Los pacientes deben estar conscientes de que RHS puede ocurrir al reiniciar TRIZIVIR o cualquier otro medicamento que contenga abacavir (e.g. ZIAGEN, KIVEXA, TRIUMEQ) y que reiniciar el TRIZIVIR o cualquier otro medicamento que contenga abacavir (e.g. ZIAGEN ,KIVEXA, TRIUMEQ) debería asumirse sólo si puede accederse rápidamente a la atención médica.

#### Descripción Clínica del RHS por abacavir:

Las RHS por abacavir se han caracterizado bien por medio de estudios clínicos y durante el seguimiento posterior a la comercialización. Los síntomas suelen aparecer durante las primeras seis semanas (tiempo medio de inicio 11 días) del inicio del tratamiento con abacavir, aunque estas reacciones pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento.

Casi todas las RHS por abacavir incluyen fiebre o exantema, o ambas cosas, como parte del síndrome.

Otros signos y síntomas que se han observado como parte de las RHS por abacavir incluyen síntomas respiratorios y gastrointestinales, que podrían llevar a un diagnóstico equivocado de RHS como enfermedad respiratoria (neumonía, bronquitis, faringitis) o gastroenteritis (ver Reacciones adversas, Descripción de reacciones adversas seleccionadas). Los síntomas relacionados con RHS empeoran si se continúa con la terapia y pueden llegar a ser potencialmente mortales. Estos síntomas suelen resolverse al suspender la terapia con abacavir.

- Acidosis láctica/hepatomegalia severa con esteatosis  
Se han comunicado casos de acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, con inclusión de casos mortales, al usar análogos de nucleósido antirretrovíricos, ya sea solos o en combinación, incluyendo abacavir, lamivudina y zidovudina. La mayoría de estos casos ha tenido lugar en mujeres.

Las manifestaciones clínicas que pueden indicar el desarrollo de acidosis láctica incluyen debilidad generalizada, anorexia y pérdida de peso súbita e inexplicable, así como síntomas gastrointestinales y síntomas respiratorios (disnea y taquipnea).

Se debe tener precaución al administrar TRIZIVIR, particularmente a los que se sabe exhiben factores de riesgo de padecer enfermedades hepáticas. Se debe suspender el tratamiento con TRIZIVIR en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieran la presencia de acidosis láctica con o sin hepatitis (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis, aún en ausencia de elevaciones muy notables en los niveles de aminotransferasas).

- Lipoatrofia  
El tratamiento con zidovudina se ha asociado con pérdida de grasa subcutánea. La incidencia y gravedad de la lipoatrofia están relacionadas con la exposición acumulativa. Esta pérdida de grasa es más evidente en la cara, extremidades y nalgas, y sólo puede ser parcialmente reversible y la mejoría puede tomar varios meses cambiando a un régimen libre de zidovudina. Los pacientes debe ser regularmente evaluados para signos de lipoatrofia durante la terapia con zidovudina y otros productos conteniendo zidovudina (Combivir y Retrovir), y si es factible se debería cambiar la terapia a un régimen alternativo si se sospecha el desarrollo de lipoatrofia.
- Lípidos séricos y glucosa en sangre  
Los niveles de lípidos séricos y glucosa en sangre pueden aumentar durante la terapia antirretroviral. El control de la enfermedad y los cambios en el estilo de vida también pueden ser factores contribuyentes. Se debe tener en consideración la

medición de los niveles de lípidos séricos y glucosa en sangre. Las alteraciones de lípidos deben ser manejadas apropiadamente de acuerdo a la clínica.

- Efectos adversos hematológicos

Se puede esperar que los pacientes que reciben tratamiento con zidovudina presenten anemia, neutropenia y leucopenia (de ordinario secundaria a la neutropenia). Estos trastornos ocurren con mayor frecuencia cuando se administran dosis superiores de zidovudina (1200-1500 mg/día) y en pacientes que exhiben una reserva medular deficiente antes del tratamiento, particularmente aquellos con enfermedad por VIH en etapa avanzada. Por tanto, se deben vigilar cuidadosamente los parámetros hematológicos (véase Contraindicaciones) en los pacientes que reciben tratamiento con TRIZIVIR.

De ordinario, estos efectos hematológicos no se observan antes de transcurrir de cuatro a seis semanas de terapia. Por lo general, en aquellos pacientes que presentan enfermedad sintomática por VIH en etapa avanzada, es recomendable realizar análisis de sangre cuando menos cada 2 semanas, durante los primeros 3 meses de terapia, y cuando menos una vez al mes en lo sucesivo. En los pacientes que padecen enfermedad por VIH en etapa temprana, casi no se presentan efectos adversos hematológicos. Dependiendo del estado general del paciente, los análisis de sangre pueden realizarse con menor frecuencia, por ejemplo cada mes o cada tres meses.

Es posible que se requiera realizar un ajuste adicional en la dosificación de zidovudina, en caso de que se presente una mielodepresión o anemia severa durante el tratamiento con TRIZIVIR, o en aquellos pacientes con un deterioro medular preexistente, como por ejemplo, niveles de hemoglobina < 9 g/dl (5.59 mmol/l) o recuentos de neutrófilos < 1.0 x 10<sup>9</sup>/l (véase Dosis y Administración). Como no es posible realizar ajustes en la dosificación de TRIZIVIR, deberán emplearse preparaciones separadas de abacavir, zidovudina y lamivudina

- Pancreatitis

En raras ocasiones se han observado casos de pancreatitis en algunos pacientes tratados con abacavir, lamivudina y zidovudina. Sin embargo, no es claro si estos casos se debieron a los productos farmacéuticos o a la enfermedad por VIH ya existente. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con TRIZIVIR si surgen signos o síntomas clínicos, o anomalías de laboratorio, que sugieran la existencia de pancreatitis.

- Pacientes coinfectados por el virus de hepatitis B

Las pruebas clínicas, así como el uso comercial de la lamivudina, han mostrado que algunos pacientes que padecen enfermedad crónica ocasionada por el virus de hepatitis B (VHB) pueden experimentar indicios clínicos, o de laboratorio, de hepatitis recurrente a la suspensión de la terapia con lamivudina, lo cual podría tener consecuencias más severas en aquellos pacientes con enfermedad hepática descompensada. Si se suspende la administración de TRIZIVIR en los pacientes coinfectados con el virus de hepatitis B, debe considerarse una vigilancia periódica tanto de las pruebas de función hepática como de los marcadores de replicación del VHB.

- **Pacientes coinfectados por el virus de Hepatitis C:**  
Al administrar zidovudina como parte del régimen utilizado en el tratamiento del VIH, se han notificado casos de exacerbación de anemia ocasionada por la administración de ribavirina. Sin embargo, aún no se ha dilucidado el mecanismo exacto. Por tanto, no se recomienda administrar ribavirina y zidovudina de manera concomitante y, si esto ya se encuentra establecido, se debe contemplar un reemplazo de la zidovudina en un régimen terapéutico antirretrovírico de combinación (ART por sus siglas en inglés) ya establecido. Esto es particularmente importante en pacientes con antecedentes conocidos de anemia inducida por la administración de zidovudina.
- **Síndrome de Reconstitución Inmunológica**  
En aquellos pacientes infectados por el VIH, que presentan una deficiencia inmunitaria de grado severo al momento de iniciar la terapia antirretrovírica (TAR), puede ocurrir una reacción inflamatoria, o infecciones oportunistas asintomáticas o residuales, que ocasionen serios trastornos clínicos o un agravamiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se observan dentro de las primeras semanas o meses posteriores a la iniciación de la TAR. Ejemplos importantes son la retinitis citomegalovírica, infecciones micobacterianas generalizadas o focales, o ambas, así como neumonía ocasionada por cepas de *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*). Se debe evaluar, sin demora alguna, cualquier síntoma inflamatorio que se presente y, cuando sea necesario, iniciar un tratamiento. Se ha reportado la presentación de enfermedades autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves, polimiositis y el síndrome de Guillain-Barre) durante las fases iniciales de la reconstitución inmunitaria, sin embargo, el tiempo de aparición es mas variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces pueden ser de presentación atípica.
- **Infecciones oportunistas**  
Los pacientes que reciben TRIZIVIR, o cualquier otra terapia antirretrovírica, aún pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección ocasionada por el VIH. Por tanto, todos los pacientes deben permanecer bajo observación clínica cercana de médicos experimentados en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con el VIH.
- **Transmisión de la infección**  
Se debe advertir a los pacientes que no se ha probado que la terapia antirretrovírica actual, incluyendo TRIZIVIR, prevenga el riesgo de transmisión del VIH a otros sujetos a través del contacto sexual o por contaminación sanguínea. Se deben seguir tomando precauciones adecuadas.
- **Medicamentos concomitantes**  
Se debe advertir a los pacientes que no deben emplear concomitantemente medicamentos autoadministrados (véase Interacciones).
- **Ajuste en la dosificación**  
En los casos en que se requiera realizar ajustes en la dosificación, deberán administrarse preparaciones separadas de abacavir, lamivudina y zidovudina. En estos casos, los médicos deberán consultar la información individual sobre prescripción de estos medicamentos.



- **Infarto de Miocardio**

En un estudio epidemiológico de carácter prospectivo y observacional, diseñado para investigar el índice de casos de infartos de miocardio en pacientes bajo terapia antirretroviral de combinación de fármacos, el uso de abacavir dentro de los seis meses previos estuvo correlacionado con un incremento en el riesgo de desarrollar infarto de miocardio. En un análisis global de estudios clínicos patrocinados por GSK, no se observó riesgo excedente alguno de desarrollar infarto de miocardio con el uso de abacavir. No existe un mecanismo biológico conocido que explique un incremento potencial. Todos los datos disponibles a partir de cohortes observacionales y estudios clínicos controlados no son concluyentes en lo que respecta a la relación entre el tratamiento con abacavir y el riesgo de desarrollar infarto de miocardio.

Como medida precautoria, se deberá contemplar el riesgo subyacente de cardiopatía coronaria al prescribir terapias antirretrovirales, incluyendo abacavir, y tomar las medidas necesarias para minimizar todos los factores de riesgo modificables (p.ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus y tabaquismo).

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Inserto versión GDS24/IP15 de fecha 05 de Mayo de 2016**
- **Información para prescribir versión GDS24/IP15 de fecha 05 de Mayo de 2016**
- **Tarjeta de alerta basada en la GDS24/IP15 de fecha 05 de Mayo de 2016**

**Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:**

**Hipersensibilidad al abacavir**

Abacavir está asociado con un riesgo de reacciones de hipersensibilidad (RHS) caracterizadas con fiebre y/o erupción cutánea con otros síntomas que indican una implicación de múltiples órganos. Las RHS pueden poner en riesgo la vida y en casos inusuales pueden ser mortales cuando no se tratan correctamente. El riesgo de que ocurra una RHS por abacavir aumenta significativamente en pacientes con resultados positivos en la prueba del alelo HLA-B\*5701. No obstante, las RHS por abacavir se han reportado con menor frecuencia en pacientes que no poseen este alelo.

**Se debería cumplir con lo siguiente:**

- **La evaluación del estado de HLA-B\*5701 debería considerarse antes de iniciar el tratamiento con abacavir y también antes de reiniciar el tratamiento con abacavir en pacientes con estado HLA-B\*5701 desconocido que toleraron el abacavir previamente.**

- Trizivir no se recomienda para su uso en pacientes con el alelo HLA-B\*5701 ni es pacientes con sospecha previa de RHS por abacavir mientras tomaban cualquier otro medicamento con abacavir (e.g. Ziagen, Kivexa, Triumeq) sin importar la condición de HLA-B\*5701.
- Se le deberá recordar a cada paciente leer el panfleto para el paciente incluido en el empaque de Trizivir. Se les debería recordar la importancia de tomar la Tarjeta de alerta incluida en el empaque y conservarla en todo momento.
- En cualquier paciente tratado con Trizivir, el diagnóstico clínico de sospecha de reacción de hipersensibilidad debe ser la base de la toma de decisiones clínicas.
- Trizivir debe detenerse sin retraso, incluso en la ausencia del alelo HLA-B\*5701, si se sospecha de RHS. El retraso para detener el tratamiento con ZIAGEN después del inicio de la hipersensibilidad podría resultar en una reacción de riesgo para la vida.
- Se les deberá indicar a los pacientes que han experimentado reacciones de hipersensibilidad, eliminar sus tabletas restantes de Trizivir con el fin de evitar reiniciar el abacavir.
- Reiniciar productos que contienen abacavir después de RHS por abacavir puede resultar en un reinicio rápido de los síntomas en horas y podría incluir hipotensión de riesgo para la vida y muerte.
- Sin importar el estado de HLA-B\*5701 del paciente, si se ha discontinuado el tratamiento con cualquier producto que contiene abacavir por cualquier razón y reiniciar el tratamiento con abacavir está en consideración, la razón para discontinuar debe establecerse. Si RHS no puede descartarse, Trizivir o cualquier otro medicamento que contenga abacavir (e.g. ziagen, kivexa, triumeq) no debe reiniciarse.
- Si se descarta una reacción de hipersensibilidad, los pacientes pueden reiniciar el Trizivir. Pocas veces, los pacientes que detuvieron el tratamiento con abacavir por otras razones además de los síntomas de RHS también experimentaron reacciones que ponen en peligro su vida a horas de reiniciar el tratamiento con abacavir. Los pacientes deben estar conscientes de que RHS puede ocurrir al reiniciar Trizivir o cualquier otro medicamento que contenga abacavir (e.g. ziagen, kivexa, triumeq) y que reiniciar el Trizivir o cualquier otro medicamento que contenga abacavir (e.g. Ziagen, Kivexa, Triumeq) debería asumirse sólo si puede accederse rápidamente a la atención médica.

#### Descripción Clínica del RHS por abacavir:

Las RHS por abacavir se han caracterizado bien por medio de estudios clínicos y durante el seguimiento posterior a la comercialización. Los síntomas suelen aparecer durante las primeras seis semanas (tiempo medio de inicio 11 días) del inicio del tratamiento con abacavir, aunque estas reacciones pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento.

Casi todas las RHS por abacavir incluyen fiebre o exantema, o ambas cosas, como parte del síndrome.

Otros signos y síntomas que se han observado como parte de las RHS por abacavir incluyen síntomas respiratorios y gastrointestinales, que podrían llevar a un diagnóstico equivocado de RHS como enfermedad respiratoria (neumonía, bronquitis, faringitis) o gastroenteritis (ver Reacciones adversas, Descripción de reacciones adversas seleccionadas). Los síntomas relacionados con RHS empeoran si se continúa con la terapia y pueden llegar a ser potencialmente mortales. Estos síntomas suelen resolverse al suspender la terapia con abacavir.

- **Acidosis láctica/hepatomegalia severa con esteatosis**  
Se han comunicado casos de acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, con inclusión de casos mortales, al usar análogos de nucleósido antirretrovíricos, ya sea solos o en combinación, incluyendo abacavir, lamivudina y zidovudina. La mayoría de estos casos ha tenido lugar en mujeres.

Las manifestaciones clínicas que pueden indicar el desarrollo de acidosis láctica incluyen debilidad generalizada, anorexia y pérdida de peso súbita e inexplicable, así como síntomas gastrointestinales y síntomas respiratorios (disnea y taquipnea).

Se debe tener precaución al administrar Trizivir, particularmente a los que se sabe exhiben factores de riesgo de padecer enfermedades hepáticas. Se debe suspender el tratamiento con Trizivir en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieran la presencia de acidosis láctica con o sin hepatitis (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis, aún en ausencia de elevaciones muy notables en los niveles de aminotransferasas).

- **Lipoatrofia**  
El tratamiento con zidovudina se ha asociado con pérdida de grasa subcutánea. La incidencia y gravedad de la lipoatrofia están relacionadas con la exposición acumulativa. Esta pérdida de grasa es más evidente en la cara, extremidades y nalgas, y sólo puede ser parcialmente reversible y la mejoría puede tomar varios meses cambiando a un régimen libre de zidovudina. Los pacientes debe ser regularmente evaluados para signos de lipoatrofia durante la terapia con zidovudina y otros productos conteniendo zidovudina (Combivir y Retrovir), y si es factible se debería cambiar la terapia a un régimen alternativo si se sospecha el desarrollo de lipoatrofia.

- **Lípidos séricos y glucosa en sangre**  
Los niveles de lípidos séricos y glucosa en sangre pueden aumentar durante la terapia antirretroviral. El control de la enfermedad y los cambios en el estilo de vida también pueden ser factores contribuyentes. Se debe tener en consideración la medición de los niveles de lípidos séricos y glucosa en sangre. Las alteraciones de lípidos deben ser manejadas apropiadamente de acuerdo a la clínica.

- **Efectos adversos hematológicos**  
Se puede esperar que los pacientes que reciben tratamiento con zidovudina presenten anemia, neutropenia y leucopenia (de ordinario secundaria a la neutropenia). Estos trastornos ocurren con mayor frecuencia cuando se administran dosis superiores de zidovudina (1200-1500 mg/día) y en pacientes que exhiben una reserva medular deficiente antes del tratamiento, particularmente aquellos con enfermedad por VIH en etapa avanzada. Por tanto, se deben vigilar cuidadosamente los parámetros hematológicos en los pacientes que reciben tratamiento con Trizivir.

De ordinario, estos efectos hematológicos no se observan antes de transcurrir de cuatro a seis semanas de terapia. Por lo general, en aquellos pacientes que presentan enfermedad sintomática por VIH en etapa avanzada, es recomendable realizar análisis de sangre cuando menos cada 2 semanas, durante los primeros 3 meses de terapia, y cuando menos una vez al mes en lo sucesivo. En los pacientes que padecen enfermedad por VIH en etapa temprana, casi no se presentan efectos adversos hematológicos. Dependiendo del estado general del paciente, los análisis de sangre pueden realizarse con menor frecuencia, por ejemplo cada mes o cada tres meses.

Es posible que se requiera realizar un ajuste adicional en la dosificación de zidovudina, en caso de que se presente una mielodepresión o anemia severa durante el tratamiento con Trizivir, o en aquellos pacientes con un deterioro medular preexistente, como por ejemplo, niveles de hemoglobina < 9 g/dl (5.59 mmol/l) o recuentos de neutrófilos < 1.0 x 10<sup>9</sup>/l. Como no es posible realizar ajustes en la dosificación de Trizivir, deberán emplearse preparaciones separadas de abacavir, zidovudina y lamivudina

- **Pancreatitis**  
En raras ocasiones se han observado casos de pancreatitis en algunos pacientes tratados con abacavir, lamivudina y zidovudina. Sin embargo, no es claro si estos casos se debieron a los productos farmacéuticos o a la enfermedad por VIH ya existente. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Trizivir si surgen signos o síntomas clínicos, o anomalías de laboratorio, que sugieran la existencia de pancreatitis.
- **Pacientes coinfectados por el virus de hepatitis B**  
Las pruebas clínicas, así como el uso comercial de la lamivudina, han mostrado que algunos pacientes que padecen enfermedad crónica ocasionada por el virus

de hepatitis B (VHB) pueden experimentar indicios clínicos, o de laboratorio, de hepatitis recurrente a la suspensión de la terapia con lamivudina, lo cual podría tener consecuencias más severas en aquellos pacientes con enfermedad hepática descompensada. Si se suspende la administración de Trizivir en los pacientes coinfectados con el virus de hepatitis B, debe considerarse una vigilancia periódica tanto de las pruebas de función hepática como de los marcadores de replicación del VHB.

- **Pacientes coinfectados por el virus de Hepatitis C:**

Al administrar zidovudina como parte del régimen utilizado en el tratamiento del VIH, se han notificado casos de exacerbación de anemia ocasionada por la administración de ribavirina. Sin embargo, aún no se ha dilucidado el mecanismo exacto.

Por tanto, no se recomienda administrar ribavirina y zidovudina de manera concomitante y, si esto ya se encuentra establecido, se debe contemplar un reemplazo de la zidovudina en un régimen terapéutico antirretrovírico de combinación (ART por sus siglas en inglés) ya establecido. Esto es particularmente importante en pacientes con antecedentes conocidos de anemia inducida por la administración de zidovudina.

- **Síndrome de Reconstitución Inmunológica**

En aquellos pacientes infectados por el VIH, que presentan una deficiencia inmunitaria de grado severo al momento de iniciar la terapia antirretrovírica (TAR), puede ocurrir una reacción inflamatoria, o infecciones oportunistas asintomáticas o residuales, que ocasionen serios trastornos clínicos o un agravamiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se observan dentro de las primeras semanas o meses posteriores a la iniciación de la TAR. Ejemplos importantes son la retinitis citomegalovírica, infecciones micobacterianas generalizadas o focales, o ambas, así como neumonía ocasionada por cepas de *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*). Se debe evaluar, sin demora alguna, cualquier síntoma inflamatorio que se presente y, cuando sea necesario, iniciar un tratamiento. Se ha reportado la presentación de enfermedades autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves, polimiositis y el síndrome de Guillain-Barre) durante las fases iniciales de la reconstitución inmunitaria, sin embargo, el tiempo de aparición es mas variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces pueden ser de presentación atípica.

- **Infecciones oportunistas**

Los pacientes que reciben Trizivir, o cualquier otra terapia antirretrovírica, aún pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección ocasionada por el VIH. Por tanto, todos los pacientes deben permanecer bajo observación clínica cercana de médicos experimentados en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con el VIH.

- **Transmisión de la infección**

Se debe advertir a los pacientes que no se ha probado que la terapia antirretrovírica actual, incluyendo Trizivir, prevenga el riesgo de transmisión del VIH a otros

sujetos a través del contacto sexual o por contaminación sanguínea. Se deben seguir tomando precauciones adecuadas.

- **Medicamentos concomitantes**

Se debe advertir a los pacientes que no deben emplear concomitantemente medicamentos autoadministrados.

- **Ajuste en la dosificación**

En los casos en que se requiera realizar ajustes en la dosificación, deberán administrarse preparaciones separadas de abacavir, lamivudina y zidovudina. En estos casos, los médicos deberán consultar la información individual sobre prescripción de estos medicamentos.

- **Infarto de Miocardio**

En un estudio epidemiológico de carácter prospectivo y observacional, diseñado para investigar el índice de casos de infartos de miocardio en pacientes bajo terapia antirretroviral de combinación de fármacos, el uso de abacavir dentro de los seis meses previos estuvo correlacionado con un incremento en el riesgo de desarrollar infarto de miocardio. En un análisis global de estudios clínicos patrocinados por GSK, no se observó riesgo excedente alguno de desarrollar infarto de miocardio con el uso de abacavir. No existe un mecanismo biológico conocido que explique un incremento potencial. Todos los datos disponibles a partir de cohortes observacionales y estudios clínicos controlados no son concluyentes en lo que respecta a la relación entre el tratamiento con abacavir y el riesgo de desarrollar infarto de miocardio.

Como medida precautoria, se deberá contemplar el riesgo subyacente de cardiopatía coronaria al prescribir terapias antirretrovirales, incluyendo abacavir, y tomar las medidas necesarias para minimizar todos los factores de riesgo modificables (p.ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus y tabaquismo).

### 3.4.33. ATACAND® 8 mg ATACAND® 16 mg ATACAND® 32 mg

Expediente : 226041 / 226042 / 19961419  
Radicado : 2016081585 / 2016081586 / 2016081588  
Fecha : 17/06/2016  
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

#### Composición:

Cada tableta contiene 8 mg de candesartán cilexetilo.  
Cada tableta contiene 16 mg de candesartán cilexetilo.  
Cada tableta contiene 32 mg de candesartán cilexetilo.

Forma Farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión. Tratamiento de pacientes con insuficiencia cardiaca y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (fracción de expulsión del ventrículo izquierdo <40%), en complemento de inhibidores de la ECA o en caso de intolerancia a esta clase de medicamentos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a alguno de los componentes, embarazo, lactancia, no debe emplearse durante el embarazo, debido a los posibles efectos sobre el niño. En el caso en el que el tratamiento se considere esencial, la lactancia deberá Interrumpirse. Estenosis de la arteria renal, reducción del volumen intravascular, uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio.

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

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Información para prescribir Clave: 1-2016, fecha de preparación de la versión: Junio de 2016.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a alguno de los componentes, embarazo, lactancia, no debe emplearse durante el embarazo, debido a los posibles efectos sobre el niño. Insuficiencia hepática grave o colestasis. La combinación de Aliskireno con IECA o ARA II en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave o diabetes está contraindicada.

Advertencias:

En el caso en el que el tratamiento se considere esencial, la lactancia deberá interrumpirse. Estenosis de la arteria renal, reducción del volumen intravascular, uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio. No utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el SRA (IECA, ARA II o Aliskireno), excepto en aquellos casos que se considere imprescindible. En estos casos, el tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial.

Precauciones:

No se recomienda el uso de la terapia combinada de IECA con ARA II, en particular en pacientes con nefropatía diabética.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Información para prescribir Clave: 1-2016, fecha de preparación de la versión: Junio de 2016.**

**Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:**

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a alguno de los componentes, embarazo, lactancia, no debe emplearse durante el embarazo, debido a los posibles efectos sobre el niño. Insuficiencia hepática grave o colestasis. La combinación de Aliskireno con IECA o ARA II en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave o diabetes está contraindicada.

**Advertencias:**

En el caso en el que el tratamiento se considere esencial, la lactancia deberá interrumpirse. Estenosis de la arteria renal, reducción del volumen intravascular, uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio. No utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el SRA (IECA, ARA II o Aliskireno), excepto en aquellos casos que se considere imprescindible. En estos casos, el tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial.

**Precauciones:**

No se recomienda el uso de la terapia combinada de IECA con ARA II, en particular en pacientes con nefropatía diabética.

### 3.4.34. PRIMOVIST® SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20030187  
 Radicado : 2016101287  
 Fecha : 27/07/2016  
 Interesado : Bayer S.A.

Composición: Cada 1mL contiene 0.25 de GD-EOB-DTPA sal disodica

Forma farmacéutica: Solución Inyectable



Indicaciones: Medicamento de contraste para la obtención de imágenes de resonancia magnética del hígado ponderadas en t1. En la obtención dinámica y retardada de imágenes, primovist mejora la detección de lesiones (por ejemplo, número, tamaño, distribución segmentaria y visualización), y proporciona información adicional con respecto a la clasificación y la caracterización de lesiones hepáticas focales, mediante la cual se muestra la confianza diagnóstica.

Contraindicaciones: No use primovists: si es alérgico (hipersensible) al gadoxetato disódico o cualquiera de los otros componentes del primovist. Tenga especial cuidado con primovist: si ha tenido una reacción previa a los medios de contraste. Si padece o ha padecido alergias (p. Ej. Fiebre del heno, urticaria) o asma. Si tiene una enfermedad severa del corazón y los vasos sanguíneos. Si tiene un trastorno grave de la función del riñón o una insuficiencia aguda de los riñones.

O antes de que le administre primovist informe a su médico si cualquiera de ellas le afecta. Su médico decidirá si la prueba que se pretende realizar es posible o no.

Reacciones de tipo alérgico, que afectan al corazón, la respiración o la piel, pueden presentarse tras las administraciones de primovist. Son posibles reacciones severas. Pueden presentarse reacciones retardadas (después de horas o días). Ha habido informes de una reacción grave, que implica principalmente un endurecimiento de la piel y áreas corporales (fibrosis sistémica nefrogénica (NSF)), asociada a la utilización de algunos agentes de contraste que contienen gadolinio en pacientes con insuficiencia renal grave o aguda.

O antes de que se le administre primovist, su médico le hará, por tanto, una prueba sistémica de la función de sus riñones. Su médico decidirá si la prueba que se pretende realizar es posible o no.

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

- Modificación de contraindicaciones
- Inserto versión 08 del 09 de nov de 2015
- Información para prescribir Versión 08 del 09 de nov de 2015

Nuevas contraindicaciones: Ninguna

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que las contraindicaciones deben quedar “hipersensibilidad al principio activo o a alguno

de los excipientes”. Adicionalmente, debe ajustar el inserto y la información para prescribir a la anterior contraindicación.

### 3.6. INFORMES DE SEGURIDAD

#### 3.6.1. OLANZAPINA

Radicado : 16106277  
 Fecha : 07/10/2016  
 Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informe de seguridad referente al medicamento antipsicótico Olanzapina y su reacción cutánea grave poco frecuente, que puede progresar hasta afectar a otras partes del cuerpo; relacionada el 11 de Mayo de 2016 en la Food and Drug Administration (FDA).

Lo anterior teniendo en cuenta que la olanzapina es un antipsicótico atípico usado para tratar la esquizofrenia y el trastorno bipolar (episodios maníacos o mixtos). Para el trastorno bipolar, la olanzapina puede ser utilizado solo o en combinación con otros fármacos. La olanzapina puede controlar las alucinaciones, pensamiento desorganizado, manía del trastorno bipolar. Los efectos secundarios comunes de la olanzapina incluyen somnolencia, cansancio, aumento de peso, aumento del apetito, baja presión sanguínea, mareos, rigidez muscular, agitación, estreñimiento, sequedad de boca, y el temblor o temblores.

Por otra parte En Mayo de 2016 la Food and Drug Administration(FDA) advierte que el medicamento antipsicótico olanzapina puede causar una reacción cutánea poco frecuente pero grave que puede progresar hasta afectar a otras partes del cuerpo. Están añadiendo una nueva advertencia a las etiquetas de los medicamentos para todos los productos que contienen olanzapina que describe esta grave enfermedad conocida como reacción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

Una búsqueda en la base de datos del sistema de reporte de Eventos Adversos de la FDA (FAERS) identificó 23 casos de DRESS, reportado con olanzapina en todo el mundo desde 1996, cuando se aprobó el primer producto que contiene olanzapina. De los 23 casos que apoyan una asociación entre la olanzapina y el DRESS, un caso fue fatal. El tiempo medio de aparición informado en los 23 casos fue de 19 días después del inicio del tratamiento con olanzapina, y la duración media del tratamiento con olanzapina fue de 2 meses. El promedio de dichas dosis de olanzapina fue de 20 mg por día, pero DRESS se informó a dosis tan bajas como 5 mg por día.

Con respecto a un caso fatal que implica DRESS, la autopsia atribuyó la muerte a la insuficiencia cardíaca aguda relacionada con la olanzapina. Durante la hospitalización, el paciente tuvo un episodio inicial de DRESS, seguido de una recaída.

Los 22 casos no fatales, informaron resultados de unos casos graves y 18 de ellos requirieron hospitalización, uno informó la recurrencia de DRESS después del reinicio de tratamiento, nueve casos informaron que los síntomas se resolvieron por completo después de la interrupción de la olanzapina. Además, hubo seis casos que presentaron los resultados de las pruebas confirmatorias positivas que eran específicas para las reacciones de olanzapina. Las pruebas incluyeron pruebas de drogas de linfocitos por estimulación, prueba de parche, la prueba de la transformación de linfocitos y otras alergias. La reactividad cruzada puede ocurrir entre la olanzapina y otros medicamentos que se sabe causan DRESS debido a las similitudes estructurales.

DRESS es una reacción farmacológica con una tasa de mortalidad de hasta el 10%. La patogénesis del DRESS no es clara; sin embargo, se cree que es causada por una combinación de factores genéticos e inmunológicos, tales como defectos de desintoxicación en la vía de metabolismo de fármacos, lo que resulta en la formación de metabolitos tóxicos y una respuesta inmune. La reactivación de infecciones virales (virus herpes [HHV-6, HHV-7]) o el virus de Epstein-Barr (EBV) también pueden desempeñar un papel mediante la inducción o la amplificación de la reacción inmune.

Actualmente no existe un tratamiento específico para el DRESS. Las claves para la gestión de DRESS son el reconocimiento temprano del síndrome, la interrupción del agente causal tan pronto como sea posible, y la atención de apoyo. El tratamiento con corticosteroides sistémicos deben ser considerados en los casos con una amplia participación de órganos.

Por lo anterior el Grupo de Farmacovigilancia recomienda incluir como advertencias de los productos que contienen Olanzapina como principio activo en sus etiquetas e insertos, la siguiente información:

- El medicamento antipsicótico olanzapina puede causar una reacción cutánea poco frecuente pero grave que puede progresar hasta afectar a otras partes del cuerpo, conocida como reacción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).
- Los pacientes que toman productos que contienen olanzapina que desarrollan una fiebre con sarpullido y ganglios linfáticos hinchados o hinchazón de la cara, deben buscar atención médica de inmediato.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a Revisión de Oficio a todos los productos con principio activo Olanzapina, con el fin de ajustar su información farmacológica en lo siguiente:

**Advertencias y precauciones:**

- El medicamento antipsicótico olanzapina puede causar una reacción cutánea poco frecuente pero grave que puede progresar hasta afectar a otras partes del cuerpo, conocida como reacción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).
- Los pacientes que toman productos que contienen olanzapina que desarrollan una fiebre con sarpullido y ganglios linfáticos hinchados o hinchazón de la cara, deben buscar atención médica de inmediato.

**3.6.2. ISONIAZIDA**

Radicado : 16100937  
 Fecha : 22/09/2016  
 Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informe de seguridad referente al medicamento Isoniazida, con base en la alerta emitida por la Organización Panamericana de la Salud OPS, a través de la página Red CIMLAC sobre la actualización de contraindicaciones y advertencias de la Isoniazida.

Lo anterior en base a que en julio de 2016 la FDA a través del Centro para la Evaluación e Investigación de Fármacos (CDER) aprobó los cambios en el etiquetado de los medicamentos con este principio activo.

Adicionalmente se adicionó que el medicamento está contraindicado en pacientes con antecedentes de desarrollar reacciones de hipersensibilidad graves a otros medicamentos, incluyendo la hepatitis inducida por fármacos, así como la lesión hepática asociada, reacciones adversas graves a la isoniazida como fiebre, escalofríos, artritis y en la enfermedad hepática aguda de cualquier etiología.

De igual forma actualizó la información de reacciones adversas adicionando:

- Gastrointestinales: agregó pancreatitis.

- Hipersensibilidad: agregó necrólisis epidérmica tóxica y reacción por fármacos con síndrome de eosinofilia (DRESS).

Por lo anterior el Grupo de Farmacovigilancia recomienda incluir en los insertos, información para prescribir y etiquetas de los productos con principio activo isoniazida, que no cuenten con la siguiente información:

- **Contraindicaciones:** La Isoniazida está contraindicada en pacientes con antecedentes de desarrollar reacciones de hipersensibilidad graves a otros medicamentos, incluyendo la hepatitis inducida por fármacos, así como lesión hepática asociada, reacciones adversas graves a la isoniazida como fiebre, escalofríos, artritis y en la enfermedad hepática aguda de cualquier etiología.
- **Advertencias:** La Isoniazida puede producir reacciones adversas, tales como:
  - ✓ Gastrointestinales: Pancreatitis
  - ✓ Hipersensibilidad: Necrólisis epidérmica tóxica y reacción por fármacos con síndrome de eosinofilia (DRESS).
- Si se presenta alguna de estas reacciones adversas se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento con isoniazida.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a Revisión de Oficio a todos los productos con principio activo Isoniazida, con el fin de ajustar su información farmacológica en lo siguiente:

- **Contraindicaciones:** La Isoniazida está contraindicada en pacientes con antecedentes de desarrollar reacciones de hipersensibilidad graves a otros medicamentos, incluyendo la hepatitis inducida por fármacos, así como lesión hepática asociada, reacciones adversas graves a la isoniazida como fiebre, escalofríos, artritis y en la enfermedad hepática aguda de cualquier etiología.
- **Advertencias y precauciones:** La Isoniazida puede producir reacciones adversas, tales como:
  - ✓ **Gastrointestinales:** Pancreatitis
  - ✓ **Hipersensibilidad:** Necrólisis epidérmica tóxica y reacción por fármacos con síndrome de eosinofilia (DRESS).

**Si se presenta alguna de estas reacciones adversas se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento con isoniazida.**

### 3.6.3. WARFARINA

Radicado : 16100935  
 Fecha : 22/09/2016  
 Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informe de seguridad referente a los medicamentos que contienen como principio activo Warfarina frente al comunicado emitido por la (MHRA) Agencia Medicamentos y productos sanitarios del Reino Unido.

Lo anterior teniendo en cuenta que el 18 de Julio de 2016 la (MHRA) Agencia Medicamentos y productos sanitarios del Reino Unido, publica la información de seguridad referente a los medicamentos que contienen como principio activo Warfarina, debido a que existe una posibilidad razonable de que en raras ocasiones el uso de warfarina podría conducir a la calcifilaxis.

Calcifilaxis es una enfermedad muy poco frecuente pero grave que provoca la calcificación vascular y necrosis cutánea. La tasa de mortalidad es alta. También se conoce como arteriopatía calcificada urémica.

La condición se observa con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad renal terminal en diálisis, o en aquellos con factores de riesgo conocidos, tales como: hiperfosfatemia; hipercalcemia; o hipoalbuminemia.

Los casos de calcifilaxis se han reportado en pacientes que toman warfarina.

Calcifilaxis es poco conocida y la patogenia exacta es desconocida. La calcifilaxis y necrosis de la piel inducida por warfarina se puede presentar con hallazgos clínicos similares, pero puede diferenciarse por histopatología.

Por lo anterior el Grupo de Farmacovigilancia recomienda incluir en los insertos, información para prescribir y etiquetas de todos los productos con principio activo warfarina, la siguiente información:

- Advertencia: Si el paciente presenta cambios en la coloración de la piel (placas de color rojo y morado) de cualquier parte del cuerpo, dolor y ulceraciones en las zonas afectadas, debe consultar inmediatamente a su médico tratante.
- Advertencia: Si se diagnostica calcifilaxis se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento con warfarina

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a Revisión de Oficio a todos los productos con principio activo Warfarina, con el fin de ajustar su información farmacológica en lo siguiente:

**Advertencias y precauciones:**

- Si el paciente presenta cambios en la coloración de la piel (placas de color rojo y morado) de cualquier parte del cuerpo, dolor y ulceraciones en las zonas afectadas, debe consultar inmediatamente a su médico tratante.
- Si se diagnostica calcifilaxis se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento con warfarina

### 3.6.4. TALIDOMIDA

Radicado : 16106274/ 16056831  
 Fecha : 07/10/2016  
 Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ampliación de la información acerca de la necesidad de ajustar la dosis de Talidomida en pacientes diagnosticados con mieloma múltiple mayores de 75 años como respuesta a la solicitud realizada por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora mediante radicado 16096299.

Hasta hace poco melfalán y prednisona fueron el tratamiento estándar en pacientes de edad avanzada con mieloma múltiple. La adición de talidomida a esta combinación ha demostrado un beneficio de supervivencia para los pacientes de 65 a 75 años. Este es un estudio aleatorizado, controlado con placebo de fase III, que investigó la eficacia de melfalán y prednisona más talidomida en pacientes mayores de 75 años con mieloma recién diagnosticado.

Pacientes y métodos: entre abril de 2002 y diciembre de 2006, se inscribieron 232 pacientes con mieloma no tratados previamente, de 75 años o mayores, 229 fueron asignados aleatoriamente al tratamiento. Todos los pacientes recibieron melfalán (0,2 mg/kg/d) más prednisona (2 mg/kg/d) durante 12 ciclos (día 1-4) cada 6 semanas. Los pacientes fueron asignados al azar para recibir 100 mg/d de talidomida oral (n = 113) o placebo (n = 116), de forma continua durante 72 semanas. El criterio principal de valoración fue la supervivencia global.

Resultados: Después de una mediana de seguimiento de 47,5 meses, la supervivencia global fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron melfalán y prednisona más talidomida en comparación con aquellos que recibieron melfalán y prednisona más placebo (mediana de 44,0 vs 29,1 meses,  $p=0.028$ ). La supervivencia libre de progresión fue significativamente prolongada en el grupo de melfalán y prednisona más talidomida (mediana de 24,1 vs 18,5 meses,  $p=0,001$ ).

Dos eventos adversos fueron significativamente superiores en el grupo de melfalán y prednisona más talidomida: neuropatía periférica grado 2-4 (20 % vs 5 % presentado en el grupo de melfalán y prednisona más placebo;  $P < 0,001$ ) y neutropenia grado 3-4 (23 % vs 9%;  $p = 0,003$ ).

Conclusión: Este estudio confirma la superioridad de la combinación de melfalán y prednisona más talidomida sobre melfalán y prednisona para prolongar la supervivencia en pacientes muy ancianos con mieloma recién diagnosticado. La toxicidad fue aceptable.

Descripción del estudio:

La incidencia de mieloma múltiple aumenta considerablemente con la edad. Por lo menos la mitad de todos los pacientes con mieloma son mayores de 70 años y el 20 % son mayores de 80 años. En la última década, la supervivencia relativa de los pacientes menores de 60 años, ha aumentado como resultado de los avances realizados en el trasplante autólogo de células madre. Sin embargo, sólo se ha visto una moderada mejora en la supervivencia en pacientes que se encuentran entre los 60 a 69 años y no se ha observado mejoría en pacientes mayores. Hasta hace poco melfalán más prednisona (MP) seguía siendo la opción de tratamiento más ampliamente aceptada para pacientes no aptos para altas dosis de quimioterapia, dado que los pacientes de edad avanzada ( $\geq 75$  años) suelen ser sub-representadas en los ensayos clínicos, son necesarias pruebas adicionales en los pacientes ancianos con mieloma múltiple para delinear el mejor uso de agentes novedosos de quimioterapia como la talidomida, bortezomib y lenalidomida.

La talidomida demostró inicialmente tener actividad anti-mieloma en los casos de recaída o enfermedad refractaria. La terapia de primera línea con MP más talidomida en pacientes



de edad avanzada con mieloma ha demostrado tasas de respuesta y supervivencia libre de progresión de la enfermedad superiores. Recientemente, el Intergrupo Francófono del mieloma (IFM), desarrolló un estudio (99-06), que demostró una ventaja significativa en la supervivencia global para MP más talidomida en comparación con el MP solo.

En conjunto, estos estudios proporcionan una fuerte evidencia que indica que en la actualidad el uso de esta combinación debe ser un tratamiento de referencia para los pacientes con mieloma múltiple de edad avanzada (65-75 años) tratados previamente. Sin embargo, no se había demostrado un beneficio de supervivencia con MP más talidomida en pacientes mayores de 75 años. Por lo tanto se inició un estudio fase III, aleatorizado (IFM 01-01) para evaluar si el MP más la combinación de talidomida prolongan la supervivencia en pacientes de 75 años o mayores con mieloma múltiple no tratados anteriormente.

Los pacientes elegibles para su inclusión en este ensayo, fueron pacientes de al menos 75 años de edad, con mieloma múltiple en estadio II o III, según los criterios de Durie-Salmon. Los criterios de exclusión incluyeron neoplasias anteriores (excepto cáncer cutáneo basocelular o epiteloma cervical); amiloidosis primaria o asociada; insuficiencia renal con una concentración de creatinina en suero de 50 mg/L o más; patología cardíaca o hepática clínicamente significativa; neuropatía periférica clínicamente significativa; antecedentes de trombosis venosa durante los últimos 6 meses o infección por VIH, hepatitis B o C. El comité de ética institucional de Nancy (Centro Hospitalario Regional Universitario, Nancy, Francia) y los comités de ética de cada uno de los hospitales participantes en Bélgica aprobaron el protocolo. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito antes de entrar en el ensayo.

Este estudio multicéntrico, controlado con placebo, de fase III, se asignó al azar a los pacientes en una relación de 1:1 para recibir una dosis diaria de 100 mg a la hora de acostarse de talidomida o placebo de forma continua durante 72 semanas. Además, todos los pacientes recibieron 12 ciclos de 6 semanas de MP de la siguiente forma, melfalán a 0,2 mg/kg en los días 1 a 4; prednisona 2 mg/kg en los días 1 a 4. Se permitió una reducción de la dosis a 50 mg por día de talidomida o placebo a discreción del investigador en caso de intolerancia a la dosis de 100 mg por día, especialmente en caso de neuropatía periférica leve o moderada. No se permitieron reducciones de dosis adicionales. En el caso de neuropatía periférica sintomática (grado 3 o 4) confirmada por electromiograma la talidomida fue suspendida. En el caso de progresión de la enfermedad antes de las 72 semanas, el tratamiento experimental fue detenido.

El criterio de valoración principal de este estudio fue la supervivencia global, los puntos finales secundarios fueron la seguridad, las tasas de respuesta y la supervivencia libre de progresión. A la inclusión, se realizaron evaluaciones de laboratorio que incluyeron recuentos de sangre periférica, análisis de la química sanguínea e interpretación morfológica de aspirados de médula ósea. Por otra parte, un electromiograma fue

realizado a todos los participantes al inicio del estudio. Tras la inclusión, las visitas se programaron cada 6 semanas hasta la finalización del tratamiento o abandono del estudio. En cada visita, los problemas de seguridad relacionados con la talidomida (es decir, la neuropatía periférica, somnolencia, estreñimiento, náuseas / vómitos, depresión y edema) fueron monitoreados de cerca.

La respuesta se evaluó a los 3, 6, 12 y 18 meses. Después de finalizar el tratamiento o retiro del ensayo, el estado del paciente se evaluó cada 6 meses. La respuesta se evaluó de acuerdo con los ensayos IFM recientes, realizados en pacientes de edad avanzada, las respuestas clínicas documentaron la mejoría en el dolor óseo inicial, la corrección de la hipercalcemia y el aumento o no, en el tamaño o el número de lesiones óseas líticas. Una respuesta completa se determinó por la ausencia de la proteína monoclonal original en suero y orina por inmunofijación, menos de 5% de las células plasmáticas en un aspirado de médula ósea y la desaparición de plasmocitomas de tejidos blandos. Una muy buena respuesta parcial requería una disminución de más del 90% en proteína monoclonal en el suero y la orina. Una respuesta parcial requiere una reducción en el tamaño de plasmocitomas de tejidos blandos, una reducción de más del 50% en la concentración de proteína monoclonal en suero y una reducción de más del 75% en la excreción urinaria de cadena ligera de 24-horas. Después de la confirmación inicial de respuesta completa, muy bien parcial o parcial, no se requería la verificación posterior.

La enfermedad progresiva se definió con al menos uno de los siguientes criterios: un incremento superior al 25% en la concentración de proteína monoclonal en suero que constituye un aumento absoluto de más de 5g/L, un incremento superior al 50% en la excreción urinaria de cadena ligera de 24 horas, un incremento confirmado en el tamaño de las lesiones óseas o plasmocitomas de tejido blando existente, desarrollo de nuevas lesiones óseas o plasmocitomas de los tejidos blandos o el desarrollo de hipercalcemia no atribuible a otra causa diferente al mieloma múltiple.

Dos eventos adversos se incrementaron significativamente en el grupo MP más talidomida: neuropatía periférica y neutropenia. Se observó neuropatía periférica en 43 pacientes (39%) en el grupo MP más talidomida: grado 1 en 21 pacientes (19%), grado 2 en 20 pacientes (18%) y grado 3 en dos pacientes (2%). En el grupo de MP más placebo, se observó una neuropatía periférica en 24 pacientes (16% de grado 1, 3% de grado 2 y 2% de grado 3), no se informó neuropatía periférica de grado 4. Se observó neutropenia (grado 3 o 4) en 25 pacientes (22%) en el grupo MP más talidomida y en 10 pacientes (9%) en el grupo MP más placebo. La trombosis se produjo en siete pacientes (6%) en el grupo MP más talidomida y en cuatro pacientes (3%) en el grupo MP más placebo (no significativo). La ocurrencia de otros eventos adversos no fue estadísticamente significativa entre los dos grupos

En total, 48 pacientes del grupo de MP más talidomida y 15 pacientes del grupo placebo interrumpieron la terapia de MP más el fármaco del estudio debido a eventos adversos.

Los eventos adversos más frecuentes que llevaron a la interrupción del tratamiento en el grupo MP más talidomida fueron neuropatía periférica (12 pacientes) eventos neurológicos no periféricos (9 pacientes), trombosis venosa (7 pacientes) y la toxicidad hematológica (7 pacientes). Esta interrupción por toxicidad se produjo dentro de los primeros 3 meses de tratamiento en 9 pacientes, dentro de los 6 meses para 23 pacientes y en un plazo de 12 meses para 38 pacientes. La proporción de pacientes que requirieron una reducción de la dosis del tratamiento del estudio a 50 mg/d debido a eventos adversos fue mayor en el grupo MP más talidomida que en el grupo MP más placebo (20 vrs 3). La duración media del tratamiento con talidomida o placebo fue de 13,5 y 18 meses, respectivamente. El número de pacientes que retiraron el consentimiento fue similar en los dos grupos: ocho y nueve pacientes, respectivamente.

En este estudio aleatorizado de fase III, se encontró que la adición de talidomida mas MP extendió significativamente la supervivencia general y la supervivencia libre de progresión en comparación con MP solo para esta población de pacientes con mieloma múltiple no tratados anteriormente. También se observó que el régimen de MP más talidomida fue superior al régimen de MP en términos de aumentar las tasas de respuesta completa, incluyendo la respuesta clínica, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global. Por lo que sabemos, hasta ahora ningún otro estudio prospectivo aleatorizado se ha centrado en los pacientes mayores de 75 años.

Este estudio confirma plenamente el impresionante beneficio de supervivencia que se informó anteriormente en el ensayo IFM 99-06 dedicado a los pacientes más jóvenes (65-75 años). En nuestro ensayo, la superioridad de MP más talidomida no estaba relacionada con los malos resultados del brazo de MP más placebo, ya que la mediana de supervivencia en este último grupo fue de 29,1 meses, similar a lo obtenido en nuestros ensayos anteriores en pacientes entre 65 y 75 años de edad y superiores a los de otros estudios realizados en pacientes de edad muy avanzada ( $\geq 75$  años) con una tasa de supervivencia de 18 a 24 meses. La tasa de mortalidad temprana fue baja en ambos grupos en comparación con los datos históricos entre los pacientes de edad avanzada.

Aparte de los dos ensayos IFM, hasta la fecha se han reportado otros tres estudios que comparan MP (MP o más placebo) con MP más talidomida, uno del GIMEMA (Groupe Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto) y dos en un formato de resumen (uno del Grupo de Países Nórdicos de estudio de mieloma y uno de HOVON (the Dutch Belgian Cooperative Trial Group for Hematology Oncology). Estos tres estudios también han mostrado resultados superiores para la respuesta en la supervivencia libre de progresión con MP más talidomida en comparación con las tradicionales MP.

En el estudio italiano, la supervivencia global en el brazo MP más talidomida (mediana, 45,0 meses) no fue superior a la observada con MP, debido a la mejora aparente de la terapia de rescate en el brazo de MP (mediana, 47,6 meses). Los buenos resultados de

este último brazo también podrían estar relacionados con una breve inducción MP de 6 meses seguida de un rápido cruce con el tratamiento de la recaída que incorpora nuevos agentes. La falta de beneficio en la supervivencia observada en el grupo de MP más talidomida en el estudio nórdico ( la supervivencia media de 29 meses MP más talidomida vs 33 meses para MP solo) está probablemente relacionada con una mayor tasa de mortalidad tóxica en la fase inicial del tratamiento en los pacientes mayores de 75 años, en el estudio nórdico, las dosis de melfalán y de talidomida no se ajustaron a la edad (talidomida hasta 400 mg/d y melfalán 0,25 mg/kg/día frente a talidomida 100 mg/d y melfalán 0,2 mg /kg/día en nuestro ensayo). Esta característica probablemente contribuyó a las muertes tempranas más frecuentes en el grupo MP más talidomida. Los datos de supervivencia en el ensayo HOVON aún no son interpretables debido a los cortos seguimientos. Las dosis más altas de medicamentos no siempre son óptimos en los pacientes de edad avanzada.

A pesar de la población de edad avanzada en el ensayo actual, un número sustancial de pacientes recibió tratamiento posterior con nuevos agentes en el momento de la recaída, especialmente en el brazo de MP solo, en el que más del 80% de los pacientes recibieron al menos uno de los tres nuevos agentes disponibles actualmente. El tiempo de supervivencia después de la progresión fue similar en los dos grupos, lo que sugiere fuertemente que el tratamiento de primera línea es de gran importancia en esta población de pacientes de edad avanzada.

La toxicidad en el grupo de MP más talidomida era aceptable, con una duración media del tratamiento con talidomida de 1 año. Curiosamente, no se observó aumento de la tasa de eventos de trombosis, esto está posiblemente relacionado con el uso de tratamientos antitrombóticos para las comorbilidades en este grupo de edad. La neutropenia y la neuropatía periférica fueron más comunes. Sin embargo, la mayor incidencia de neutropenia no se tradujo en infecciones graves. No obstante la tasa de neutropenia de 23% fue menor que la incidencia del 48% que se encontró en el estudio IFM 99-06, probablemente debido a la dosis más altas de melfalán (0,25 mg / kg días 1 a 4) y de talidomida (200 a 400 mg / día) que se utilizó en este estudio. De acuerdo con los estudios IFM 99-06 y GIMEMA, la incidencia de neuropatía periférica en este ensayo fue mayor en los pacientes que recibieron talidomida, la mayoría de los casos reportó grado leve (grado 1 el 19% y de grado 2 el 18%), la neuropatía severa fue rara (de grado 3 el 2% y ningún caso grado 4). Otros eventos adversos comúnmente relacionados con la talidomida, tales como estreñimiento, somnolencia, edema y depresión, no aumentaron significativamente.

En conclusión, los resultados apoyan firmemente el uso de la talidomida en combinación con melfalán y prednisona en pacientes con mieloma múltiple de edad muy avanzada no tratados previamente. La dosis de 100 mg de talidomida es eficaz y se asocia con toxicidad aceptable. A pesar de que existen otras combinaciones prometedoras como MP más bortezomib, MP más lenalidomida o lenalidomida más una dosis baja de

dexametasona, MP más talidomida debe ser considerado en este momento como el tratamiento estándar en el mieloma recién diagnosticado en pacientes mayores de 75 años.

Adicionalmente, el grupo de farmacovigilancia mediante radicado 16056831 allegó la siguiente información:

La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informe de seguridad referente al comunicado emitido por la ANSM Agencia de Medicamentos de Francia y la MHRA Agencia de Medicamentos del Reino Unido acerca de la dosis de talidomida y el melfalan en el tratamiento de mieloma múltiple en pacientes mayores de 75 años.

Lo anterior teniendo en cuenta que la talidomida está aprobada en la Unión Europea en combinación con melfalán y prednisona para el tratamiento de primera línea de pacientes mayores de 65 años con mieloma múltiple no tratado o quienes tengan contraindicado quimioterapia en altas dosis, en Colombia los regímenes comunes incluyen quimioterapia con un agente alquilante (como melfalán o ciclofosfamida), un corticosteroide (como prednisolona o dexametasona) y un agente como el bortezomib y la talidomida. La pauta de dosificación actualmente recomendada es de 200 mg. al día de talidomida y 0,2 mg/kg al día de melfalán.

Sin embargo, recientemente se ha emitido una nueva recomendación relativa a la reducción de la dosis inicial de la talidomida cuando se administra en combinación con melfalán y prednisona (MPT) en pacientes mayores de 75 años con mieloma múltiple no tratado, con el objetivo de reducir la aparición de eventos adversos moderados o serios, la nueva recomendación indica lo siguiente:

- Se debe reducir la dosis inicial de talidomida a 100 mg por día en pacientes mayores de 75 años.
- La dosis inicial de melfalán en combinación con talidomida también debe ser reducida en pacientes mayores de 75 años.

El perfil de reacciones adversas en pacientes mayores de 75 años tratados con talidomida 100 mg una vez al día fue comparable al observado en pacientes de 75 años de edad tratados con talidomida 200 mg una vez al día. Sin embargo, la frecuencia de aparición de efectos adversos graves fue mayor en los pacientes mayores de 75 años.

Las nuevas recomendaciones de dosificación ajustada para la edad se basan en los resultados de un estudio de fase III (CC- 5013 -MM - 0201) y se apoyan en un estudio llevado a cabo por el Inter-grupo francés sobre mieloma.

Se realizó un estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado, abierto, de tres brazos, para determinar la eficacia y seguridad del tratamiento con lenalidomida más dexametasona con una baja dosis administrada hasta la progresión de la enfermedad o de 18 ciclos de 4 semanas de duración, respecto a la combinación de melfalán, talidomida y prednisona administrada durante 12 ciclos de 6 semanas.

Cabe señalar que en el estudio, la dosis inicial de melfalán fue de 0,1 a 0,2 mg / kg por día dependiendo de la reserva de la médula ósea, con una reducción de la dosis del 50% en los pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina <50 ml/min) o grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) parámetro que debe ser considerado en el tratamiento de pacientes de más de 75 años.

Por esta razón el análisis y propuestas realizadas por el grupo de Farmacovigilancia son:

- La dosis inicial de Talidomida para pacientes mayores de 75 años en el tratamiento del mieloma múltiple debe ser de 100 mg por día.
- La dosis inicial de melfalán en combinación con talidomida para el tratamiento el mieloma múltiple debe reducirse en un 50% (0,1mg/kg/día) en los pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina <50 ml/min) o grave (aclaramiento de creatinina <30 ml / minuto) en pacientes mayores de 75 años.
- Los pacientes mayores de 75 años que se encuentren bajo tratamiento con talidomida y melfalán deben ser monitoreados estrictamente para la evaluación, seguimiento y tratamiento de efectos adversos serios relacionados al uso de los principios activos mencionados en este informe.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a Revisión de Oficio a todos los productos con principio activo talidomida, con el fin de ajustar su información farmacológica en lo siguiente:

**Incluir en dosificación dentro de poblaciones especiales a pacientes mayores de 75 años la siguiente información:**

- **La dosis inicial de Talidomida para pacientes mayores de 75 años en el tratamiento del mieloma múltiple debe ser de 100 mg por día.**
- **La dosis inicial de melfalán en combinación con talidomida para el tratamiento el mieloma múltiple debe reducirse en un 50% (0,1mg/kg/día) en los pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina <50 ml/min) o grave (aclaramiento de creatinina <30 ml / minuto) en pacientes mayores de 75 años.**
- **Los pacientes mayores de 75 años que se encuentren bajo tratamiento con talidomida y melfalán deben ser monitoreados estrictamente para la**

**evaluación, seguimiento y tratamiento de efectos adversos serios relacionados al uso de los principios activos mencionados en este informe.**

### 3.8. RECURSO DE REPOSICIÓN

#### 3.8.1. ENATIA® 50 mg TABLETAS ENATIA® 150mg TABLETAS

Expediente : 20090215  
 Radicado : 2015112257 / 2015027529  
 Fecha : 22/07/2016  
 Fecha C.R : 13/09/2016  
 Interesado : Altadis Farmacéutica S.A.S  
 Fabricante : West Pharma - Produções de Especialidades Farmacéuticas S.A.

Composición: Cada Tableta contiene: Bicalutamida 50 mg  
 Cada Tableta contiene: Bicalutamida 150 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Prostatectomía radical o radioterapia en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado con alto riesgo de progresión de la enfermedad

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Está contraindicado en mujeres y niños.
- Está contraindicado en administración concomitante de terfenadina, astemizol o cisaprida.

El interesado interpone recurso de reposición frente a la Resolución No. 201024744 Generada por concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2016, numeral 3.2.2., para continuar con la aprobación del estudio farmacocinético, ya que en dicha acta son negados los perfiles de disolución comparativos para la concentración de 150mg.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 03 de 2016, numeral 3.2.2., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica la negación de los perfiles de disolución para bicalutamida 150 mg considerando que se hace caso omiso de la recomendación establecida en el numeral 10.6 de la Resolución 1124 de 2016 de

**evitar el uso de tensioactivos en la evaluación de perfiles de disolución comparativos.**

### **3.8.2. METOPROLOL TARTRATO 100mg TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 19943526  
 Radicado : 2014156603 – 2015060900 – 2015141531  
 Fecha : 26/10/2015  
 Fecha C.R. : 23/08/2016  
 Interesado : Tecnoquímicas S.A.  
 Fabricante : Tecnoquímicas S.A. Jamundí Colombia

Composición: Cada tableta recubierta contiene 100 mg de metoprolol tartrato

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones: Antianginoso, antiarrítmico, antihipertensor.

Contraindicaciones: Asma bronquial o broncoespasmo, hipoglicemia, acidosis metabólica, bradicardia sinusal ó bloqueo cardiaco parcial, embarazo, lactancia, insuficiencia cardiaca incipiente o manifiesta a menos que el paciente haya sido previamente digitalizado.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición frente a la Resolución No. 2015038331 conforme a lo siguiente:

- Por medio de Auto No. 2015004252 por concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2015, numeral 3.2.5.
- Mediante radicado No. 2015060900, se presentó respuesta al Auto No. 2015004252, en el sentido de conceptuar la prueba de potencia para el producto de la referencia y la validación de la metodología analítica
- Posteriormente, se emite la Resolución No. 2015038331 con base en el concepto publicado en el Acta No. 14 de 2015 numeral 3.2.6.

Lo anterior para continuar con la aprobación de los estudios farmacocinéticos.

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



### 3.11 CONSULTAS

#### 3.11.1 JABÓN LIQUIDO ANTIBACTERIAL TECSETER 1 YODOPOVIDONA SOLUCIÓN YODOPOVIDONA ESPUMA

Radicado : 16105524  
Fecha : 05/10/2016  
Interesado : Dirección de Dispositivos Médicos y Otras Tecnologías

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto, en el sentido de establecer si los productos citados anteriormente son considerados como medicamento de acuerdo al uso y componentes:

- Producto numero 1: Jabón líquido antibacterial tecseter 1

Indicaciones y usos:

- Lavado de manos
- Lavado de instrumentos y utensilios.
- Lavado de superficies como pisos, mesas paredes y cualquier área.
- Al finalizar labores.

Formula cuali-cuantitativa del producto:

NOMBRE COMÚN	NOMBRE QUÍMICO	CONCENTRACIÓN %	FUNCIÓN
Tensoactivo anicónico	Ácido docecil bencen sulfónico	15	Agente espumante
Soda Caustica	Hidróxido de sodio	3	Agente neutralizante
Sal Común	Cloruro de Sodio	0.5	Espesante
Yodo	Yodopovidona	1	Agente antibacterial
Agua		84	Vehículo

- Producto numero 2: Yodopovidona solución

Usos del producto:

Se aplica en la limpieza prequirúrgica de manos, desinfección de manos e instrumental, instrumental, equipos, utensilios y áreas de trabajo, donde se requiere una desinfección de alto nivel con el fin de prevenir el desarrollo de procesos infecciosos.

Se utiliza en la desinfección de dispositivos médicos.

Formula cuali-cuantitativa del producto:

NOMBRE COMÚN	NOMBRE QUÍMICO	CONCENTRACIÓN	FUNCIÓN
Yodo	Yodopovidona	7%	Agente antibacterial
Agua		93%	Vehículo

- Producto numero 3: Yodopovidona Espuma

Usos del producto:

Se aplica en la desinfección de instrumental, equipos y utensilios y áreas de trabajo, donde se requieren desinfección de alto nivel con el fin de prevenir el desarrollo de procesos infecciosos.

Se utiliza en la desinfección de dispositivos médicos.

Formula cuali-cuantitativa del producto:

NOMBRE COMÚN	NOMBRE QUÍMICO	CONCENTRACIÓN	FUNCIÓN
Tensoactivo anicónico	Ácido docecil bencen sulfónico	0.3%	Agente espumante
Soda Caustica	Hidróxido de sodio	0.068%	Agente neutralizante
Yodo	Yodopovidona	7%	Agente antibacterial
Agua		93%	Vehículo

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

### 3.11.2 SERRATIOPEPTIDASA Y NATTOKINASA

Radicado : 16075126  
 Fecha : 18/07/2016  
 Interesado : Vesalius Pharma S.A.S.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de si es procedente o no la solicitud de registro sanitario como medicamento de los principios activos Serratiopeptidasa en forma farmacéutica de sólido oral y Nattokinasa en forma farmacéutica de sólido oral, dado su conocido efecto antiinflamatorio y fibrinolítico, respectivamente.

Adicionalmente si por tratarse de enzimas sistémicas es procedente el registro sanitario como suplemento dietario.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que dadas las acciones como antiinflamatorio y fibrinolítico debe realizar la correspondiente solicitud como medicamento de acuerdo a lo establecido en el Decreto 677 de 1995, independientemente si son “enzimas sistémicas”, allegando toda la información de seguridad y eficacia pertinente.

### 3.11.3 DOXORUBICINA LIPOSOMAL PEGILADA

Radicado : 16107047  
Fecha : 10/10/2016

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisadora conceptuar acerca de los siguientes puntos:

- ¿Cómo van a tener en cuenta los estudios suministrados para la renovación del registro sanitario del producto Lipodox que ahora va a traer el laboratorio La Sante?
- ¿Ustedes autorizarían la entrega de este producto a pacientes con cáncer después de analizar los estudios anexos?

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

### 3.11.4 CLOFAZIMINA

Radicado : 16110558  
Fecha : 19/10/2016  
Interesado : Dirección de promoción y prevención – Ministerio de Salud y Protección total

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la incorporación del a Clofazimina como medicamento para el tratamiento de la tuberculosis.

Lo anterior teniendo en cuenta que el pasado 6 de octubre de 2016 se realizó el Comité Nacional asesor de la Tuberculosis y en cumplimiento de las funciones asignadas mediante Resolución 5195 de 2010, este comité indico la necesidad de incorporar la

Clofazimina como medicamento para el manejo de la tuberculosis fármacoresistente, lo cual esta soportado por la Organización Mundial de la Salud.

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

### 3.11.5. SUNDER I

Radicado : 16080074  
Fecha : 29/07/2016

El interesado solicita a la Sala Especializada de medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora copia del informe o informes, realizados por los expertos en donde concluyen que el producto presenta más efectos negativos que positivos a los pacientes que son tratados con el producto Sunder I, según acta No. 69 de 1996. Numeral 2.3.5., y copia de cualquier otro informe similar relacionado con el mismo tema sea anterior o posterior a la fecha de los informes reportados en el acta antes mencionada.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido mediante Acta No. 69 de 1996. Numeral 2.3.5., teniendo en cuenta que a la luz del conocimiento técnico científico actual no hay evidencia sobre la racionalidad y utilidad de la combinación en las indicaciones propuestas.

### 3.11.6. OKEY TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 19903578  
Radicado : 2015142714  
Fecha : 28/10/2015  
Fecha CRC : 26/08/2016  
Interesado : Naturmedick S.A.S

Composición: Cada Tableta Recubierta contiene 300 mg de Extracto seco de Hypericum Perforatum equivalente a 0,9 mg de hipericina

Forma Farmacéutica: Tableta recubierta.

Indicaciones: Coadyuvante en la depresión leve o moderada.

Contraindicaciones Y Advertencias: Hipersensibilidad al medicamento, evitar la exposición solar por reacciones de fotosensibilidad, embarazo y lactancia y menores de

16 años. Igual que sucede con otros antidepresivos la iniciación de la acción antidepresiva es de instauración lenta. Se debe prevenir la posible fotosensibilidad en medidas que protejan la piel de la luz solar y de los rayos U.V. Las reacciones fototóxicas se deben tratar sintomáticamente. Contiene tartrazina que puede producir reacciones alérgicas tipo angioedema, asma, urticaria y shock anafiláctico. Si usted va a tomar este medicamento y está tomando otro o piensa hacerlo, debe consultar a su médico.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, indicar en qué norma farmacológica se encuentra incluido el producto de la referencia y conceptuar sobre las indicaciones, contraindicaciones, advertencias, interacciones, posología, condición de venta e inserto (14 oct. 2015), ya que es necesario contar con dicha información para continuar con el proceso de evaluación de la solicitud de renovación del Registro Sanitario.

Las indicaciones: Contraindicaciones, advertencias, interacciones, posología y condición de venta solicitadas por el interesado corresponden a:

Indicación: Coadyuvante en la depresión leve a moderada.

Contraindicaciones y Advertencias: Hipersensibilidad al medicamento. Okey está contraindicado en mujeres embarazadas, en lactancia y menores de 16 años. Igual que sucede con otros antidepresivos, la iniciación de la acción antidepresiva es de instauración lenta. Debido a posibles reacciones de sensibilidad a la luz, principalmente las personas de piel muy blanca, deben evitar la exposición a la luz del sol. Las reacciones fototóxicas se deben tratar sintomáticamente. Contiene tartrazina que puede producir reacciones alérgicas tipo angioedema, asma, urticaria y shock anafiláctico. Si usted va a tomar este medicamento y está tomando otro o piensa hacerlo, debe consultar a su médico.

Interacciones:

Okey puede interactuar con algunos de los siguientes medicamentos; por lo tanto, si usted está tomando alguno de ellos debe consultar a su médico antes de iniciar el tratamiento con Okey:

- Medicamentos para el tratamiento del SIDA (Inhibidores de proteasa e inhibidores de la transcriptasa inversa): Saquinavir, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Efavirenz, Nevirapina.
- Medicamentos Inmunosupresores: Ciclosporina, Tacrolimus, Sirolimus.
- Medicamentos para el tratamiento del cáncer: Metotrexato, Vinblastina, Vincristina, etc.
- Anticoagulantes: Warfarina.

- Anticonceptivos orales (se recomienda el uso de un anticonceptivo de barrera adicional durante el tratamiento).
- Anticonvulsivantes (Antiepilépticos): Lamotrigina, Carbamazepina, Fenitoína, Fenobarbital.
- Antidepresivos: Amitriptilina, Citalopram, Escitalopram, Fluvoxamina, Fluoxetina, Sertralina, Paroxetina, Venlafaxina, Nefazodona y Trazodona.
- Digitálicos: Digoxina, Difitoxina.
- Antimigrañosos: Sumatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Zolmitriptan.
- Otros medicamentos: Teofilina, Litio, Tramadol, Buspirona.
- Okey debe suspenderse desde 5 días antes de cualquier intervención quirúrgica.

Posología: Administrar una tableta recubierta 2 a 3 veces al día, durante un periodo de 4 a 6 semanas. Las tabletas recubiertas pueden tomarse con o sin alimentos. Los mejores beneficios se obtienen después de dos semanas de administración continua.

Condición de Venta: Sin formula facultativa.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que dada la composición del producto de la referencia, se hace necesario que sea evaluado por la Sala especializada de productos fitoterapéuticos y suplementos dietarios para considerar su reclasificación como producto fitoterapéutico.

### 3.12. ACLARACIONES

#### 3.12.1 ZEMIMET® 50/1000 TABLETAS ZEMIMET® 50/500 TABLETAS

Expediente : 20107149  
 Radicado : 16103032 / 2016064710  
 Fecha : 28/09/2016  
 Interesado : Stendhal Colombia S.A.S.  
 Fabricante : LG Life Sciences, LTD

Composición:

Cada tableta contiene gemigliptina tartrato sesquihidrato 68.90 mg equivalente a gemigliptina 50 mg, metformina clorhidrato 1000 mg

Cada tableta contiene gemigliptina tartrato sesquihidrato 68.90 mg equivalente a gemigliptina 50 mg, metformina clorhidrato 500 mg

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas de Liberación sostenida

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar los siguientes puntos para los productos de la referencia según concepto del Acta No. 12 de 2016, numeral 3.1.4.2.,

- Emitir concepto acerca de la indicación “como terapia inicial en pacientes sin tratamiento farmacológico previo y con un inadecuado control glucémico con solo dieta y ejercicio”.
- Emitir concepto sobre el inserto versión 2, fecha de la versión: 17-Mar-16 Numero de revisión: 4. Fecha de la Revisión: 10 May 2016. Allegado mediante alcance 2016064710.
- Emitir concepto sobre la información para prescribir versión 2, fecha de la versión: 17-Mar-16, revisión: 3. Fecha de la revisión: 10 May 2016. Allegado mediante alcance 2016064710.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, ratifica el concepto emitido mediante Acta No. 12 de 2016, numeral 3.1.4.2., en el sentido de indicar que las indicaciones para los productos de la referencia son únicamente las siguientes:

**Indicaciones:** Zemimet® está indicado como adjunto a dieta y ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2). Zemimet® puede ser administrado

- 1) En pacientes con un inadecuado control glucémico con la dosis máxima tolerada de metformina sola.
- 2) En combinación con sulfonilurea en pacientes con un inadecuado control con una dosis máxima tolerada de metformina y una sulfonilurea.

En pacientes que vienen recibiendo la combinación de metformina y gemigliptina en tabletas separadas

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir allegados mediante alcance con radicado número 2016064710 a las indicaciones aprobadas para los productos de la referencia.

### 3.12.2 CREON® CAPSULAS DE LIBERACION RETARADADA 10.000

### CREON® CAPSULAS 25000

Expediente : 19905313 / 20019972  
 Radicado : 2016016368 / 2016016369

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 09 de 2016, numeral 3.13.4., en el sentido de recomendar aprobar el inserto versión SOLID 1000306199 R01/2015 y la información para prescribir versión SOLID 1000306199 R01/2015 y no como aparece en el Acta mencionada.

### 3.12.3. LIFERTRON PLUS

Expediente : 19949361  
 Radicado : 2015093635  
 Fecha : 2015/10/13  
 Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: DI- Alfatocoferil Acetato / Vitamina E Sintética (Equivalente A 400,00ui De Vitamina E) - Vitamina A Palmitato (1,700,000ui) (Equivalente A 5000,00ui De Vitamina A) - L (+) Selenio metionina 5000,00 Mcg/G (Equivalente A 200,00mcg De Selenio) - Óxido De Zinc 80.35% Zn (Plomo <10ppm) (Equivalente A 40,00mg De Zinc) –

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones: Deficiencia de vitaminas A y E, minerales, zinc y selenio.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes. Hipervitaminosis A y E.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la composición cualicuantitativa (concentración de vitaminas y minerales) del producto, sus Indicaciones, contraindicaciones y advertencias y condición de venta, dando cumplimiento a lo establecido en la norma farmacológica 21.4.2.3 N10 y teniendo en cuenta que la cantidad reportada sobrepasan los valores de referencia diarios pero no el Nivel de ingesta máximo tolerable para suplementos dietarios establecidos en el anexo 1 del Decreto 3863 de 2008; es necesario contar con dicha información para continuar con el proceso de evaluación de la solicitud de renovación del Registro Sanitario allegada bajo radicado No. 2015093635 del 22/07/2015, expediente: 19949361. La información farmacológica solicitada actualmente es la siguiente:



Indicaciones (del registro): Suplemento de dietas deficientes en los componentes de la fórmula, complemento dietético. Contraindicaciones y advertencias: Ninguna conocida. Condición de venta: Con receta médica Tener en cuenta los conceptos de la Sala Especializada emitidos para este mismo producto: Acta No. 34 de 2004 numeral 2.3.3.

Concepto: La Comisión Revisora no acepta el producto por cuanto se desconocen patologías generadas por deficiencias selectivas de los componentes de la fórmula propuesta, adicionalmente la concentración de zinc supera lo aceptado en Norma Farmacológica. Acta No. 09 de 2005 numeral 2.12.1

Concepto: Revisada la información presentada por el interesado para el producto en respuesta, al Acta No. 34 de 2004 numeral 2.3.3 la Comisión Revisora, la considera adecuada y recomienda su aceptación. La respuesta que allegó el interesado con respecto a lo conceptuado en el Acta No. 34 de 2004 numeral 2.3.3 fue la siguiente: El laboratorio Procaps S.A. solicita la inclusión de su producto en normas, dado que existe el producto Acevital Tabletas de Laboratorios Lutecia De Colombia S.A., el cual contiene los mismos principios activos y en las misma cantidades que el producto de Procaps y para el cual el INVIMA concedió Registro Sanitario número INVIMA 2002M-0001858. Se informa a la Sala Especializada que actualmente el Registro Sanitario citado por el interesado está cancelado desde el año 2011.

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

### 3.12.4. PEDIAVIT ZINC

Expediente : 19940150  
 Radicado : 2013084392  
 Fecha : 2013/07/30  
 Fecha CR : 2015/10/19  
 Interesado : Procaps S.A.

Composición:

Cada mL de solución oral contiene:

Ácido ascórbico 100mg. D-pantenol (Dexpantenol) 4.90 mg. Gluconato ferroso dihidrato 42.84 mg equivalente a hierro elemental 5.00 mg, Nicotinamida 20 mg, Piridoxina clorhidrato (vitamina B6) 1.50 mg, Riboflavina 5 fosfato sódica 3.4364 mg equivalente a Riboflavina Base 2.50 mg, Tiamina clorhidrato 3.00 mg, Vitamina A palmitato (1.700.000 U.I.)/5 mg equivalente a Vitamina A 8500 U.I. Vitamina B12 (1:1000) equivalente a Cianocobalamina 6 µg, Vitamina D3 (1.000.000 UI/g) 1.7 mg equivalente a Vitamina D 1700 U.I., Sulfato de zinc monohidratado equivalente a zinc 11.25 mg.

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones: Suplemento vitamínico con minerales.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora repuesta al auto generado por concepto emitido mediante Acta No. 07 de abril de 2015 numeral 3.1.2.1 de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, con el fin de que se confirme la inclusión de la norma farmacológica, Indicaciones, contraindicaciones y condición de venta y si es posible la dosificación.

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

**3.12.5. GLUCOPHAGE® 1000 mg TABLETAS  
GLUCOPHAGE® 850 mg TABLETAS  
GLUCOPHAGE® 500 mg TABLETAS**

Expediente : 19926882 / 59502 / 59501

Radicado : 2016105425 / 2016105428 / 2016105432

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta 27 de 2016 numeral 3.12.4., en el sentido de indicar que el inserto e información para prescribir aprobados, corresponden a la versión CCDS 7.0 y no como aparece en el acta de la referencia.

**3.12.6. LEVONORGESTREL**

Radicado : 16124717

Fecha : 2016/11/22

Interesado : Distribuciones UQUIFA S.A.S

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en Acta No. 04 de 2016, numeral 3.11.5., y el Acta No. 11 de 2016, numeral 3.12.10., en el sentido de conceptuar la dosificación del producto Levonorgestrel.

Presentación sólida de 1,5mg y de 0.75 mg quedando así:

### Dosificación:

Un comprimido en dosis única de 1,5 mg ó dos comprimidos de 0.75 mg. Debe tomarse la dosis lo antes posible para mejorar la eficacia, durante las primeras 12 horas y no más tarde de las 72 horas (tres días) después de relaciones sexuales sin protección. Puede tomarse en cualquier momento del ciclo menstrual. Si se produce vómito durante las 3 primeras horas posteriores a la ingestión de la dosis, debe tomarse otra dosis inmediatamente.

Después de utilizar la anticoncepción oral de urgencia, se recomienda utilizar un método anticonceptivo de barrera (preservativo, espermicida, capuchón cervical) hasta que comience el siguiente ciclo menstrual.

El uso de la anticoncepción de emergencia no constituye una contraindicación de la utilización continua de un método anticonceptivo hormonal ordinario.

**Población pediátrica:** No se recomienda el uso en niñas. Los datos disponibles en menores de 16 años son limitados.

**Embarazo:** no debe administrarse a mujeres embarazadas. Su administración no interrumpirá el embarazo. En el caso de que el embarazo continúe, los limitados datos epidemiológicos de que se dispone no indican efectos adversos sobre el feto, no obstante, no existen datos clínicos sobre las consecuencias potenciales si se toman dosis mayores de 1,5 mg de Levonorgestrel.

**Lactancia:** Levonorgestrel se excreta con la leche materna. La exposición potencial del lactante a Levonorgestrel puede reducirse si la mujer toma el comprimido inmediatamente después de una toma y evita la lactancia tras la administración de Levonorgestrel.

### 3.12.7. REMERON SOLTAB® 15mg TABLETAS BUCODISPERSABLES REMERON SOLTAB® 30mg TABLETAS BUCODISPERSABLES

Expediente : 19930666/19930667

Radicado : 2016018692 / 2016018691

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora se permite complementa el concepto emitido en Acta No. 09 de 2016 primera parte, numeral 3.13.14 en el sentido de recomendar aprobar la siguiente información para el producto de la referencia:

### Nuevas Contraindicaciones:

**Hipersensibilidad a la Mirtazapina o a cualquiera de los excipientes.**

**Uso concomitante de Mirtazapina con inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs).**

**Nuevas Advertencias:**

**Embarazo y lactancia. Niños y adolescentes menores de 18 años. Durante el uso postmercadeo de Mirtazapina, casos de prolongación del QT, Torsades de Pointes, taquicardia ventricular y muerte repentina, han sido reportados. La mayoría de los reportes ocurrieron en asociación con sobredosis o en pacientes con otros factores de riesgo para prolongación del QT, incluyendo el uso concomitante de medicamentos que prolongan el QTc.**

**Nuevas Precauciones de Uso**

**Asimismo, al igual que con otros antidepresivos, se deberá tener en cuenta lo siguiente:**

- **Puede ocurrir agravamiento de los síntomas psicóticos cuando se administran antidepresivos a pacientes con esquizofrenia u otros trastornos psicóticos; los pensamientos paranoides pueden intensificarse.**
- **Cuando se trata la fase depresiva de la psicosis maníaco-depresiva, ésta puede transformarse en fase maníaca, Pacientes con una historia de manía/hipomanía deben ser monitoreados regularmente. La Mirtazapina debe discontinuarse en cualquier paciente que entre en fase maniaca.**
- **Si bien Remeron® no produce adicción, la experiencia postmarketing muestra que la interrupción abrupta del tratamiento después de la administración a largo plazo a veces puede causar síntomas de abstinencia. En su mayoría, las reacciones de abstinencia son leves. Entre los diversos síntomas de abstinencia informados, los más frecuentes son mareos, agitación, ansiedad, cefalea y náuseas. Aunque se han informado como síntomas de abstinencia, se deberá tener en cuenta que estos síntomas pueden estar relacionados con la enfermedad subyacente. Se recomienda discontinuar el tratamiento con Mirtazapina en forma gradual.**
- **Se debe tener precaución en pacientes con alteraciones en la micción como Hipertrofia prostática y en pacientes con glaucoma agudo de ángulo-cerrado y con aumento en la presión intraocular (aunque hay una pequeña probabilidad de problemas con Remeron®, por su muy débil actividad anticolinérgica).**

- **Acatisia/ Inquietud psicomotora:** El uso de antidepresivos ha estado asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o inquietante, y necesidad de movimiento, a menudo acompañado por una incapacidad para permanecer sentado o estar quieto. Es más probable que esto ocurra dentro de las primeras semanas de tratamiento. En pacientes que desarrollen estos síntomas, el incremento de la dosis puede ser perjudicial.
- El efecto de Remeron® (Mirtzapina) sobre el intervalo de la onda QTC fue evaluado en un ensayo clínico, aleatorizado y placebo controlado de Moxifloxacina, involucrando 54 voluntarios sanos, usando análisis de exposición/ respuesta. Este ensayo reveló que tanto la dosis de Mirtzapina de 45 mg (terapéutica) y 75 mg (supraterapéuticas), no afectaron el intervalo de la onda QTC de forma clínicamente significativa.
- Debe tenerse precaución cuando se prescribe REMERON® en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o antecedentes familiares de prolongación del QT, y en uso concomitante con otros medicamentos que supuestamente prolongan el intervalo QTc.
- **Hiponatremia**  
Se ha reportado muy raramente hiponatremia con el uso de Mirtzapina. Debe tenerse precaución en pacientes en riesgo, como pacientes de edad avanzada o pacientes tratados de forma concomitante con medicamentos de los que se sabe producen hiponatremia.

Adicionalmente, la Sala ratifica aprobar el inserto versión 12-2015 y la información para prescribir versión 12-2015 para los productos de la referencia.

### 3.12.8. TRIÓXIDO DE ARSÉNICO

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta 24 de 2016 numeral 3.1., en el sentido de especificar que el nombre correcto del principio activo es Trióxido de Arsénico 10 mg/10 mL y no como lo mencionado en el acta de la referencia.

### 3.13. INSERTOS

#### A) PRODUCTOS DE SINTESIS

##### 3.13.1 MIRTAZAPINA 15 mg MIRTAZAPINA 30 mg

Expediente : 19930666 / 19930667  
 Radicado : 2016116052 / 2016116047  
 Fecha : 23/08/2016  
 Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S

#### Composición:

Cada Tableta dispersable contiene 15mg de mirtazapina  
 Cada Tableta dispersable contiene 30mg de mirtazapina

Forma farmacéutica: Tableta dispersable

Indicaciones: Antidepresivo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la mirtazapina o a cualquiera de los excipientes.  
 Uso concomitante de mirtazapina con inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOS).  
 Contiene aspartame, no administrar en pacientes con fenilcetonuria.

Advertencias y precauciones: embarazo, lactancia, menores de 18 años de edad.  
 Epilepsia y síndrome mental orgánico: a partir de la experiencia clínica parece que raramente se producen ataques en pacientes tratados con el producto, insuficiencia hepática o renal, enfermedades cardíacas, como alteraciones de la conducción, angina de pecho e infarto del miocardio reciente, situaciones en las que deberán tomarse las precauciones habituales y administrar con precaución los medicamentos concomitantes, hipotensión, alteraciones de la micción como hipertrofia prostática (aunque en este caso no es de esperar que se produzcan problemas debido a que el producto posee una actividad anticolinérgica muy débil).

Glaucoma de ángulo agudo y presión intraocular elevada (en este caso también es muy poco probable que aparezcan problemas porque el producto tiene una actividad anticolinérgica muy débil), diabetes mellitus.

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

- Inserto versión 04 2016.
- Información para prescribir versión 04 2016.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto versión 04 2016 y la información para prescribir versión 04 2016 para el producto de la referencia.

### 3.13.2 EFAVIR

Expediente : 20089023  
 Radicado : 2015014559  
 Fecha : 13/09/2016  
 Fecha (CRC): 07/09/2016  
 Interesado : CIPLA LIMITED SUCURSAL COLOMBIA

Composición : Efavir 600 mg Tableta.

Forma Farmacéutica: Capsula blanda.

Indicaciones: Tratamiento combinado antiviral de adultos, adolescentes y niños infectados con el VIH-1. Tratamiento combinado antiviral de adultos, adolescentes y niños infectados con el VIH-1.

Contraindicaciones y Advertencias: Contraindicaciones: está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa a cualquiera de sus componentes. No deberá ser administrado concomitantemente con terfenadina, astemizol, cisaprida, midazolam o triazolam, porque la competencia por la cyp3a4 del efavirenz podría resultar en inhibición del metabolismo de estos fármacos, y crear el potencial de eventos adversos serios y/o amenazantes, para la vida. (ej. arritmias cardíacas, sedación prolongada o depresión respiratoria) no debe ser utilizado como un agente para tratar el vih o agregado como un único agente a un régimen que esté fallando. La terapia deberá ser siempre iniciada en combinación con uno o más agentes antirretrovirales a los cuales el paciente no ha sido expuesto previamente. La elección de nuevos agentes antirretrovirales para ser usados en combinación con efavirenz deberá tomar en potencial para resistencia cruzada viral. Virus resistentes emergen rápidamente cuando efavirenz es administrado como monoterapia. Debe evitarse el embarazo en mujeres que usan efavirenz.

Precauciones y advertencias: efavirenz 600 mg debe ser tomado con otros medicamentos que actúan contra el virus de vih. Si el tratamiento con efavirenz 600 mg es iniciado porque su tratamiento actual no ha impedido la multiplicación del virus, otro medicamento que usted no ha tomado anteriormente debe ser iniciado al mismo tiempo. Usted puede seguir transmitiendo el vih cuando esté tomando este medicamento, por lo que es importante tomar precauciones para evitar infectar a otras personas, ya sea por

contacto sexual o transferencia de sangre. Este medicamento no constituye una cura para la infección de vih, y usted podrá seguir desarrollando infecciones u otras enfermedades asociadas con la enfermedad de vih. - Si tiene un historial de enfermedad mental, incluyendo depresión o adicción a sustancias tóxicas o alcohol. - Si tiene un historial de convulsiones (crisis o ataques epilépticos). - Si usted tiene un historial de enfermedad hepática, incluyendo la hepatitis crónica activa. - Signos de mareo, dificultad para dormir, somnolencia, dificultad para concentrarse o sueños anormales. - Cualquier signo de rash cutáneo. - Cualquier signo de inflamación o infección. - Cambios en la grasa corporal. - Problemas con los huesos. Embarazo, lactancia y fertilidad. Las mujeres no deben quedar embarazadas durante el tratamiento con efavirenz 600 mg y durante las 12 semanas siguientes. Usted no debe amamantar a su bebé si está tomando efavirenz 600 mg.

El Grupo de registros sanitarios de la dirección de medicamentos y productos biológicos anexa respuesta al requerimiento emitido por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos del Invima para el producto EFAVIR con expediente No. 20089023, de conformidad al Acta No. 09 del 2016, numeral 3.13.6., que a la letra dice: **CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora solicita al interesado explique cómo se establece la posología a dar (por toma) a grupos pediátricos con pesos menores con un preparado sólido (tableta recubierta) en dosis intermedias. Se solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos evaluar y conceptuar sobre el Inserto para el producto EFAVIR®, con expediente No. 20089023 y radicado No. 2015014559.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 09 del 2016, numeral 3.13.6., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto radicado bajo número 2015014559, para el producto de la referencia.

### 3.13.3 FAZOL

Expediente : 38770  
 Radicado : 2015138144 / 2016098336 / 2016090485  
 Fecha : 19/10/2015  
 Interesado : Grunenthal Colombiana S.A.

Composición: Cada tableta contiene 200mg de Ketoconazol.

Forma farmacéutica: Tableta



Indicaciones: Micosis superficiales y mucocutáneas causadas por gérmenes sensibles al ketoconazol en las siguientes patologías tinea capitis, foliculitis por malassezia y candidiasis mucocutánea crónica cuando no ha habido respuesta a otros tratamientos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al ketoconazol, embarazo, lactancia, insuficiencia hepática, niños menores de dos (2) años de edad.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora al Auto No. 2016003902 emitido mediante Acta No. 03 de 2016, numeral 3.3.5, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Inserto Versión 1.0 de 14/07/2016, basado en IPP versión 1.0 de 14/07/2016.
- Información para prescribir versión 1.0 de 14/07/2016.

Adicionalmente allega anexo al expediente No. 2016090485, con el cual presenta información sobre el perfil de seguridad del principio activo Ketoconazol, contenido en el producto Fazol tabletas 200mg, para dar por cerrado el llamado a revisión de oficio.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 03 de 2016, numeral 3.3.5., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto versión 1.0 de 14/07/2016, basado en IPP versión 1.0 de 14/07/2016 y la información para prescribir versión 1.0 de 14/07/2016, para el producto de la referencia.

Adicionalmente, la Sala dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 13 de 2014 numeral 3.6.1 y ratificado en Acta No. 24 de 2015 numeral 3.7.2., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda dar por terminado el llamado a Revisión de Oficio para el producto de la referencia.

### 3.13.4. PROFENID IV 100 mg

Expediente : 19965855  
 Radicado : 2016069918  
 Fecha : 25/05/2016  
 Interesado : Sanofi Aventis De Colombia S.A.

Indicaciones: antiinflamatorio, analgésico

### Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes.
- broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurotico.
- reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o aines.
- úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica.
- disfunción hepática severa.
- cirugía de derivación arterial coronaria (bypass).

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la información prescriptiva Profenid® IV-Ketoprofeno Inyectable Vía Intravenosa - 100 mg versión CCSI V 3.0 LRC 11 Febrero 2.016. Revisión Abril 2.016 para el producto de la referencia.

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

### 3.14. INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

#### A) PRODUCTOS DE SINTESIS

##### 3.14.1 NOXAFIL® NOXAFIL® TABLETAS RECUBIERTAS DE LIBERACIÓN RETARDADA

Expediente : 19985477 / 20064520  
 Radicado : 2016121666 / 2016121669  
 Fecha : 01/09/2016  
 Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S

### Composición:

Cada 100 mL contiene 4 g de posaconazol micronizado  
 Cada tableta contiene 100 mg de posaconazol micronizado

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable / Tabletas recubiertas de liberación retardada

### Indicaciones:

#### Suspensión inyectable:

Noxafil (posaconazol) está indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones en pacientes mayores de 13 años: candidiasis orofaríngea, incluyendo a pacientes con enfermedad refractaria a itraconazol y a fluconazol. Aspergilosis invasiva en pacientes con enfermedad que sea refractaria a la anfotericina b, itraconazol o al voriconazol; o en pacientes que no toleren estos medicamentos. Candidiasis esofágica o candidemia en pacientes con enfermedad refractaria a la anfotericina b, fluconazol o itraconazol, o en pacientes que no toleren estos productos. Fusariosis, zygomycosis, criptococosis, cromoblastomycosis y micetoma en pacientes con enfermedad refractaria a otro tratamiento, o en pacientes que no toleren otros tratamientos. Coccidioidomycosis noxafil también está indicado para la profilaxis de infecciones micóticas invasivas, incluyendo tanto levaduras como mohos, en pacientes mayores de 13 años, que tengan riesgo de desarrollar estas infecciones, como pacientes con neutropenia prolongada o receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas. La refractariedad se define como la progresión de la infección o la falla de la mejoría después de un período mínimo de tratamiento (fungemia persistente: 3 días; infecciones no micóticas: 7 días; candidiasis esofágica: 14 días) de dosis terapéuticas previas de tratamiento antimicótico efectivo.

#### Tabletas:

Noxafil® tabletas están indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones fúngicas en pacientes de 13 años y mayores: - aspergilosis invasiva en pacientes con enfermedad que sea refractaria\* a la anfotericina b, itraconazol o al voriconazol; o en pacientes que no toleren estos medicamentos. La refractariedad se define como progresión de la infección o falla en la mejoría después de al menos 7 días de dosis terapéuticas previas de tratamiento antimicótico efectivo. - candidiasis esofágica o candidemia en pacientes con enfermedad refractaria a la anfotericina b, fluconazol o itraconazol, o en pacientes que no toleren estos productos. La refractariedad se define como la progresión de la infección o la falla de la mejoría después de un período mínimo de tratamiento (fungemia persistente: 3 días; infecciones no micóticas: 7 días; candidiasis esofágica: 14 días) de dosis terapéuticas previas de tratamiento antimicótico efectivo. - fusariosis, zygomycosis, criptococosis, cromoblastomycosis y micetoma en pacientes con enfermedad refractaria a otro tratamiento, o en pacientes que no toleren otros tratamientos. - coccidioidomycosis noxafil® tabletas está indicado para la profilaxis de infecciones fúngicas invasivas, incluyendo tanto levaduras como mohos, en pacientes, de 13 años de edad y mayores, quienes están en alto riesgo de desarrollar estas infecciones, tales como pacientes con neutropenia prolongada o receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas (hsct, por sus siglas en inglés).

#### Contraindicaciones:

#### Suspensión inyectable:

Posaconazol está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al posaconazol o a cualquier componente del producto. Aunque no se ha estudiado in vitro o in vivo, la administración concomitante de los sustratos cyp3a4 terfenadina, astemizol,

cisapride, pimozida o quinidina con posaconazol está contraindicada, ya que las concentraciones plasmáticas altas de estos medicamentos pueden causar prolongación del intervalo qt y en raras ocasiones "torsade de pointes". La co-administración con inhibidores de hmg-coa reductasa, que son metabolizados en primer lugar por el cyp3a4, esta contraindicado puesto que el incremento en la concentración plasmática de estos medicamentos puede llevar a rabiomólisis. Aunque no se ha estudiado in vitro ni in vivo, posaconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los alcaloides del ergot que pueden causar ergotismo. La administración concomitante de posaconazol y alcaloides ergot está contraindicada.

#### Tabletas:

En pacientes con hipersensibilidad conocida al posaconazol o a cualquier componente del producto. Aunque no se ha estudiado in vitro o in vivo, la administración concomitante de los sustratos cyp3a4 terfenadina, astemizol, cisapride, pimozida o quinidina con posaconazol está contraindicada, ya que las concentraciones plasmáticas altas de estos medicamentos pueden causar prolongación del intervalo qt y en raras ocasiones "torsade de pointes". La co-administración con inhibidores de hmg-coa reductasa que son metabolizados en primer lugar por el cyp3a4 está contraindicado puesto que el incremento en la concentración plasmática de estos medicamentos puede llevar a rabiomólisis. Aunque no se ha estudiado in vitro ni in vivo, posaconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los alcaloides del ergot que pueden causar ergotismo. La administración concomitante de posaconazol y alcaloides ergot está contraindicada. Precauciones y advertencias: hipersensibilidad: no existe información acerca de sensibilidad cruzada entre posaconazol y otros agentes antimicóticos azoles. Se debe tener precaución cuando se prescriba posaconazol a pacientes con hipersensibilidad a otros azoles. Toxicidad hepática: en estudios clínicos, se presentaron casos infrecuentes de reacciones hepáticas (v.g., elevación leve a moderada de la alt, la ast, la fosfatasa alcalina, la bilirrubina total y/o hepatitis clínica). La elevación de las pruebas de función hepática generalmente fue reversible al suspender el tratamiento, y en algunos casos estas pruebas se normalizaron sin interrumpir el medicamento y rara vez requirieron la interrupción del medicamento. En casos raros, se reportaron reacciones hepáticas más severas (incluyendo casos que han resultado en desenlaces fatales) en pacientes con enfermedades subyacentes (v.g., neoplasias hematológicas) durante el tratamiento con posaconazol. Prolongación del intervalo qt: algunos azoles se han asociado con prolongación del intervalo qt. Los resultados de un análisis múltiple con tiempo pareado de ecg en voluntarios sanos no demostraron ningún aumento en el promedio del intervalo qt. De todas formas, posaconazol no debe administrarse con medicamentos que produzcan prolongación del intervalo qt y que sean metabolizados a través de la cyp3a4. Alteraciones electrolíticas: las alteraciones electrolíticas, especialmente las que involucren los niveles de potasio, magnesio o calcio, deben ser monitorizadas y corregidas si es necesario antes y durante el tratamiento con posaconazol.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la información para prescribir versión 04 2016 para los productos de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la información para prescribir versión 04 2016 para los productos de la referencia.

### 3.14.2. REMERON® 30 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 19907941  
 Radicado : 2016116028  
 Fecha : 23/08/2016  
 Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S

Composición: Cada tableta recubierta contiene 30mg de Mirtazapina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Antidepresivo.

Contraindicaciones:

1. Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la mirtazapina o a cualquiera de los excipientes.

Uso concomitante de mirtazapina con inhibidores de la monoamino oxidasa

2. advertencias:

Embarazo y lactancia. Niños y adolescentes menores de 18 años. Durante el uso postmercado de mirtazapina, casos de prolongación del qt, torsades de pointes, taquicardia ventricular y muerte repentina, han sido reportados. La mayoría de los reportes ocurrieron en asociación con sobredosis o en pacientes con otros factores de riesgo para prolongación del qt, incluyendo el uso concomitante de medicamentos que prolongan el qtc.

3. precauciones de uso:

Uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad:

No se deberá utilizar remeron® en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. En los estudios clínicos se observaron conductas suicidas (intento de suicidio y pensamientos suicidas) y hostilidad (predominantemente agresión, conducta oposicional

e ira) con mayor frecuencia en niños y adolescentes tratados con antidepresivos en comparación con los tratados con placebo. si no obstante, sobre la base de una necesidad clínica, se toma una decisión de tratar, el paciente deberá ser monitoreado cuidadosamente para detectar la aparición de síntomas suicidas. Además, se carece de datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes con respecto a crecimiento, maduración y desarrollo cognitivo y conductual.

Suicidio/pensamientos suicidas o empeoramiento clínico:

La depresión se asocia con un mayor riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se produzca una remisión significativa. Dado que la mejoría puede no producirse durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados hasta que se produzca dicha mejoría. en la experiencia clínica general, el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras etapas de recuperación.

Los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio o aquellos que presenten un grado significativo de ideación suicida antes de comenzar el tratamiento, están en mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, y deberían ser monitorizados cuidadosamente durante el tratamiento. Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo de antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un aumento del riesgo de comportamiento suicida con antidepresivos frente a placebo en pacientes menores de 25 años de edad.

Una supervisión regular de los pacientes y, en particular aquellos de alto riesgo debe acompañar la terapia con antidepresivos, especialmente al inicio del tratamiento y tras cambio de dosis. Los pacientes (y cuidadores de los pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de vigilar cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o pensamientos suicidas y cambios inusuales en el comportamiento y buscar consejo médico inmediatamente si se presentan estos síntomas.

Con respecto a la posibilidad de suicidio, en particular al inicio del tratamiento, solo las más pequeñas cantidades de remeron® tabletas recubiertas deben ser dadas al paciente, en consistencia con un buen manejo del paciente, para reducir el riesgo de sobredosis.

Depresión de la médula ósea:

Durante el tratamiento con remeron® puede ocurrir depresión de la médula ósea, la cual usualmente se presenta como granulocitopenia o agranulocitosis. La depresión de médula ósea puede aparecer después de 4-6 semanas de tratamiento y por lo general es reversible al finalizarlo. Sin embargo, en casos muy raros la agranulocitosis puede ser fatal. Rara vez se ha informado agranulocitosis reversible en los estudios clínicos

realizados con remeron®. En el periodo posmarketing muy rara vez se han informado casos de agranulocitosis con remeron®, en su mayoría reversibles pero en algunos casos fatal. Todos los casos fatales involucraron pacientes mayores de 65 años. El médico deberá estar alerta ante síntomas como fiebre, dolor de garganta, estomatitis u otros signos de infección; ante la aparición de dichos síntomas, se deberá interrumpir el tratamiento y realizar un hemograma.

Ictericia:

Se debe discontinuar el tratamiento si hay ictericia.

Condiciones que necesitan supervisión:

Se requiere una dosificación cuidadosa, así como también un monitoreo regular y estricto, en pacientes con:

- epilepsia y síndrome orgánico cerebral; de la experiencia clínica surge que raramente se producen crisis en pacientes tratados con mirtazapina oral, como con otros antidepresivos, remeron® debe ser iniciado cuidadosamente en pacientes que tienen una historia de convulsiones. El tratamiento debe discontinuarse en cualquier paciente que desarrolle convulsiones, o donde haya un incremento en la frecuencia de convulsión.
- insuficiencia hepática: después de una dosis oral sencilla de 15 mg de mirtazapina, el clearance de mirtazapina fue disminuido en aproximadamente el 35% en pacientes con falla hepática moderada o media, en comparación con sujetos con función hepática normal. La concentración promedio en plasma de mirtazapina se disminuyó en cerca del 55%.
- insuficiencia renal: después de una dosis oral sencilla de 15 mg de mirtazapina, en pacientes con insuficiencia renal moderada (10ml/min=clearance de creatinina<40 ml/min) y grave (clearance de creatinina = 10ml/min) el clearance de mirtazapina se disminuyó en cerca del 30% y 50%, respectivamente, en comparación con sujetos normales. La concentración promedio en plasma de mirtazapina fue aumentada en 55% y 115%, respectivamente. No se encontraron diferencias significativas en pacientes con insuficiencia renal media (40 ml/min=clearance de creatinina<80 ml/min) en comparación con el grupo control.
- cardiopatías como trastornos de la conducción, angina de pecho e infarto de miocardio reciente, casos en los cuales se deberán tomar las precauciones normales y administrar cuidadosamente medicación concomitante.
- hipotensión.
- diabetes mellitus: en pacientes con diabetes, los antidepresivos pueden alterar el control glicémico. Puede necesitarse un ajuste en la dosis de insulina y/o de hipoglicémicos orales y se recomienda un monitoreo regular.

Asimismo, al igual que con otros antidepresivos, se deberá tener en cuenta lo siguiente:

- puede ocurrir agravamiento de los síntomas psicóticos cuando se administran antidepresivos a pacientes con esquizofrenia u otros trastornos psicóticos; los pensamientos paranoides pueden intensificarse.
- cuando se trata la fase depresiva de la psicosis maníaco-depresiva, ésta puede transformarse en fase maníaca, pacientes con una historia de anía/hipomanía deben ser monitoreados regularmente. La mirtazapina debe discontinuarse en cualquier paciente que entre en fase maniaca.
- si bien remeron® no produce adicción, la experiencia posmarketing muestra que la interrupción abrupta del tratamiento después de la administración a largo plazo a veces puede causar síntomas de abstinencia. En su mayoría, las reacciones de abstinencia son leves. Entre los diversos síntomas de abstinencia informados, los más frecuentes son mareos, agitación, ansiedad, cefalea y náuseas. Aunque se han informado como síntomas de abstinencia, se deberá tener en cuenta que estos síntomas pueden estar relacionados con la enfermedad subyacente. Se recomienda discontinuar el tratamiento con mirtazapina en forma gradual.
- se debe tener precaución en pacientes con alteraciones en la micción como hipertrofia prostática y en pacientes con glaucoma agudo de ángulocerrado y con aumento en la presión intraocular (aunque hay una pequeña probabilidad de problemas con remeron®, por su muy débil actividad anticolinérgica).
- acatisia/ inquietud psicomotora: el uso de antidepresivos ha estado asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o inquietante, y necesidad de movimiento, a menudo acompañado por una incapacidad para permanecer sentado o estar quieto. Es más probable que esto ocurra dentro de las primeras semanas de tratamiento. En pacientes que desarrollen estos síntomas, el incremento de la dosis puede ser perjudicial.
- el efecto de remeron® (mirtazapina) sobre el intervalo de la onda qtc fue evaluado en un ensayo clínico, aleatorizado y placebo controlado de moxifloxacina, involucrando 54 voluntarios sanos, usando análisis de exposición/ respuesta. Este ensayo reveló que tanto la dosis de mirtazapina de 45 mg (terapéutica) y 75 mg (supraterapéuticas), no afectaron el intervalo de la onda qtc de forma clínicamente significativa.
- debe tenerse precaución cuando se prescribe remeron® en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o antecedentes familiares de prolongación del qt, y en uso concomitante con otros medicamentos que supuestamente prolongan el intervalo qtc.
- hiponatremia  
Se ha reportado muy raramente hiponatremia con el uso de mirtazapina. Debe tenerse precaución en pacientes en riesgo, como pacientes de edad avanzada o pacientes tratados de forma concomitante con medicamentos de los que se sabe producen hiponatremia.
- síndrome serotoninérgico  
Interacción con sustancias activas serotoninérgicas: el síndrome serotoninérgico puede ocurrir cuando son utilizados concomitantemente inhibidores selectivos de recaptación



de serotonina (isrss) con otras sustancias activas serotoninérgicas. Los síntomas de síndrome serotoninérgico pueden ser hipertermia, rigidez, mioclonías, inestabilidad autonómica con posibles rápidas fluctuaciones de los signos vitales, cambios del estado mental que incluyen confusión, irritabilidad y agitación extrema que progresa a delirio y coma.

Se recomienda tener precaución y un monitoreo clínico regular cuando estas sustancias son combinadas con mirtazapina. El tratamiento con remeron® debe discontinuarse si dichos eventos ocurren y debe iniciarse un tratamiento sintomático de soporte. Desde la experiencia postmercado aparece que el síndrome serotoninérgico ocurre muy raramente en pacientes tratados solo con remeron®.

- pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada son a menudo más sensibles, especialmente con respecto a los efectos indeseables de los antidepresivos. Durante la investigación clínica con remeron® administrado de forma oral, no han sido reportados efectos indeseables más a menudo en pacientes de edad avanzada que en otros grupos de edad.

- lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa lapp o mala absorción de glucosa galactosa no deberán tomar este medicamento.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la información para prescribir versión 04 2016 para el producto de la referencia.

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la información para prescribir versión 04 2016 para el producto de la referencia.**

### 3.14.3. VASERETIC® 20mg / 12,5mg TABLETAS

Expediente : 228032  
 Radicado : 2015151388 / 2016115261  
 Fecha : 22/08/2016  
 Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 20mg de Enalapril maleato + 12.5mg de Hidroclorotiazida.

Forma farmacéutica: Tableta.

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión leve o moderada.

Contraindicaciones:

Anuria.

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto y en pacientes con historia de edema angioneurótico relacionado con el tratamiento previo con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina y en pacientes con angioedema hereditario o idiopático. Hipersensibilidad a otros medicamentos derivados de la sulfonamida. Embarazo y lactancia, niños menores de 14 años. Vaseretic no debe ser administrado con aliskiren en pacientes con diabetes

Precauciones:

Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática, insuficiencia cardiaca congestiva o gota".

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016004958, emitido mediante Acta No. 02 de 2016 numeral 3.14.16, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la información para prescribir versión 09-2015, para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido en el Acta No. 02 de 2016, numeral 3.14.16., ya que debe incluir la miopía transitoria y el glaucoma de ángulo estrecho como efectos adversos asociados al uso de Hidroclorotiazida, aunque estos correspondan a reportes de casos, y por lo tanto recomienda negar la información para prescribir para el producto de la referencia.

#### 3.14.4. TRENAL® 400 mg

Expediente : 40009  
 Radicado : 2015075790 / 2016033384  
 Fecha : 14/03/2016  
 Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene 400 mg de pentoxifilina

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones: Vasodilatador periférico usado en:

- Enfermedad oclusiva arterial periférica (EOAP) de origen arteriosclerótico o diabético (por ejemplo, con claudicación intermitente y dolor en reposo).
- Lesiones tróficas (como úlceras en los miembros inferiores y gangrena)
- Enfermedad vascular cerebral.

Contraindicaciones: Infarto agudo del miocardio, hemorragia severa, embarazo, hipersensibilidad al medicamento, adminístrese con precaución en pacientes hipotensos o que estén recibiendo agentes antihipertensivos, en enfermedad coronaria severa y pacientes diabéticos. En la promoción al cuerpo médico debe advertirse que su eficacia depende de la capacidad funcional vascular.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015013010 emitido mediante Acta No. 18 de 2015, numeral 3.14.6., con el fin de continuar con el proceso de aprobación de Información Prescriptiva TRENAL®– Pentoxifilina Versión CCDS V06 y CCDS V 07 LRC 29 Mayo 2015. Revisión: Marzo 2.016 para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 18 de 2015, numeral 3.14.6., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la información prescriptiva TRENAL®– Pentoxifilina Versión CCDS V06 y CCDS V 07 LRC 29 Mayo 2015. Revisión: Marzo 2.016 para el producto de la referencia.

### 3.14.5. PROFENID® INYECTABLE 100 mg

Expediente : 36471  
 Radicado : 2016014969  
 Fecha : 09/02/2016  
 Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada ampolla de 2 mL contiene Ketoprofeno 100 mg

Forma farmacéutica: Solución Inyectable.

Indicaciones: Antiinflamatorio no esteroide, analgésico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurotico. Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o aines. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa, puede aumentar los efectos anticoagulantes de la cumarina. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass) advertencias: tercer trimestre de embarazo y lactancia. Insuficiencia renal grave.

(Depuración de creatinina <30 ml/min) insuficiencia hepática moderada. Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas. El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (asa) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación la aprobación de la información prescribir versión CCSI V 2.0 LRC 5 Noviembre 2.015. Revisión Enero 2016, para el producto de la referencia.

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

### 3.15. PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

#### 3.15.1 2016021009 / 2016117048/16137761

Expediente : 20105910  
Fecha : 24/08/2016

Protocolo : CA209-274 “Estudio de Fase 3, randomizado, a doble ciego, multicéntrico, de nivolumab adyuvante versus placebo en pacientes con carcinoma urotelial invasivo de alto riesgo. (CheckMate 274: CHECKpoint pathway and nivoluMAb clinical Trial Evaluation 274)

Patrocinador: Bristol Myers Squibb de Colombia S.A.  
Organización de Investigación por Contrato (CRO): N/A

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016008090 emitido mediante Acta No. 09 de 2016, numeral 3.15.2, con el fin de continuar con el proceso de aprobación del protocolo de la referencia.

Adicionalmente, mediante radicado 16137761 el interesado allega aclaración al radicado 2016021009 donde se explica como se va a mantener el doble ciego.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante mediante Acta No. 09 de 2016 Segunda Parte, numeral 3.15.2., y previo concepto favorable del Comité de Ética en Investigación; la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar el protocolo de la referencia con los documentos de soporte relacionados competencia de la Sala.

**Especialidad del protocolo** : Oncología, Urología  
**Producto en investigación** : BMS-936558 (Nivolumab)  
**Forma farmacéutica** : Solución para inyección  
**Indicación propuesta** : Pacientes que han sido sometidos a una resección radical de IUC (Carcinoma Urotelial Invasivo) originado en la vejiga o el tracto urinario superior (pelvis renal o uréter) y que presentan alto riesgo de recurrencia.

Adicionalmente ésta Sala considera adecuadas las cantidades de medicamento, dispositivos médicos y demás suministros listados con radicado número 2016021009 para los asuntos relacionados con el protocolo de la referencia, y está de acuerdo con la información relacionada sobre las muestras biológicas a exportar únicamente relacionadas con el protocolo de la referencia.

Se informa que la documentación relacionada, se remite al Grupo de Programas Especiales – Buenas Prácticas Clínicas de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, para lo de su competencia.

### 3.16. UNIFICACIONES

#### 3.16.1 DOXORUBICINA CLORHIDRATO

Radicado : 2015137951  
 Fecha : 23/05/2016  
 Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

**CONCEPTO:** La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo doxorubicina clorhidrato en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

**Concentraciones:** Polvo para reconstituir a solución inyectable 10mg, 20mg, 50 mg, 100 mg, Solución inyectable 2 mg / ml.

**Forma farmacéutica:** Vial con polvo para reconstituir a solución inyectable o vial con solución inyectable

**Indicaciones:** Tratamiento de carcinoma transicional , sarcoma osteogénico, sarcoma de ewing, rabdomiosarcoma, neuroblastoma, carcinoma de mama, carcinoma ovárico, carcinoma tiroideo, carcinoma gástrico, tumor de Wilms, linfomas, leucemia linfoblástica aguda, otras neoplasias malignas de pulmón y sangre.

**Contraindicaciones:** No utilizar en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a los derivados de la antraciclina. No administre a pacientes que han desarrollado mielosupresión o hepatopatía previamente con el uso de otros agentes antineoplásicos o con radioterapia ni en aquellos que han recibido tratamientos acumulativos máximos previos con doxorubicina u otra antraciclina ya que se incrementa el riesgo de cardiotoxicidad. Así mismo la doxorubicina, se contraíndica durante el embarazo, lactancia, falla cardíaca, cardiopatía y depresión de la médula ósea.

**Precauciones y advertencias:**

Doxorubicina debe administrarse sólo bajo la supervisión de un médico calificado con experiencia en el tratamiento citotóxico para el uso intravenoso o intravesical. Hidrocloruro de doxorubicina puede potenciar la toxicidad de otros tratamientos antineoplásicos. Se debe llevar un control cuidadoso de las posibles complicaciones clínicas, especialmente en pacientes de edad avanzada, en pacientes con antecedentes de cardiopatía o con mielosupresión, o en pacientes que previamente hayan sido tratados con antraciclinas o con radiación mediastínica.

El tratamiento inicial con doxorubicina requiere una estrecha observación del paciente y un completo seguimiento analítico. Por consiguiente, podría recomendarse la hospitalización de los pacientes, al menos durante la primera fase del tratamiento. Doxorubicina puede causar infertilidad durante la administración del fármaco.

Antes de comenzar el tratamiento con doxorubicina los pacientes deben recuperarse de la toxicidad aguda del tratamiento citotóxico previo (afecciones tales como estomatitis, neutropenia, trombocitopenia e infecciones generalizadas).

Antes o durante el tratamiento con doxorubicina, se recomienda realizar los siguientes exámenes de control (la frecuencia de estos exámenes dependerá del estado general, de la dosis y de la medicación concomitante):

- Radiografías de los pulmones y el tórax, y ECG
- Monitorización regular de la función cardíaca (FEVI mediante, p. ej., ECG, UCG y MUGA)
- Inspección diaria de la cavidad oral y la faringe para detectar posibles cambios en la mucosa.
- Análisis de sangre: hematocrito, plaquetas, recuento diferencial de leucocitos, SGPT, SGOT, LDH, bilirrubina, ácido úrico.

### Control del tratamiento

Antes de comenzar el tratamiento, se recomienda medir la función hepática mediante pruebas convencionales como la AST, ALT, fosfatasa alcalina y bilirrubina, así como la función renal. Control de la función ventricular izquierda

Debe realizarse un análisis de la FEVI mediante ecografía o gammagrafía cardíaca con el fin de optimizar el estado cardíaco del paciente. Este control debe llevarse a cabo antes del comienzo del tratamiento y después de cada dosis acumulada de aproximadamente 100 mg/m<sup>2</sup>.

### Función cardíaca

La cardiotoxicidad es uno de los riesgos inherentes al tratamiento con antraciclinas, que puede manifestarse por acontecimientos tempranos (es decir, agudos) o tardíos (es decir, con retraso).

#### Acontecimientos tempranos (es decir, agudos):

La cardiotoxicidad temprana de doxorubicina consiste principalmente en taquicardia sinusal y/o alteraciones del ECG, tales como cambios inespecíficos de la onda ST-T. También se han documentado taquiarritmias, entre las que se incluyen contracciones ventriculares prematuras y taquicardia ventricular, bradicardia, así como bloqueo auriculoventricular y bloqueo de rama. Estos síntomas generalmente indican toxicidad aguda transitoria. Estos efectos no suelen predecir el desarrollo subsiguiente de cardiotoxicidad tardía, y generalmente no se consideran para la interrupción del tratamiento con doxorubicina. El aplanamiento y el ensanchamiento del complejo QRS más allá de los límites normales pueden indicar cardiomiopatía inducida por doxorubicina. Como regla general, en pacientes con un valor normal de la FEVI basal (= 50%), una disminución del 10% del valor absoluto o un descenso por debajo del umbral del

50% indica una disfunción cardíaca y, en dicha situación, se debe considerar cuidadosamente la posibilidad de administrar tratamiento con doxorubicina.

#### Acontecimientos tardíos (es decir, con retraso):

En términos generales, la cardiotoxicidad tardía se desarrolla en las fases avanzadas del curso del tratamiento con doxorubicina o entre 2 y 3 meses después de la finalización del tratamiento, si bien también se han registrado acontecimientos posteriores, aparecidos varios meses o años después de la finalización del tratamiento. La cardiomiopatía tardía se manifiesta por la reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) y/o signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), tales como disnea, edema pulmonar, edema dependiente, cardiomegalia y hepatomegalia, oliguria, ascitis, derrame pleural y ritmo de galope cardíaco. Asimismo, se han documentado efectos subagudos, tales como pericarditis/miocarditis. La ICC potencialmente mortal es la forma más grave de cardiomiopatía inducida por antraciclinas y representa la toxicidad limitante de la dosis acumulada del fármaco.

Es necesario evaluar la función cardíaca antes de someter a los pacientes al tratamiento con doxorubicina y deben permanecer bajo monitorización durante todo el tratamiento para minimizar el riesgo de sufrir insuficiencia cardíaca grave. Es posible reducir el riesgo mediante un seguimiento regular de la FEVI durante el curso del tratamiento, procediéndose a la interrupción inmediata de doxorubicina tras el primer signo de alteración de la función. El método de cuantificación más adecuado para la evaluación repetida de la función cardíaca (evaluación de la FEVI) incluye la ventriculografía isotópica (MUGA) o la ecocardiografía (ECO). Se recomienda una evaluación cardíaca basal mediante un ECG y, o bien un escáner MUGA o bien una ECO, especialmente en pacientes con factores de riesgo para una mayor cardiotoxicidad. Deben realizarse repetidas determinaciones de la FEVI mediante MUGA o ECO, en particular con una mayor dosis acumulada de antraciclina. La técnica utilizada para la evaluación debe ser coherente durante todo el seguimiento.

La probabilidad de desarrollar ICC, que se estima aproximadamente entre el 1% y el 2% con una dosis acumulativa de 300 mg/m<sup>2</sup>, aumenta lentamente hasta la dosis acumulada total de 450-550 mg/m<sup>2</sup>. A partir de entonces, el riesgo de desarrollar ICC aumenta marcadamente y se recomienda no exceder una dosis acumulada máxima de 550 mg/m<sup>2</sup>. Si el paciente presenta otros posibles factores de riesgo de cardiotoxicidad (antecedentes de enfermedad cardiovascular, tratamiento previo con otras antraciclinas o antracenosodionas, radioterapia previa o concomitante en la zona del mediastino/pericardio y uso concomitante de medicamentos con la capacidad de suprimir la contractilidad cardíaca, tales como ciclofosfamida y 5-



fluorouracilo), se puede producir cardiotoxicidad con doxorubicina a dosis acumuladas más bajas y se debe llevar a cabo una estrecha monitorización de la función cardíaca.

Los niños y adolescentes tienen mayor riesgo de desarrollar una cardiotoxicidad tardía después de la administración de doxorubicina. Las mujeres pueden tener un riesgo mayor que los hombres. Se recomienda realizar un seguimiento de las evaluaciones cardíacas periódicas para controlar este efecto.

Es probable que la toxicidad de doxorubicina y otras antraciclinas o antracenodionas sea aditiva.

### Función hepática

La principal vía de eliminación de doxorubicina es el sistema hepatobiliar. Antes del tratamiento con doxorubicina y durante este debe evaluarse la bilirrubina sérica total. Los pacientes con concentraciones elevadas de bilirrubina pueden experimentar un aclaramiento más lento del fármaco, lo que conlleva un aumento general de la toxicidad. Se recomiendan dosis más bajas en estos pacientes. Los pacientes con insuficiencia hepática grave no deben recibir doxorubicina.

### Toxicidad hematológica

Doxorubicina puede producir mielosupresión. Los perfiles hematológicos deben evaluarse antes de cada ciclo de tratamiento con doxorubicina y durante este, y debe incluirse un recuento diferencial de glóbulos blancos (leucocitos). La leucopenia y/o granulocitopenia (neutropenia) reversible dependiente de la dosis es la manifestación predominante de la toxicidad hematológica de doxorubicina y constituye la toxicidad aguda limitante de la dosis más común de este fármaco. Normalmente, la leucopenia y la neutropenia alcanzan el punto más bajo entre los días 10 y 14 después de la administración del fármaco; en la mayoría de los casos, el recuento de leucocitos/neutrófilos vuelve a los valores normales el día 21. Si los valores sanguíneos no se normalizan debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis o aumentar el intervalo posológico. También puede producirse trombocitopenia y anemia. Las consecuencias clínicas de la mielosupresión grave incluyen fiebre, infecciones, sepsis/septicemia, choque séptico, hemorragia, hipoxia tisular o muerte.

### Leucemia secundaria

Se han documentado casos de leucemia secundaria, con o sin fase preleucémica, en pacientes tratados con antraciclinas (doxorubicina incluida). La leucemia

secundaria es más común cuando estos medicamentos se administran en combinación con otros agentes antineoplásicos susceptibles de dañar al ADN, cuando los pacientes hayan recibido un intenso tratamiento previo con medicamentos citotóxicos o cuando se haya intensificado la dosis de antraciclinas. Estas leucemias pueden tener un período de latencia de 1 a 3 años.

### Administración intravesical

La administración intravesical de doxorubicina puede causar síntomas de la cistitis química (es decir, disuria, polaquiuria, nicturia, estranguria, hematuria, necrosis de la pared de la vejiga). Se debe prestar especial atención en caso de problemas con el catéter (es decir, obstrucción uretral causada por la invasión de un tumor intravesical). La administración intravesical está contraindicada en el caso de tumores que hayan penetrado en la vejiga (más allá de T1).

No debe considerarse la ruta de administración intravesical en pacientes con tumores invasivos que hayan penetrado en la pared de la vejiga, infecciones urinarias o inflamación de la vejiga.

### Control de las concentraciones séricas de ácido úrico:

Durante el tratamiento puede aumentar la concentración de ácido úrico sérico. En caso de hiperuricemia, se debe instaurar un tratamiento antihiperuricémico.

En los pacientes con deterioro grave de la función renal puede ser necesario reducir la dosis.

### Efectos gastrointestinales

Se recomienda una profilaxis antiemética.

**Nota:** No debe utilizarse doxorubicina en presencia de inflamaciones, ulceraciones o diarrea.

### Extravasación

Una inyección perivenosa incorrecta se traduce en necrosis local y tromboflebitis. Una sensación de ardor en la región de la aguja de perfusión es indicativa de administración perivenosa. Si se produce una extravasación, se ha de detener de inmediato la perfusión o inyección; se debe dejar la aguja colocada durante un corto periodo y, seguidamente, retirarla tras una breve aspiración. En caso de extravasación, comience la perfusión intravenosa de dexrazoxano, a más tardar 6

horas después de la extravasación (ver ficha técnica de dexrazoxano para consultar la posología e información adicional). En caso de que esté contraindicado el uso de dexrazoxano, se recomienda aplicar dimetilsulfóxido (DMSO) al 99% a nivel local sobre un área con el doble del tamaño del área afectada (4 gotas por 10 cm<sup>2</sup> de área de superficie cutánea) y repetir esta aplicación tres veces al día durante un período no inferior a 14 días. Si fuese necesario, debe considerarse el desbridamiento. Debido al mecanismo antagónico, es necesario enfriar la zona después de la aplicación de DMSO (vasoconstricción frente a vasodilatación), por ejemplo, para reducir el dolor. No se debe usar DMSO en pacientes que estén recibiendo dexrazoxano para tratar la extravasación inducida por antraciclinas. En una revisión bibliográfica pueden observarse otras medidas que han sido tratadas de forma polémica y que carecen de valor confirmado.

## Radioterapia

También se ha documentado la aparición de toxicidad inducida por la radiación (miocardio, mucosas, piel y el hígado). Es imprescindible tomar precauciones especiales en los pacientes que hayan sido sometidos a radioterapia anteriormente, estén recibiendo radioterapia de forma concomitante o tengan previsto recibir radioterapia. Estos pacientes corren un riesgo especial de sufrir reacciones locales en el campo de radiación (fenómeno de recuerdo) si se utiliza doxorubicina. En relación con esto, se han documentado casos de hepatotoxicidad grave, en ocasiones mortal (lesiones hepáticas). La radiación mediastínica previa aumenta la cardiotoxicidad de doxorubicina. La dosis acumulada de 400 mg/m<sup>2</sup> no debe superarse, especialmente en este caso.

## Infertilidad

Doxorubicina puede tener efectos genotóxicos y puede causar infertilidad durante la administración del fármaco. En las mujeres, doxorubicina puede causar amenorrea. Aunque la ovulación y la menstruación regresan tras la finalización del tratamiento, puede observarse una menopausia prematura. Las mujeres no deben quedarse embarazadas durante el tratamiento y hasta 6 meses después del mismo.

Doxorubicina es mutagénica y puede provocar lesiones cromosómicas en los espermatozoides humanos. La oligospermia o la azoospermia puede ser permanente; sin embargo, se ha documentado que en algunos casos la cifra de espermatozoides regresa a los niveles normoespérmicos. Esto puede ocurrir

varios años después del final del tratamiento. Los varones tratados con doxorubicina deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces. También se aconseja no tener hijos durante el tratamiento y en los 6 meses posteriores a este, y buscar consejo sobre la crioconservación (o criopreservación) del esperma antes del tratamiento, debido a la posibilidad de infertilidad irreversible como consecuencia de la administración de doxorubicina.

#### Tratamientos antineoplásicos:

Doxorubicina puede potenciar la toxicidad de otros tratamientos antineoplásicos. Se han registrado casos de exacerbación de la cistitis hemorrágica inducida por ciclofosfamida y una mayor hepatotoxicidad de 6-mercaptopurina. Al igual que con otros agentes citotóxicos, se ha documentado la aparición de tromboflebitis y fenómenos tromboembólicos, incluida la embolia pulmonar (en algunos casos mortales), con el uso de doxorubicina.

#### Vacunas:

Por lo general, este medicamento no se recomienda en combinación con vacunas vivas atenuadas.

Se debe evitar el contacto con las personas recientemente vacunadas contra la polio. La administración de vacunas vivas o vivas atenuadas en pacientes inmunocomprometidos debido a agentes quimioterápicos incluyendo doxorubicina, puede resultar en infecciones graves o fatales. Las vacunas muertas o inactivadas pueden administrarse; a pesar de ello la respuesta a dichas vacunas puede verse disminuida.

#### Otros:

El aclaramiento sistémico de doxorubicina se reduce en pacientes obesos (es decir, >130% del peso corporal ideal).

#### Síndrome de lisis tumoral:

Doxorubicina puede inducir hiperuricemia como consecuencia del intenso catabolismo de la purina que acompaña a la rápida lisis de las células neoplásicas inducida por el fármaco (síndrome de lisis tumoral). Las concentraciones de ácido úrico, potasio, fosfato de calcio y creatinina en sangre deberían evaluarse después del tratamiento inicial. La hidratación, la alcalinización de la orina y la profilaxis con alopurinol para prevenir la hiperuricemia pueden reducir al mínimo las posibles complicaciones del síndrome de lisis tumoral.

Una sensación de picor o ardor en el lugar de administración puede significar un pequeño grado de extravasación. Si se produce extravasación o existen sospechas de que se haya producido, la inyección debe suspenderse y reiniciarse en un vaso sanguíneo diferente. El enfriamiento de la zona durante 24 horas puede reducir el malestar. El paciente debe ser cuidadosamente monitorizado durante varias semanas. Puede ser necesario aplicar medidas quirúrgicas.

Doxorubicina puede hacer que la orina adquiera un color rojo. Es necesario informar a los pacientes de que esto no plantea ningún peligro para la salud.

No debe repetirse la dosis en presencia o tras el desarrollo de mielosupresión o úlceras bucales. Este último signo puede ser precedido por una premonitoria sensación de ardor bucal y no es recomendable repetir la dosis en presencia de este síntoma.

### Excipientes

Este medicamento contiene 0,15 mmol (3,5 mg) de sodio por ml, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

### Dosificación:

### Posología y administración:

Doxorubicina sólo debe administrarse bajo la supervisión de un médico cualificado con amplia experiencia en el tratamiento citotóxico. Además, los pacientes deben monitorizarse cuidadosamente y con frecuencia durante el tratamiento.

Debido al riesgo de cardiomiopatía, que con frecuencia es mortal, es necesario evaluar los riesgos y beneficios de cada paciente antes de cada administración.

Doxorubicina se administra por vía intravenosa e intravesicalmente y no debe administrarse por vía oral, subcutánea, intramuscular o intratecal. Doxorubicina puede administrarse por vía intravenosa en forma de inyección durante unos minutos, de perfusión corta de hasta una hora o de perfusión continua de hasta 96 horas.

La solución se administra mediante un sistema de tubo de flujo uniforme para perfusión intravenosa con una solución inyectable de cloruro de sodio a 9 mg/ml (0,9%) o con una solución inyectable de dextrosa a 50 mg/ml (5%) durante 2-15 minutos. Esta técnica minimiza el riesgo de tromboflebitis o extravasación

perivenosa, que puede producir celulitis local, formación de vesículas y necrosis tisular graves. No se recomienda una inyección intravenosa directa, debido al riesgo de extravasación, que puede ocurrir incluso en presencia de retorno sanguíneo adecuado mediante aspiración con aguja.

#### Administración por vía intravenosa:

La dosis de doxorubicina depende de la posología, el estado de salud general y el tratamiento previo del paciente. La pauta posológica de la administración de doxorubicina puede variar de acuerdo con la indicación (tumores sólidos o leucemia aguda) y de acuerdo con su uso en el régimen de tratamiento específico (como agente único o en combinación con otros agentes citotóxicos, o como parte de los procedimientos multidisciplinarios que incluyen una combinación de quimioterapia, cirugía, radioterapia y tratamiento hormonal).

**Monoterapia** La dosis se suele calcular en base a la superficie corporal ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Sobre esta base, se recomienda una dosis de 60-75  $\text{mg}/\text{m}^2$  de superficie corporal cada tres semanas, cuando doxorubicina se utiliza como agente único.

#### Régimen de combinación

Cuando doxorubicina se administra en combinación con otros agentes antitumorales con toxicidades solapadas, tales como ciclofosfamida por vía IV a dosis altas o compuestos de antraciclina relacionados, tales como daunorubicina, idarubicina y/o epirubicina, la dosis de doxorubicina debe reducirse a 30-60  $\text{mg}/\text{m}^2$  cada 3-4 semanas.

En los pacientes que no pueden recibir la dosis completa (p. ej., en caso de inmunosupresión, edad avanzada), una posología alternativa es de 15-20  $\text{mg}/\text{m}^2$  de superficie corporal por semana.

#### Administración intravesical:

Doxorubicina puede administrarse mediante instilación intravesical en el tratamiento del carcinoma superficial de vejiga urinaria o en la profilaxis de la recidiva del tumor posterior a resección transuretral (RTU) en pacientes con alto riesgo de recidiva. La dosis recomendada de hidrocloreto de doxorubicina para el tratamiento intravesical local de los tumores superficiales de la vejiga urinaria es la instilación de 30-50 mg en 25-50 ml de solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) para inyección. La concentración óptima es de aproximadamente 1 mg/ml. En general, la solución debe mantenerse intravesicalmente entre 1 y 2 horas. Durante este periodo, se debe girar al paciente 90° cada 15 minutos. El paciente no

debe beber líquidos durante las 12 horas previas al tratamiento para evitar efectos indeseados de dilución de la orina (esto debería reducir la producción de orina a unos 50 ml/h). La instilación puede repetirse con un intervalo de entre 1 semana y 1 mes, dependiendo de si el tratamiento es terapéutico o profiláctico.

### Pacientes con insuficiencia hepática

Dado que doxorubicina se excreta principalmente por vía hepática y en la bilis, la eliminación del medicamento puede disminuir en pacientes con insuficiencia hepática u obstrucción del flujo biliar, y esto podría dar lugar a graves efectos secundarios.

Las recomendaciones generales de ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática se basan en la concentración de bilirrubina sérica:

Bilirrubina sérica	Dosis recomendada
20-50 micromoles/l	½ dosis normal
> 50 micromoles/l	¼ dosis normal

Doxorubicina está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave .

### Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal (TFG < 10 ml/min), sólo se debe administrar el 75% de la dosis prevista.

Con el fin de evitar la cardiomiopatía, se recomienda que la dosis acumulada total de doxorubicina (incluidos los medicamentos relacionados, como daunorubicina) no exceda de 450-550 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal. Si un paciente con enfermedad cardíaca concomitante recibe irradiación mediastinal y/o cardíaca o tratamiento previo con agentes alquilantes, o si el paciente es de alto riesgo (hipertensión arterial desde hace más de 5 años, lesiones coronarias, valvulares o miocárdicas previas o edad superior a 70 años), no debe superarse una dosis total máxima de 400 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal y debe controlarse la función cardíaca.

### Dosis en población pediátrica

Es posible que la dosis en niños deba reducirse, consulte los protocolos de tratamiento y la bibliografía especializada.

### Pacientes obesos

En el caso de los pacientes obesos, podría considerarse la posibilidad de administrar una dosis inicial reducida o de un intervalo posológico prolongado.

#### Reacciones adversas:

El tratamiento con doxorubicina causa frecuentemente reacciones adversas, y algunas de estas reacciones son lo bastante graves como para aconsejar una monitorización cuidadosa de los pacientes. La frecuencia y el tipo de reacciones adversas varían con la velocidad de administración y la dosis. La supresión de la médula ósea es una reacción adversa aguda limitante de la dosis, y suele ser transitoria. Las consecuencias clínicas de la toxicidad hematológica o mieloide de doxorubicina pueden ser fiebre, infecciones, sepsis/septicemia, choque séptico, hemorragias, hipoxia tisular o muerte. En casi todos los pacientes se observan náuseas y vómitos, así como alopecia.

Se han documentado las siguientes reacciones adversas asociadas al tratamiento con doxorubicina.

Las frecuencias se definen mediante la siguiente convención:

**Muy frecuentes ( $\leq 1/10$ )**

**Frecuentes ( $\leq 1/100$  a  $< 1/10$ )**

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

**Raras ( $\leq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )**

**Muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)**

	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Desconocidas
Infecciones e infestaciones	Sepsis, septicemia			



Neoplasias benignas y malignas			Leucemia mieloide aguda secundaria, cuando se administra en combinación con fármacos antineoplásicos que dañan el ADN, síndrome de lisis tumoral	Leucemia linfocítica aguda y leucemia mielogénica aguda.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Mielosupresión, leucopenia y neutropenia			Trombocitopenia, anemia
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones anafilácticas	
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Anorexia	Deshidratación		Hiperuricemia
Trastornos oculares			Conjuntivitis	Queratitis y lagrimeo
Trastornos cardiacos	Cardiomiopatía, (2%: p. ej., reducción de la FEVI, disnea);			Arritmia, reducción asintomática de la fracción de eyección en el ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca congestiva.  La cardiotoxicidad puede manifestarse con taquicardia incluyendo taquicardia supraventricular y cambios del ECG (p. ej., taquicardia

				sinusal, taquiarritmia, taquicardia ventricular, bradicardia, bloqueo de rama y atrioventricular). Se recomienda controles por ECG de rutina y tener precaución en pacientes con alteración de la función cardíaca.
Trastornos vasculares		Flebitis		Tromboflebitis; tromboembolismo; sofocos, shock
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos, mucositis/ estomatitis, diarrea	En combinación con citarabina pueden aparecer hemorragia gastrointestinal, dolor abdominal o ulceración de las membranas mucosas de la boca, faringe, esófago y tracto digestivo; se ha descrito ulceración y necrosis del colon, en particular, del ciego		Esofagitis, erosiones gástricas, colitis.  Hiperpigmentación de la mucosa oral.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.				Broncoespasmo, neumonitis por radiación.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	Prurito, reacción de hipersensibilidad local del campo de radiación (fenómeno de recuerdo)	Urticaria, exantema, reacciones locales eritematosas a lo largo de la vena que se utilizó para la inyección, hiperpigmentación de la piel y las uñas, onicólisis	Hipoxia tisular, eritema acral y disestesia palmo-plantar
Trastornos renales y urinarios	Pueden producirse reacciones locales (cistitis química) con el tratamiento intravesical (es decir, disuria, polaquiuria, nicturia, estranguria, hematuria, (necrosis de la pared de la vejiga)			
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				Amenorrea, oligospermia, azoospermia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Reacciones anafilácticas, fiebre, mareos	Sensación de picor o ardor en el lugar de la administración Malestar/debilidad, astenia, escalofríos
Trastornos hepatobiliares				Hepatotoxicidad, aumento transitorio de las enzimas hepáticas
Procedimientos médicos y quirúrgicos				La extravasación puede provocar celulitis local,

				formación de vesículas y necrosis tisular graves, que pueden requerir medidas quirúrgicas (incluyendo injerto de piel).
--	--	--	--	---

### Interacciones:

La cardiotoxicidad de doxorubicina se ve reforzada por el uso previo o concomitante de otras antraciclinas, o de otros fármacos potencialmente cardiotóxicos (p. ej., 5-fluorouracilo, ciclofosfamida o paclitaxel) o con productos que afecten a la función cardíaca (como los antagonistas del calcio). Cuando se utiliza doxorubicina junto con los agentes mencionados anteriormente, se deberá monitorizar cuidadosamente la función cardíaca.

El uso de trastuzumab en combinación con antraciclinas (como doxorubicina) se asocia a un alto riesgo de cardiotoxicidad. Por el momento, trastuzumab y antraciclinas no deben utilizarse en combinación, excepto en estudios clínicos bien controlados en los que se monitorice la función cardíaca. Si se utilizan antraciclinas después del final de un tratamiento con trastuzumab, puede existir un riesgo elevado de cardiotoxicidad. La vida media de trastuzumab es de 28,5 días y puede persistir en la circulación hasta 24 semanas. Si es posible, debe dejarse un intervalo suficiente (hasta 24 semanas) entre el final de un tratamiento con trastuzumab y el comienzo del tratamiento con antraciclinas. Es imprescindible un control minucioso de la función cardíaca.

La hepatotoxicidad de doxorubicina puede verse reforzada por otras modalidades de tratamiento hepatotóxico (p. ej., 6-mercaptopurina).

Doxorubicina se metaboliza por acción del citocromo P450 (CYP450) y es un sustrato del transportador de Pgp. La administración concomitante de inhibidores del citocromo P450 y/o Pgp puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de doxorubicina y, por consiguiente, mayor toxicidad. Y a la inversa, la administración concomitante de inductores del citocromo P450, como rifampicina y barbitúricos, puede reducir las concentraciones plasmáticas de doxorubicina y reducir la eficacia.

La ciclosporina, un inhibidor de CYP3A4 y Pgp, aumentó el AUC de doxorubicina y doxorubicina en un 55% y 350%, respectivamente. La combinación podría requerir

el ajuste de la dosis. También se ha demostrado que cimetidina reduce el aclaramiento plasmático y aumenta la AUC de doxorubicina.

El paclitaxel administrado poco antes de doxorubicina puede disminuir el aclaramiento e incrementar las concentraciones plasmáticas de doxorubicina. Algunos datos indican que esta interacción es menos pronunciada cuando se administra doxorubicina antes de paclitaxel.

Los barbitúricos pueden dar lugar a un aclaramiento plasmático acelerado de doxorubicina, mientras que la administración concomitante de fenitoína puede traducirse en menores concentraciones plasmáticas de fenitoína.

Se registraron concentraciones séricas elevadas de doxorubicina tras la administración concomitante de doxorubicina y ritonavir.

Los efectos tóxicos del tratamiento con doxorubicina pueden aumentar en una combinación con otros citostáticos (p. ej., citarabina, cisplatino, ciclofosfamida). Puede producirse necrosis del intestino grueso, con hemorragia masiva e infecciones graves, en conexión con los tratamientos combinados con citarabina.

La clozapina puede incrementar el riesgo y la gravedad de la toxicidad hematológica de doxorubicina.

Durante el tratamiento con doxorubicina puede producirse una notable nefrotoxicidad de la anfotericina B.

Dado que doxorubicina se metaboliza rápidamente y se elimina predominantemente por el sistema biliar, la administración concomitante de agentes quimioterapéuticos hepatotóxicos conocidos (p. ej., mercaptopurina, metotrexato, estreptozocina) podría aumentar la toxicidad de doxorubicina como consecuencia de la reducción del aclaramiento hepático del fármaco. Cuando sea imprescindible el tratamiento concomitante con fármacos hepatotóxicos se deberá modificar la posología de doxorubicina.

Doxorubicina es un potente agente radiosensibilizante, y los fenómenos de recuerdo inducidos por éste pueden resultar mortales. Cualquier tratamiento de radiación anterior, concomitante o posterior puede aumentar la cardiotoxicidad o hepatotoxicidad de doxorubicina. Esto también es aplicable a los tratamientos concomitantes con medicamentos cardiotoxicos o hepatotóxicos.

Doxorubicina puede exacerbar la cistitis hemorrágica causada por el tratamiento previo con ciclofosfamida.

**El tratamiento con doxorubicina puede incrementar la concentración sérica de ácido úrico, por lo que puede ser necesario ajustar la dosis de los agentes hipouricemiantes.**

**Doxorubicina puede reducir la biodisponibilidad oral de la digoxina.**

**Durante el tratamiento con doxorubicina, los pacientes no deben recibir vacunas activas y también deben evitar el contacto con las personas vacunadas recientemente contra la poliomielitis.**

**En un estudio clínico se observó un incremento del AUC de doxorubicina de un 21% cuando se administró con sorafenib 400 mg dos veces al día. Se desconoce la importancia clínica de este hallazgo.**

**Condición de venta: Con Formula Facultativa**

**Vía de administración: Intravenosa e intravesical.**

Para dar cumplimiento al artículo 15 de la Resolución 2014033531 de 2014 se deja constancia en la presente acta que los asuntos relacionados en los numerales del 3.1.1. al 3.16., corresponden a casos relacionados con el otorgamiento, modificación, renovación, llamado revisión de oficio y o cualquier otro trámite asociado a registros sanitarios que requieren de la expedición del correspondiente acto administrativo por parte de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, lo anterior sin perjuicio de la revisión integral de la presente acta, que deberá surtirse al interior de dicha Dependencia.

Siendo las 13:00 del día 11 de Noviembre de 2016, se da por terminada la sesión ordinaria – virtual.

Se firma por los que en ella intervinieron:

\_\_\_\_\_  
**JORGE OLARTE CARO**  
 Miembro SEMPB Comisión Revisora

\_\_\_\_\_  
**FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL G.**  
 Miembro SEMPB Comisión Revisora

\_\_\_\_\_  
**JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ**  
 Miembro SEMPB Comisión Revisora

\_\_\_\_\_  
**MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO**  
 Miembro SEMPB Comisión Revisora



**LUCÍA DEL ROSARIO ARTEAGA DE GARCÍA**  
 Miembro SEMPB Comisión Revisora

**MARIO FRANCISCO GUERRERO**  
 Miembro SEMPB Comisión Revisora

**JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ**  
 Miembro SEMPB Comisión Revisora

**GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ**  
 Secretaria Ejecutiva SEMPB Comisión Revisora

**LUZ HELENA FRANCO CHAPARRO**  
 Secretaria Técnico de la Sala Especializada de Medicamentos  
 y Productos Biológicos de la Comisión Revisora