

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 05

SESIÓN ORDINARIA - PRESENCIAL

22, 23, 24 Y 25 DE FEBRERO DE 2016

ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
 - 3.1. EVALUACIONES FARMACOLÓGICAS
 - 3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO
 - 3.1.2. PRODUCTO NUEVO
 - 3.1.3. PRODUCTO BIOLÓGICO
 - 3.1.4. NUEVA ASOCIACIÓN
 - 3.1.5. NUEVA FORMA FARMACÉUTICA
 - 3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN
 - 3.1.7. INCLUSIÓN EN NORMAS FARMACOLÓGICAS
 - 3.1.9. NUEVA DOSIFICACIÓN
 - 3.2. ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS
 - 3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES
 - 3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES
 - 3.6. INFORMES DE SEGURIDAD
 - 3.8. RECURSOS DE REPOSICIÓN
 - 3.9. MEDICAMENTOS VITALES NO DISPONIBLES
 - 3.10. DERECHOS DE PETICIÓN
 - 3.11. CONSULTAS Y OTROS
 - 3.12. ACLARACIONES Y CORRECCIONES
 - 3.16. UNIFICACIÓN DE INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

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

Secretaria Ejecutiva de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos
 Mayra Alejandra Gómez Leal

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Se aprueban las Actas:

Acta No. 01 de 2016 SEMPB
 Acta No. 02 Primera parte de 2016 SEMPB
 Acta No. 02 Segunda parte de 2016 SEMPB
 Acta No. 03 de 2016 SEMPB
 Acta No. 04 de 2016 SEMPB

3. TEMAS A TRATAR

3.1. EVALUACIONES FARMACOLÓGICAS

3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO

A) PRODUCTOS BIOLÓGICOS/BIOTECNOLÓGICOS

3.1.1.1 PRAXBIND®

Expediente : 20102557
 Radicado : 2015159673
 Fecha : 30/11/2015
 Interesado : Boehringer Ingelheim International GmbH
 Fabricante : Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG

Composición: Cada mililitro de solución para inyección/infusión contiene 50 mg de Idarucizumab

Forma farmacéutica: Solución para inyección/infusión

Indicaciones: Praxbind[®] es un agente reversor específico de Dabigatrán, cuyo uso está indicado en pacientes tratados con Pradaxa[®] (Dabigatrán etexilato) cuando se requiere una reversión rápida de los efectos anticoagulantes de Dabigatrán:

- Para cirugías de emergencia y/o procedimientos de urgencia.
- En cuadros de sangrado no controlado o potencialmente fatal.

Contraindicaciones: Ninguna

Precauciones y Advertencias:

Idarucizumab se une específicamente al Dabigatrán, y revierte su efecto anticoagulante. Carece de todo efecto de reversión sobre los demás anticoagulantes.

El tratamiento con Praxbind[®] puede usarse en conjunción con medidas de soporte estándar, las cuales deben considerarse en función de lo que sea médicamente apropiado.

Hipersensibilidad:

El riesgo del uso de Praxbind[®] en pacientes con hipersensibilidad (p. ej., reacción anafilactoide) conocida al Idarucizumab o a cualquiera de sus excipientes debe sopesarse con precaución frente al potencial beneficio de un tratamiento de emergencia con este producto. En el caso de producirse una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica grave, debe suspenderse de inmediato la administración de Praxbind[®] e iniciarse la terapia apropiada.

Intolerancia hereditaria a la fructosa:

La dosis recomendada de Praxbind[®] contiene 4 g de sorbitol entre sus excipientes. En los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, la administración parenteral de

sorbitol se ha asociado con cuadros reportados de hipoglucemia, hipofosfatemia, acidosis metabólica, elevación del ácido úrico, insuficiencia hepática aguda con colapso de la función de excreción, de síntesis, y muerte. Por lo tanto, en los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, el riesgo del tratamiento con Praxbind® debe sopesarse frente al potencial beneficio de un tratamiento de emergencia con este producto.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Embarazo:

No existen datos sobre el uso de Praxbind® en mujeres embarazadas. No se han llevado a cabo estudios de toxicidad para la reproducción y el desarrollo, dada la naturaleza del producto medicinal y el uso clínico previsto. Praxbind® puede usarse durante el embarazo en tanto el beneficio clínico previsto supere los riesgos potenciales.

Lactancia:

Se desconoce si Praxbind® se excreta en la leche humana.

Fertilidad:

No existen datos sobre el efecto de Praxbind® en la fertilidad.

Insuficiencia renal:

No se requieren ajustes de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal. La insuficiencia renal no repercutió sobre el efecto de reversión de Idarucizumab.

En los estudios de Fase I, Praxbind® se ha investigado en sujetos con un clearance de creatinina de entre 44 y 213 ml/min. No se han estudiado sujetos con un clearance de creatinina inferior a 44 ml/min en la Fase I.

Dependiendo del grado de insuficiencia renal, se observó una reducción de la depuración total, en comparación con los sujetos sanos, que condujo a una mayor exposición al Idarucizumab.

Insuficiencia hepática:

No es esperable que la insuficiencia hepática repercuta sobre la farmacocinética de Idarucizumab.

Praxbind® no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Se sabe que los fragmentos del anticuerpo se eliminan principalmente por catabolismo proteolítico en el riñón.

Pacientes geriátricos/sexo/raza:

Sobre la base de lo determinado a partir de los análisis de farmacocinética poblacional, el sexo, la edad y la raza no tienen ninguna influencia clínicamente significativa sobre la farmacocinética de Idarucizumab.

Pacientes pediátricos:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Praxbind® en la población pediátrica.

Reacciones adversas:

Eventos Adversos reportados durante el RE-VERSE AD. (Estudio fase III, en curso, seguridad, FC y FD)

Reacciones inmunogénicas:

No se presentaron eventos adversos consistentes con hipersensibilidad a Idarucizumab en los 90 pacientes incluidos en el análisis interino del RE-VERSE AD.

Eventos Trombóticos:

Se reportaron en cinco pacientes durante un periodo de 90 días de seguimiento.

Estos eventos reflejan el potencial trombo-embólico subyacente de estos pacientes cuando no reciben la terapia de anticoagulación. Es importante aclarar que ninguno de estos pacientes se encontraba recibiendo terapia anti-trombótica.

Eventos de aparición temprana (respecto a la aplicación de Idarucizumab):

- 1 paciente con trombosis venosa profunda (DVT) y tromboembolismo pulmonar (PE): Ocurrió 48 horas después de la aplicación de Idarucizumab.

Eventos de aparición tardía (respecto a la aplicación de Idarucizumab):

- 1 Paciente con DVT (7 días luego del tratamiento con Idarucizumab).
- 1 paciente con DVT, PE y trombo atrial izquierdo (9 días luego del tratamiento con Idarucizumab).

- 1 paciente con infarto agudo al miocardio (IAM) sin elevación del segmento ST. (13 días luego del tratamiento con Idarucizumab).
- 1 paciente con accidente cerebrovascular (ACV) isquémico. (26 días luego del tratamiento con Idarucizumab).

La ausencia de una proximidad entre el tratamiento y el evento (Primer evento 48 horas después de Idarucizumab) y del hecho de que ninguno de estos pacientes estuviese anti coagulado en el momento del evento hace poco probable establecer propiedades pro-trombóticas a Idarucizumab.

Interacciones:

No se han llevado a cabo estudios formales de interacción entre Praxbind® y otros productos medicinales. Sobre la base de sus propiedades farmacocinéticas y la alta especificidad de su unión al Dabigatrán, se considera improbable que se produzcan interacciones clínicamente relevantes con otros productos medicinales.

Las investigaciones preclínicas no han indicado ninguna interacción con los expansores de volumen, los concentrados de factor de coagulación y otros anticoagulantes fuera del Dabigatrán

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada de Praxbind® es 5 g. Dos viales de 50 ml (2 x 2,5 g) conforman una dosis completa.

La dosis completa de 5 g se administra por vía intravenosa, como dos infusiones consecutivas de 5 a 10 minutos de duración cada una, o como una inyección en bolo.

Reanudación de la terapia anti-trombótica:

El tratamiento con Pradaxa (Dabigatrán etexilato) puede reiniciarse 24 horas después de la administración de Praxbind®, en tanto el paciente esté clínicamente estable y se haya logrado una hemostasia adecuada.

Tras la administración de Praxbind®, puede iniciarse otra terapia antitrombótica (p. ej., heparina de bajo peso molecular) en cualquier momento, en tanto el paciente esté clínicamente estable y se haya logrado una hemostasia adecuada. (Reilly P.)

La ausencia de una terapia anti-trombótica expone al paciente al riesgo de trombosis de su afección o enfermedad de base.

Instrucciones de uso:

- Los productos para administración parenteral deben inspeccionarse visualmente en busca de partículas y cambios de color antes de su administración.
- Praxbind® no debe mezclarse con otros productos medicinales. Puede usarse una vía intravenosa preexistente para la administración de Praxbind®. La vía debe enjuagarse con solución estéril de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) antes de la infusión y al final de la misma.
- No debe administrarse ninguna otra infusión en paralelo a través del mismo acceso intravenoso.
- Antes del uso, el vial cerrado puede conservarse a temperatura ambiente (25 °C) durante un lapso de hasta 48 horas, si se mantiene en su envase original para protegerlo de la luz, o bien durante un máximo de 6 horas si el producto está expuesto a la luz.
- Una vez que la solución se ha extraído del vial, la estabilidad química y física de Idarucizumab durante el uso está asegurada para un lapso de 1 hora a temperatura ambiente.
- Praxbind® es un producto para uso único, y no contiene conservantes.
- No se han observado incompatibilidades entre Praxbind® y los sets para infusión de policloruro de vinilo, polietileno o poliuretano o las jeringas de polipropileno.

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración como nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002
- Inserto Nro. 20150202
- Información para prescribir CCDS Nro. 0296-00

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

Composición: Cada mililitro de solución para inyección/infusión contiene 50 mg de Idarucizumab

Forma farmacéutica: Solución para inyección/infusión

Indicaciones: Praxbind® es un agente reversor específico de Dabigatrán, cuyo uso está indicado en pacientes tratados con Pradaxa® (Dabigatrán etexilato) cuando se requiere una reversión rápida de los efectos anticoagulantes de Dabigatrán:

- Para cirugías de emergencia y/o procedimientos de urgencia.
- En cuadros de sangrado no controlado o potencialmente fatal.

Contraindicaciones: Ninguna

Precauciones y Advertencias:

Idarucizumab se une específicamente al Dabigatrán, y revierte su efecto anticoagulante. Carece de todo efecto de reversión sobre los demás anticoagulantes.

El tratamiento con Praxbind® puede usarse en conjunción con medidas de soporte estándar, las cuales deben considerarse en función de lo que sea médicamente apropiado.

Hipersensibilidad:

El riesgo del uso de Praxbind® en pacientes con hipersensibilidad (p. ej., reacción anafilactoide) conocida al Idarucizumab o a cualquiera de sus excipientes debe sopesarse con precaución frente al potencial beneficio de un tratamiento de emergencia con este producto. En el caso de producirse una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica grave, debe suspenderse de inmediato la administración de Praxbind® e iniciarse la terapia apropiada.

Intolerancia hereditaria a la fructosa:

La dosis recomendada de Praxbind® contiene 4 g de sorbitol entre sus excipientes. En los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, la administración parenteral de sorbitol se ha asociado con cuadros reportados de hipoglucemia, hipofosfatemia, acidosis metabólica, elevación del ácido úrico, insuficiencia hepática aguda con colapso de la función de excreción, de síntesis, y muerte. Por lo tanto, en los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, el riesgo del tratamiento con Praxbind® debe sopesarse frente al potencial beneficio de un tratamiento de emergencia con este producto.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Embarazo:

No existen datos sobre el uso de Praxbind® en mujeres embarazadas. No se han llevado a cabo estudios de toxicidad para la reproducción y el desarrollo, dada la naturaleza del producto medicinal y el uso clínico previsto. Praxbind® puede usarse durante el embarazo en tanto el beneficio clínico previsto supere los riesgos potenciales.

Lactancia:

Se desconoce si Praxbind® se excreta en la leche humana.

Fertilidad:

No existen datos sobre el efecto de Praxbind® en la fertilidad.

Insuficiencia renal:

No se requieren ajustes de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal. La insuficiencia renal no repercutió sobre el efecto de reversión de Idarucizumab.

En los estudios de Fase I, Praxbind® se ha investigado en sujetos con un clearance de creatinina de entre 44 y 213 ml/min. No se han estudiado sujetos con una clearance de creatinina inferior a 44 ml/min en la Fase I.

Dependiendo del grado de insuficiencia renal, se observó una reducción de la depuración total, en comparación con los sujetos sanos, que condujo a una mayor exposición al Idarucizumab.

Insuficiencia hepática:

No es esperable que la insuficiencia hepática repercuta sobre la farmacocinética de Idarucizumab.

Praxbind® no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Se sabe que los fragmentos del anticuerpo se eliminan principalmente por catabolismo proteolítico en el riñón.

Pacientes geriátricos/sexo/raza:

Sobre la base de lo determinado a partir de los análisis de farmacocinética poblacional, el sexo, la edad y la raza no tienen ninguna influencia clínicamente significativa sobre la farmacocinética de Idarucizumab.

Pacientes pediátricos:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Praxbind® en la población pediátrica.

Reacciones adversas:

Eventos Adversos reportados durante el RE-VERSE AD. (Estudio fase III, en curso, seguridad, FC y FD)

Reacciones inmunogénicas:

No se presentaron eventos adversos consistentes con hipersensibilidad a Idarucizumab en los 90 pacientes incluidos en el análisis interino del RE-VERSE AD.

Eventos Trombóticos:

Se reportaron en cinco pacientes durante un periodo de 90 días de seguimiento.

Estos eventos reflejan el potencial trombo-embólico subyacente de estos pacientes cuando no reciben la terapia de anticoagulación. Es importante aclarar que ninguno de estos pacientes se encontraba recibiendo terapia anti-trombótica.

Eventos de aparición temprana (respecto a la aplicación de Idarucizumab):

- 1 paciente con trombosis venosa profunda (DVT) y tromboembolismo pulmonar (PE): Ocurrió 48 horas después de la aplicación de Idarucizumab.

Eventos de aparición tardía (respecto a la aplicación de Idarucizumab):

- 1 Paciente con DVT (7 días luego del tratamiento con Idarucizumab).
- 1 paciente con DVT, PE y trombo atrial izquierdo (9 días luego del tratamiento con Idarucizumab).

- 1 paciente con infarto agudo al miocardio (IAM) sin elevación del segmento ST. (13 días luego del tratamiento con Idarucizumab).
- 1 paciente con accidente cerebrovascular (ACV) isquémico. (26 días luego del tratamiento con Idarucizumab).

La ausencia de una proximidad entre el tratamiento y el evento (Primer evento 48 horas después de Idarucizumab) y del hecho de que ninguno de estos pacientes estuviese anti coagulado en el momento del evento hace poco probable establecer propiedades pro-trombóticas a Idarucizumab.

Interacciones:

No se han llevado a cabo estudios formales de interacción entre Praxbind® y otros productos medicinales. Sobre la base de sus propiedades farmacocinéticas y la alta especificidad de su unión al Dabigatrán, se considera improbable que se produzcan interacciones clínicamente relevantes con otros productos medicinales.

Las investigaciones preclínicas no han indicado ninguna interacción con los expansores de volumen, los concentrados de factor de coagulación y otros anticoagulantes fuera del Dabigatrán

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada de Praxbind® es 5 g. Dos viales de 50 ml (2 x 2,5 g) conforman una dosis completa.

La dosis completa de 5 g se administra por vía intravenosa, como dos infusiones consecutivas de 5 a 10 minutos de duración cada una, o como una inyección en bolo.

Reanudación de la terapia anti-trombótica:

El tratamiento con Pradaxa (Dabigatrán etexilato) puede reiniciarse 24 horas después de la administración de Praxbind®, en tanto el paciente esté clínicamente estable y se haya logrado una hemostasia adecuada.

Tras la administración de Praxbind®, puede iniciarse otra terapia antitrombótica (p. ej., heparina de bajo peso molecular) en cualquier momento, en tanto el paciente esté clínicamente estable y se haya logrado una hemostasia adecuada. (Reilly P.)

La ausencia de una terapia anti-trombótica expone al paciente al riesgo de trombosis de su afección o enfermedad de base.

Instrucciones de uso:

- Los productos para administración parenteral deben inspeccionarse visualmente en busca de partículas y cambios de color antes de su administración.
- Praxbind® no debe mezclarse con otros productos medicinales. Puede usarse una vía intravenosa preexistente para la administración de Praxbind®. La vía debe enjuagarse con solución estéril de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) antes de la infusión y al final de la misma.
- No debe administrarse ninguna otra infusión en paralelo a través del mismo acceso intravenoso.
- Antes del uso, el vial cerrado puede conservarse a temperatura ambiente (25 °C) durante un lapso de hasta 48 horas, si se mantiene en su envase original para protegerlo de la luz, o bien durante un máximo de 6 horas si el producto está expuesto a la luz.
- Una vez que la solución se ha extraído del vial, la estabilidad química y física de Idarucizumab durante el uso está asegurada para un lapso de 1 hora a temperatura ambiente.
- Praxbind® es un producto para uso único, y no contiene conservantes.
- No se han observado incompatibilidades entre Praxbind® y los sets para infusión de policloruro de vinilo, polietileno o poliuretano o las jeringas de polipropileno.

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 17.4.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto a la información conceptuada.

Asimismo, la Sala recomienda declarar el principio activo Idarucizumab como nueva entidad química a la luz del Decreto 2085 de 2002.

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

3.1.1.2 PORTRAZZA™

Expediente : 20102534
 Radicado : 2015159471
 Fecha : 30/11/2015
 Interesado : Eli Lilly and Company
 Fabricante : Eli Lilly and Company

Composición: Cada ml de Solución inyectable contiene 16 mg de Necitumumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Portrazza™, combinado con gemcitabina y cisplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas escamosas localmente avanzado o metastásico.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad/Reacciones Relacionadas a la Perfusión (RRP)

No administrar Portrazza™ en pacientes con reacciones de hipersensibilidad graves (Grado 3-4) previas al necitumumab o a alguno de los otros ingredientes utilizado en la formulación.

Precauciones y Advertencias:

Eventos Tromboembólicos:

Se observaron eventos tromboembólicos venosos (ETV) y eventos tromboembólicos arteriales (ETA) con Portrazza™ en combinación con gemcitabina y cisplatino. La interrupción de Portrazza™ en pacientes que experimentaron un ETV o un ETA debe considerarse después de una exhaustiva valorización del riesgo beneficio para el paciente individual. En el Estudio 1, la incidencia de eventos Grado 5 en el brazo Portrazza™+GC frente el brazo GC fue del 0,2% frente a 0,2% (ETV) y del 0,6% frente a 0,2% (ETA).

Eventos Tromboembólicos Serios Observados con Portrazza™ en Combinación con Pemetrexed y Cisplatino:

No se recomienda el uso de Portrazza™ en combinación con pemetrexed y cisplatino. En un estudio clínico de cáncer pulmonar de células no-pequeñas no escamosas

avanzado, los pacientes experimentaron una mayor tasa de eventos Portrazza™+pemetrexed y cisplatino en comparación con el brazo pemetrexed y cisplatino solo. En este estudio clínico la adición de Portrazza™ al pemetrexed y cisplatino no mejoró la supervivencia de los pacientes con cáncer pulmonar de células no-pequeñas no escamosas avanzado.

Reacciones Relacionadas a la Perfusión:

En el Estudio 1 se reportaron reacciones relacionadas a la perfusión. La mayoría de las RRP se produjeron después de la primera o segunda administración de Portrazza™. Monitorear a los pacientes durante y después de la perfusión para detectar signos de RRP en un ámbito que cuente con equipo de reanimación y los recursos médicos adecuados fácilmente disponibles.

En el caso de RRP leve o moderada (Grado 1 o 2), reducir la velocidad de perfusión y premedicar para perfusiones posteriores.

Interrumpir de inmediato y en forma permanente la administración de Portrazza™ en el caso de RRP graves (Grado 3 o 4).

Reacciones de la Piel:

En el Estudio 1 se reportaron reacciones de la piel con Portrazza™. La aparición de reacciones de la piel se produjo principalmente durante el primer ciclo de tratamiento. En el caso de reacciones de la piel de Grado 3, modificar la dosis de Portrazza™.

Interrumpir de inmediato y en forma permanente la administración de Portrazza™ en el caso de reacciones de la piel grave (Grado 4), o en el caso de induración/fibrosis de la piel Grado 3.

Anomalías Electrolíticas:

Monitorear periódicamente a los pacientes para la hipomagnesemia, hipocalcemia, hipopotasemia e hipofosfatemia durante y después del tratamiento con Portrazza™.

Uso en Poblaciones Específicas:

Embarazo:

La lactancia o suspender el fármaco, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

Uso pediátrico:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Portrazza™ en pacientes pediátricos.

Uso en ancianos:

De los 538 pacientes tratados con Portrazza™+GC en el Estudio 1, el 39% tenía 65 años y más, mientras que el 19,7% tenía 70 años y más. No se observaron diferencias globales en la seguridad o la eficacia entre los pacientes con 65 años y más y los sujetos más jóvenes, sin embargo, en los pacientes de 70 años y más, el hazard ratio para la sobrevida global fue de 1,03 (0,75; 1,42). No se identificó diferencias entre los pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes en otra experiencia clínica reportada, pero una mayor sensibilidad de algunos pacientes de edad avanzada no puede ser descartada.

Mujeres y Hombres con Potencial Reproductivo:

Fertilidad:

Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que Portrazza™ puede deteriorar la fertilidad durante el tratamiento, sin embargo el riesgo de deterioro de la fertilidad a largo plazo es bajo.

No se observaron efectos adversos sobre los órganos reproductores masculinos o femeninos en monos tratados con necitumumab

Anticoncepción:

Sobre la base de su mecanismo de acción, Portrazza™ puede causar daño fetal. Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo a evitar quedar embarazada mientras reciben Portrazza™ y durante al menos 3 meses después de la última dosis de Portrazza™.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas al fármaco se describen en mayor detalle en otras secciones del inserto:

- Eventos tromboembólico.
- Reacciones relacionadas a la perfusión.
- Reacciones de la Piel.

Experiencia en estudios clínicos:

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas en estudios clínicos de otro fármaco y

pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Se evaluó la seguridad de Portrazza™ a través de estudios clínicos, incluyendo 1079 pacientes en el Estudio 1 que recibieron ya sea Portrazza™ en combinación con gemcitabina y cisplatino (GC) o GC solo. Los pacientes de ambos brazos del Estudio 1 estaban autorizados a someterse al tratamiento del estudio de combinación por un máximo de 6 ciclos. Los pacientes en el brazo Portrazza™+GC que no tuvieron progresión, continuaron recibiendo Portrazza™ como agente único hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Los pacientes en el brazo Portrazza™+GC recibieron una mediana de 6 ciclos de Portrazza™+GC, y el 48,5% de los pacientes recibieron más de seis ciclos de Portrazza™. Los pacientes en el brazo GC recibieron una mediana de 5 ciclos de G y C, siendo que el 47,9% de los pacientes recibieron seis ciclos.

Los pacientes que continuaron con Portrazza™ como agente único después del término de la quimioterapia (N=27551%) recibieron una mediana de 4 ciclos adicionales (rango de 1-41 ciclos) de Portrazza™.

Estudio 1 - Cáncer Pulmonar de Células No-Pequeñas Escamosas – Uso Combinado con Gemcitabina y Cisplatino

En el Estudio 1, las reacciones adversas más frecuentes (todos los grados) observadas en los pacientes tratados con Portrazza™ con una tasa $\geq 30\%$ y $\geq 2\%$ mayor que en el brazo GC fueron reacciones de la piel, y mediante pruebas de laboratorio hipomagnesemia e hipocalcemia.

La Tabla 2 proporciona la frecuencia y la intensidad de las reacciones adversas a medicamento (RAMs) que han sido reportadas en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con Portrazza™ en el Estudio 1 y refleja la frecuencia de las RAMs durante la etapa de quimioterapia de combinación del estudio de tratamiento en que se comparó directamente Portrazza™+GC frente a GC.

Las reacciones adversas (todos los grados) clínicamente relevantes informadas en $\geq 1\%$ y $< 5\%$ de los pacientes tratados con Portrazza™+GC durante la etapa de quimioterapia fueron: eventos tromboembólicos arteriales (4,3%), infección del tracto urinario (4,1%), disuria (2,4%), disfagia (2,2%), úlceras bucales (1,5%), dolor orofaríngeo (1,1%), espasmos musculares (1,7%), flebitis (1,7%) e hipersensibilidad/RRP (1,5%).

Reacciones de la piel, incluyendo pero no limitada a la erupción cutánea, ocurrieron en el 78,8% de los pacientes tratados con Portrazza™ en el Estudio 1, siendo que fueron serias en el 8,2% de los pacientes (todas de Grado 3) y la tasa de interrupción de Portrazza™ debido a reacciones de la piel fue de 2,2%, incluyendo 1,7% debido a la erupción cutánea

Reacciones relacionadas a la perfusión se produjo en el 1,5% de los pacientes tratados con Portrazza™ en el Estudio 1, siendo que fueron serias en el 0,4% de los pacientes (todas de Grado 3) y la tasa de interrupción de Portrazza™ debido a RRP fue de 0,4%.

De acuerdo con pruebas de laboratorio las siguientes reacciones adversas ocurrieron más frecuentemente en el brazo Portrazza™+GC comparado con el brazo GC durante la etapa de quimioterapia: hipomagnesemia (todos los grados, 81,3% frente a 70,2%; grado 3 o 4, 18,7% frente a 7,2%), hipocalcemia corregida por la albúmina (todos los grados, 33% frente a 22,9%; grado 3 o 4, 4,2% frente a 2,3%), hipofosfatemia (todos los grados, 23,6% frente a 17,6%; grado 3 o 4, 4,4% frente a 3,2%).

Inmunogenicidad:

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe potencial de inmunogenicidad. En los estudios clínicos, 71 (8,4%) de los 814 pacientes tratados con Portrazza™+GC con muestras de suero post basales fueron positivos cuando evaluados por un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) para anticuerpos anti-necitumumab emergentes del tratamiento.

La detección de formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad para anticuerpos (incluyendo los anticuerpos neutralizantes) en el ensayo verse afectada por diversos factores que incluyen la metodología del ensayo, la manipulación de las muestras, el momento de la recogida de muestra, medicaciones concomitantes y enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra Portrazza™ con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede inducir a error.

Interacciones:

Los datos de un estudio de interacción que involucro a Portrazza™ y gemcitabina/cisplatino en pacientes con tumores sólidos indican que la farmacocinética de gemcitabina y cisplatino no se alteran cuando se administran conjuntamente con Portrazza™.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada de Portrazza™ es de 800 mg (dosis absoluta) administrada como perfusión intravenosa durante 50 minutos en los Días 1 y 8 de cada ciclo de 3 semanas. Continuar con la administración de Portrazza™ hasta observar progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable

Vía de Administración: Perfusión intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración como nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002
- Inserto versión CDS30OCT14 v 3.0 (30Sep15)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y teniendo en cuenta que en los estudios presentados el balance riesgo beneficio para el producto es desfavorable dado que todos los efectos adversos serios presentados (grado mayor o igual que 3), como hipomagnesemia, embolia pulmonar, hipocalcemia, trastornos cutáneos, entre otros, son más frecuente que la terapia estándar, y la adición de necitumumab no aporta beneficio con relevancia clínica al tratamiento estándar, en tiempo libre de progresión y supervivencia global, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe presentar estudios clínicos adicionales que permitan demostrar un mejor perfil de seguridad y eficacia.

3.1.1.3. KALBITOR®

Expediente : 20103397
 Radicado : 2015166374
 Fecha : 11/12/2015
 Interesado : Pint Pharma Gesellschaft m.b.H
 Fabricante : Dyax Corp.

Composición: Cada mL de solución inyectable contiene 10 mg de Ecallantide

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Presentaciones: Caja con tres viales, cada vial contiene 10mg/ml de ingrediente activo.
 Dosis recomendada 30 mg/ml. Sistema Multidosis

Indicaciones: Kalbitor® (ecallantide) está indicado para el tratamiento de ataques agudos de angioedema hereditario (HAE) en pacientes mayores de 12 años de edad.

Contraindicaciones: No administre Kalbitor a un paciente con hipersensibilidad clínica conocida a Kalbitor

Precauciones y Advertencias: Se han producido reacciones de hipersensibilidad posiblemente graves, incluida la anafilaxia, en pacientes tratados con Kalbitor. En estudios clínicos, de los 255 pacientes con HAE tratados con Kalbitor intravenoso o subcutáneo, 10 pacientes (4 %) experimentaron anafilaxia. En el subgrupo de 187 pacientes tratados con Kalbitor subcutáneo, 5 pacientes (3 %) experimentaron anafilaxia. Los síntomas asociados con estas reacciones han incluido malestar torácico, rubor, edema faríngeo, prurito, rinorrea, estornudos, congestión nasal, irritación de garganta, urticaria, sibilancia e hipotensión. Estas reacciones se produjeron en el término de la primera hora después de la dosis. Otras reacciones adversas que indican reacciones de hipersensibilidad incluyeron las siguientes: prurito (5 %), erupción cutánea (3 %) y urticaria (2 %). Se debe observar a los pacientes durante un período apropiado después de la administración de Kalbitor, teniendo en cuenta el tiempo transcurrido hasta el inicio de la anafilaxia que se ha observado en ensayos clínicos. Dada la similitud entre los síntomas de hipersensibilidad y de HAE agudo, los pacientes deben supervisarse de cerca en caso de una reacción de hipersensibilidad.

Dosificación y Grupo Etario: La dosis recomendada de Kalbitor es de 30 mg (3 ml), administrados de forma subcutánea en tres inyecciones de 10 mg (1 ml). Si el ataque persiste, puede administrarse una dosis adicional de 30 mg en el término de 24 horas. Kalbitor® (ecallantide) está indicado para el tratamiento de ataques agudos de angioedema hereditario (HAE) en pacientes mayores de 12 años de edad

Vía de Administración: Subcutánea

Interacciones: No se realizaron estudios formales de interacciones farmacológicas. No se realizaron estudios del metabolismo in vitro.

Efectos Adversos: En general, las reacciones adversas más frecuentes en 255 pacientes con HAE fueron dolor de cabeza (16 %), náuseas (13 %), fatiga (12 %), diarrea (11 %), infecciones de las vías respiratorias superiores (8 %), reacciones en el lugar de la inyección (7 %), rinofaringitis (6 %), vómitos (6 %), prurito (5 %), dolor en la parte superior del abdomen (5 %) y pirexia (5 %). Se informó anafilaxia en el 4 % de los pacientes con HAE. Las reacciones en el lugar de la inyección se caracterizaron por prurito local, eritema, dolor, irritación, urticaria y/o hematoma.

Condición de Venta: Uso Institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Nueva entidad química y protección de datos según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002 para la declaración de nueva entidad química
- Inclusión normas farmacológicas
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 2015166374

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.

B) PRODUCTOS DE SINTESIS

3.1.1.4. PARSABIV® SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20103275
 Radicado : 2015165346
 Fecha : 20/12/2015
 Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S
 Fabricante : Patheon Manufacturing Services LLC

Composición: Cada solución inyectable contiene 3,1 mg de etelcalcetida HCl equivale a una solución de 2,5 mg de etelcalcetida en 0,5 mL (5 mg/mL).

Cada solución inyectable contiene 6,2 mg de etelcalcetida HCl equivale a una solución de 5 mg de etelcalcetida en 1 mL (5 mg/mL).

Cada solución inyectable contiene 12,3 mg de etelcalcetida HCl equivale a una solución de 10 mg de etelcalcetida en 2 mL (5 mg/mL).

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Presentaciones: Parsabiv inyectable se suministra como vial de único uso (vidrio tipo I) con tapón (fluoropolímero laminado elastomérico) y un sello de aluminio con tapa de protección contra el polvo flip-off que contiene 5 mg/mL de etelcalcetida como solución

estéril, sin preservantes, lista para utilizar en las siguientes concentraciones y tamaños de empaque:

Concentración de la Dosis	Tamaño de Empaque
Vial de un solo uso de 2,5 mg/0,5 mL	Empaque por 1,6,10 y 42 unidades
Vial de un solo de 5 mg/1 mL	Empaque por 1,6,10 y 42 unidades
Vial de un solo de 10 mg/2 mL	Empaque por 1,6,10 y 42 unidades

Indicaciones: Parsabiv está indicado para el tratamiento del hiperparatiroidismo (HPT) secundario en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) sometidos a hemodiálisis.

Contraindicaciones:

Hipocalcemia

Parsabiv no debe iniciarse si el calcio sérico corregido es menor al límite inferior de normalidad.

Hipersensibilidad

Parsabiv está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida al ingrediente activo o a cualquiera de los excipientes

Precauciones y Advertencias:

Hipocalcemia

Parsabiv disminuye el calcio sérico y puede producir hipocalcemia. El tratamiento con Parsabiv no debe iniciarse en pacientes con ERC que están recibiendo diálisis si el calcio sérico corregido es menor al límite inferior de normalidad.

Se recomienda monitorear a los pacientes con relación a la ocurrencia de hipocalcemia. Se deben monitorear los niveles de calcio sérico antes de iniciar el tratamiento, dentro de la semana después del inicio o ajuste de la dosis y cada 4 semanas durante el tratamiento con Parsabiv. Las posibles manifestaciones de hipocalcemia incluyen parestesias, mialgias, espasmos musculares y convulsiones. Debe recomendarse a los pacientes contactar a un profesional de la salud si presentan síntomas de hipocalcemia.

Si se presentan disminuciones clínicamente significativas en el calcio sérico corregido, deberán tomarse medidas para aumentar los niveles de calcio sérico.

Arritmia Ventricular y Prolongación de QT Secundaria a Hipocalcemia:

Las disminuciones en el calcio sérico pueden prolongar el intervalo QT, lo que potencialmente puede conllevar a arritmia ventricular. Mientras se está bajo tratamiento con PARSABIV se recomienda monitorear estrechamente los niveles de calcio sérico en pacientes con síndrome de QT prolongado congénito, antecedentes de prolongación de QT, antecedentes familiares de síndrome de QT prolongado o muerte cardiaca súbita y otras condiciones que predisponen a la prolongación del intervalo QT y a la arritmia ventricular.

Convulsiones:

El umbral de las convulsiones puede disminuirse por las reducciones significativas en los niveles del calcio sérico. Mientras esté recibiendo PARSABIV se debe monitorear de cerca los niveles de calcio sérico en pacientes con antecedentes de trastornos convulsivos.

Empeoramiento de la Insuficiencia Cardíaca

La disminución del desempeño miocárdico, hipotensión e insuficiencia cardiaca congestiva pueden asociarse con reducciones significativas en los niveles de calcio sérico. Los niveles de calcio sérico en pacientes con antecedentes de falla cardiaca congestiva deben monitorearse mientras se están tratando con PARSABIV®, ya que puede asociarse con reducciones en los niveles de calcio sérico.

Coadministración con Otros Productos

Los pacientes que están recibiendo Parsabiv no deben recibir cinacalcet HCl. La administración concurrente puede conllevar a hipocalcemia severa.

Administrar Parsabiv con precaución en pacientes que están recibiendo otros medicamentos conocidos por disminuir el calcio sérico. Se debe monitorear de cerca los niveles de calcio sérico en pacientes que estén recibiendo otros medicamentos conocidos por disminuir el calcio sérico.

Hueso Adinámico

Puede desarrollarse la enfermedad de hueso adinámico si los niveles de PTH se suprimen crónicamente por debajo de 100 pg/mL. Si los niveles de PTH disminuyen por debajo del rango objetivo recomendado, la dosis de esteroides de vitamina D y/o Parsabiv debe reducirse o se debe interrumpir el tratamiento. Después de la

interrupción, reiniciar la terapia a una dosis menor para mantener la PTH en el rango objetivo

Dosificación y Grupo Etario: La dosis inicial recomendada de Parsabiv para adultos es de 5 mg administrados mediante inyección en bolo 3 veces por semana. Parsabiv se administra en la línea venosa del circuito de conexión a hemodiálisis al final del tratamiento durante la devolución del líquido o intravenosamente después de devolver la sangre al paciente. El calcio sérico corregido debe ser $\geq 8,3$ mg/dL antes de la administración de la primera dosis de Parsabiv, antes del aumento de la dosis de Parsabiv, o al reinicio de Parsabiv después de interrumpir la dosis.

Parsabiv debe titularse de modo que las dosis se individualicen entre 2,5 mg y 15 mg. Parsabiv no debe administrarse con una frecuencia mayor a 3 veces por semana. Deberá medirse la hormona paratiroidea (PTH) después de 4 semanas de iniciar o ajustar la dosis de Parsabiv para determinar si es necesario ajustar la dosis. La dosis de Parsabiv puede aumentarse en incrementos de 2,5 mg o 5 mg con una frecuencia no mayor a cada 4 semanas hasta una dosis máxima de 15 mg 3 veces por semana hasta alcanzar el valor de PTH objetivo. Si la PTH es menor al rango objetivo, la dosis de Parsabiv debe reducirse o interrumpirse temporalmente. Si se interrumpe la dosis, Parsabiv deberá reiniciarse a una dosis menor hasta alcanzar el nivel de PTH objetivo deseado.

El calcio sérico debe medirse dentro de 1 semana después del inicio o ajuste de la dosis de Parsabiv. Una vez la dosis de mantenimiento se ha establecido, deberá medirse el calcio sérico corregido aproximadamente cada 4 semanas. En caso de que se presenten disminuciones clínicamente significativas en los niveles de calcio sérico corregido menores de 8,3 mg/dL y/o se presenten síntomas de hipocalcemia, se recomienda el siguiente manejo:

Valor de Calcio Sérico Corregido o Síntomas Clínicos de Hipocalcemia	Recomendaciones
<8,3 mg/dL (2,07 mmol/L) y $\geq 7,5$ mg/dL (1,88 mmol/L)	<ul style="list-style-type: none"> Si se considera clínicamente indicado: <ul style="list-style-type: none"> Empezar o aumentar suplementos de calcio, quelantes de fosfato que contengan calcio, y/o esteroides de vitamina D Aumentar la concentración del calcio en el líquido de diálisis
<7,5 mg/dL (1,88 mmol/L) o se presentan síntomas de hipocalcemia	<ul style="list-style-type: none"> Interrumpir PARSABIV hasta que los niveles de calcio sérico corregido sean $\geq 8,3$ mg/dL (2,07 mmol/L) y se resuelvan los síntomas de hipocalcemia (si estaban presentes). Si se considera clínicamente indicado:

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Iniciar o aumentar suplementos de calcio, los quelantes de fosfato que contengan calcio, y/o esteroides de vitamina D. ○ Aumentar la concentración de calcio en el líquido de diálisis. ● Reiniciar PARSABIV a una dosis 5 mg menor que la última dosis administrada. Si la última dosis de PARSABIV administrada al paciente fue 2,5 mg o 5 mg, reiniciar a 2,5 mg una vez los niveles de calcio sérico corregido sean \geq 8,3 mg/dL (2,07 mmol/L) y se resuelvan los síntomas de hipocalcemia (si estaban presente).
--	--

Si se omite un tratamiento de hemodiálisis programado regularmente, Parsabiv debe administrarse en el siguiente tratamiento de hemodiálisis a la misma dosis. No administrar las dosis omitidas. Si las dosis de Parsabiv se omiten durante más de 2 semanas, Parsabiv deberá administrarse a 5 mg (o 2,5 mg si esa era la última dosis administrada al paciente) y titular hasta alcanzar el valor de PTH deseado.

Parsabiv puede utilizarse solo o en combinación con esteroides de vitamina D y/o quelantes de fosfato.

Vía de Administración: Parsabiv se administra en la línea venosa del circuito de conexión a hemodiálisis al final del tratamiento durante la devolución del líquido o intravenosamente después de devolver la sangre al paciente.

Interacciones: No existe riesgo conocido de interacción medicamentosa farmacocinética con etelcalcetida

Efectos Adversos: Empeoramiento de la insuficiencia cardiaca, diarrea, náusea, vómito, disminución del calcio en la sangre, hipocalcemia, hipercalemia, hipofosfatemia, espasmo muscular, mialgia, cefalea, parestesia, hipotensión

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:

- Aprobación de la evaluación farmacológica de nueva entidad química, forma farmacéutica y concentración.
- Declarar como Nueva Entidad Química el principio activo Etelcalcetida y protección de los datos de prueba de acuerdo con el Decreto 2085/2002.
- Aprobación de indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias.

- Aprobación de inserto Versión 1 del 29 de octubre de 2015
- Aprobación Información para prescribir Versión 1 del 29 de octubre de 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.

3.1.1.5. OFEV® 100 mg CÁPSULAS BLANDAS OFEV® 150 mg CÁPSULAS BLANDAS

Expediente : 20103084
Radicado : 2015163954
Fecha : 09/12/2015
Interesado : Boehringer Ingelheim International GmbH
Fabricante : Catalent Germany Eberbach GmbH

Composición: Cada cápsula contiene 100 mg de nintedanib (base libre) correspondiente a 120,4 mg de nintedanib esilato.

Cada cápsula contiene 150 mg de nintedanib (base libre) correspondiente a 180,6 mg de nintedanib esilato.

Forma farmacéutica: Cápsulas de Gelatina Blanda

Presentaciones: Caja por 60 Capsulas

Indicaciones: Ofev® está indicado para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) y para reducir la velocidad de progresión de la enfermedad.

Contraindicaciones: Ofev® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a nintedanib, al maní o a la soja, o a cualquiera de sus excipientes.

Ofev® está contraindicado durante el embarazo.

Precauciones y Advertencias:

Trastornos gastrointestinales

Diarrea

En los estudios INPULSIS, la diarrea fue el evento gastrointestinal más frecuente, y fue

informado en el 62,4 % versus el 18,4 % de los pacientes tratados con Ofev[®] y placebo, respectivamente. En la mayoría de los pacientes, el evento fue de intensidad leve a moderada y se produjo dentro de los primeros 3 meses de tratamiento. La diarrea condujo a la discontinuación del nintedanib en el 4,4 % de los pacientes.

La diarrea debe tratarse ante la aparición de los primeros síntomas con una hidratación adecuada y con productos medicinales antidiarreicos, p. ej. Loperamida, y puede requerir la interrupción del tratamiento. El tratamiento con Ofev[®] podrá reanudarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día) o en la dosis completa (150 mg dos veces al día). En el caso de que persista un cuadro de diarrea severa a pesar del tratamiento sintomático, deberá discontinuarse el tratamiento con Ofev[®].

Náuseas y vómitos

Las náuseas y los vómitos fueron eventos adversos informados con frecuencia. En la mayoría de los pacientes con náuseas y vómitos, el evento fue de intensidad leve a moderada. Las náuseas condujeron a la discontinuación de nintedanib en el 2,0 % de los pacientes. Los vómitos condujeron a la discontinuación de este fármaco en el 0,8 % de los pacientes.

Si los síntomas persisten a pesar de haberse instaurado un tratamiento de soporte adecuado (lo que incluye terapia antiemética), puede ser necesario implementar una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. El tratamiento podrá reanudarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día) o en la dosis completa (150 mg dos veces al día). Ante la presencia de síntomas severos que persistan, deberá discontinuarse el tratamiento con Ofev[®].

Función hepática

La seguridad y la eficacia de Ofev[®] no han sido estudiadas en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) o severa (Child Pugh C). Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con Ofev[®] en dichos pacientes.

La administración de nintedanib estuvo asociada con elevaciones de las enzimas hepáticas (ALT, AST, ALKP, GGT), con un riesgo potencialmente mayor para las mujeres. Las elevaciones de las transaminasas fueron reversibles y no estuvieron asociadas con signos o síntomas clínicos de daño hepático. La administración de nintedanib también estuvo asociada con elevaciones de la bilirrubina. Deben determinarse los niveles de bilirrubina y transaminasas hepáticas antes de iniciarse el tratamiento con Ofev[®], y luego a intervalos periódicos (p. ej., en cada visita del paciente) o según esté clínicamente indicado.

En el caso de detectarse elevaciones de las transaminasas (AST o ALT) > 5 veces el límite superior del rango normal (ULN), se recomienda la interrupción del tratamiento con Ofev[®], y el monitoreo estrecho del paciente. Si alguna de estas elevaciones en los parámetros de función hepática estuviera asociada con signos o síntomas clínicos de daño hepático, p. ej., ictericia, deberá interrumpirse en forma definitiva el tratamiento con Ofev[®]. Deben investigarse las posibles causas alternativas de las elevaciones de las enzimas hepáticas. Una vez que las transaminasas hayan retornado a los valores basales, el tratamiento con Ofev[®] podrá reiniciarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día), que luego podrá incrementarse hasta llegar a la dosis completa (150 mg dos veces al día).

Hemorragia

La inhibición del VEGFR podría estar asociada con un mayor riesgo de sangrado. En los estudios INPULSIS con Ofev[®], no se observó ningún riesgo relevante de sangrado.

Los pacientes que tenían un riesgo conocido de sangrado, lo que incluye a los pacientes con una predisposición hereditaria al sangrado o los pacientes que estaban recibiendo una dosis completa de tratamiento anticoagulante, no fueron incluidos en los estudios INPULSIS. Por lo tanto, el tratamiento con Ofev[®] en estos pacientes podrá implementarse únicamente en el caso de que el beneficio previsto supere el potencial riesgo implicado.

Eventos tromboembólicos arteriales

Los pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular fueron excluidos de los estudios INPULSIS. Los eventos tromboembólicos arteriales fueron eventos infrecuentes: se informaron en el 0,7 % de los pacientes en el grupo de placebo y en el 2,5 % de los pacientes en el grupo de tratamiento con nintedanib.

Mientras que los eventos adversos que reflejan una cardiopatía isquémica estuvieron equilibrados entre el grupo de nintedanib y el grupo de placebo, hubo un mayor porcentaje de pacientes que tuvieron infartos de miocardio en el grupo de nintedanib (1,6 %) en comparación con el grupo de placebo (0,5 %). Debe tenerse precaución al tratar pacientes con riesgo cardiovascular incrementado, lo que incluye arteriopatía coronaria conocida. Debe considerarse la interrupción del tratamiento en los pacientes que desarrollen signos o síntomas de isquemia de miocardio aguda.

Tromboembolia venosa

En los estudios INPULSIS, no se observó ningún riesgo incrementado de tromboembolia venosa en los pacientes tratados con nintedanib. Debido al mecanismo de acción de nintedanib, los pacientes podrían tener un mayor riesgo de padecer eventos tromboembólicos.

Perforaciones gastrointestinales

En los estudios INPULSIS, no se observó ningún riesgo incrementado de perforación gastrointestinal en los pacientes tratados con nintedanib. Debido al mecanismo de acción de nintedanib, los pacientes podrían tener un mayor riesgo de padecer eventos de perforación gastrointestinal [12]. Debe tenerse especial cuidado al tratar a pacientes con una cirugía abdominal previa. Debe dejarse transcurrir un mínimo de 4 semanas luego de una cirugía abdominal antes de iniciar la administración de OFEV[®]. El tratamiento con Ofev[®] debe suspenderse definitivamente en los pacientes que desarrollen una perforación gastrointestinal.

Complicaciones de la cicatrización de las heridas

No se observó un aumento de la frecuencia de problemas de cicatrización de las heridas en los estudios INPULSIS [3]. Sobre la base de su mecanismo de acción, nintedanib podría dificultar la normal cicatrización de las heridas [12]. No se llevó a cabo ningún estudio específico en el que se investigara el efecto de nintedanib sobre la cicatrización de las heridas. Por lo tanto, el tratamiento con Ofev[®] debe ser iniciado, o reanudado en el caso de haber sido suspendido por una intervención quirúrgica, tras la confirmación de una correcta cicatrización de las heridas sobre la base del criterio clínico.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

Sobre la base de las investigaciones preclínicas, no existe evidencia de que este fármaco afecte la fertilidad masculina. A partir de los estudios de toxicidad de administración crónica y subcrónica, no existe evidencia de que la fertilidad de las hembras en las ratas se vea afectada en un nivel de exposición sistémica comparable al observado con la dosis recomendada máxima para los seres humanos (maximum recommended human dose, MRHD), de 250 mg dos veces al día.

Anticoncepción

Debe advertirse a las mujeres con potencial para procrear que sean tratadas con Ofev[®] que deben usar métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento con Ofev[®] y hasta cumplidos al menos 3 meses desde la última dosis de este fármaco. Se debe advertir a las mujeres con capacidad reproductiva que eviten quedar embarazadas mientras reciben tratamiento con Ofev[®].

Embarazo:

No existe información sobre el uso de Ofev[®] en las mujeres embarazadas; sin embargo, los estudios preclínicos en animales han confirmado la toxicidad para la reproducción con este fármaco. Dado que nintedanib puede causar daño fetal también en los seres humanos, este fármaco no debe ser utilizado durante el embarazo, y deben realizarse pruebas de embarazo como mínimo antes del inicio del tratamiento con Ofev[®].

Se debe indicar a las pacientes de sexo femenino que deben notificar a su médico o farmacéutico si quedaran embarazadas durante el tratamiento con OFEV[®].

Si la paciente quedara embarazada mientras esté recibiendo OFEV[®], deberá ser asesorada sobre el potencial riesgo para el feto. Debe considerarse la interrupción del tratamiento.

Lactancia:

No existe información sobre la excreción de nintedanib y sus metabolitos en la leche humana.

Los estudios preclínicos han indicado que se segregaron pequeñas cantidades de nintedanib y sus metabolitos ($\leq 0,5$ % de la dosis administrada) en la leche de las ratas en período de lactancia.

No se puede excluir la posibilidad de un riesgo para los neonatos/lactantes. Debe suspenderse la lactancia durante el tratamiento con OFEV[®].

Dosificación y Grupo Etario: El tratamiento con OFEV[®] debe ser iniciado y supervisado por médicos con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la FPI.

La dosis recomendada de OFEV[®] es 150 mg dos veces al día con un intervalo de aproximadamente 12 horas entre sí.

Las cápsulas de OFEV[®] deben tomarse con alimentos, deben tragarse enteras con agua y no deben masticarse ni triturarse.

En el caso de omitirse una dosis de OFEV[®], la administración debe reanudarse en el siguiente momento programado según la dosis recomendada. No debe administrarse una dosis adicional si el paciente omite una dosis. No debe excederse la dosis diaria máxima recomendada de 300 mg.

Ajuste de dosis:

Además de la instauración de tratamiento sintomático, en el caso de corresponder, el manejo de los efectos secundarios de OFEV[®], podría incluir la reducción de la dosis y la interrupción temporaria de la administración del fármaco hasta que la reacción adversa en cuestión se haya resuelto a un nivel que permita la continuación del tratamiento. El tratamiento con OFEV[®] podrá reanudarse en la dosis completa (150 mg dos veces al día) o en una dosis reducida (100 mg dos veces al día). Si el paciente no tolera el régimen de 100 mg dos veces al día, debe discontinuarse el tratamiento con OFEV[®].

En el caso de interrupciones a raíz de elevaciones de la transaminasa (AST o ALT) > 5 veces el límite superior del rango normal (upper limit of normal, ULN), una vez que las transaminasas hayan retornado a los valores basales, el tratamiento con OFEV[®] podrá reiniciarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día), que luego podrá incrementarse hasta llegar a la dosis completa (150 mg dos veces al día).

Vía de Administración: Oral

Interacciones: Los estudios de interacción se han realizado únicamente en adultos.

Glucoproteína P (P-gp)

Nintedanib es un sustrato de la P-gp. La coadministración con ketoconazol, un inhibidor potente de la P-gp, incrementó la exposición a nintedanib por un factor de 1,61 sobre la base del AUC y por un factor de 1,83 sobre la base de la C_{max} en un estudio de interacciones medicamentosas específico.

En un estudio de interacciones medicamentosas realizado con rifampicina, un potente inductor de la P-gp, la exposición a nintedanib se redujo a un 50,3 % sobre la base del AUC y a un 60,3 % sobre la base de la C_{max} ante la coadministración con rifampicina en comparación con la administración de nintedanib solo.

Si se coadministran junto con OFEV[®]. Los inhibidores potentes de la P-gp (p. ej., ketoconazol o eritromicina) pueden incrementar la exposición a nintedanib. En tales casos, debe implementarse un control estrecho de los pacientes a fin de determinar la

tolerancia a nintedanib. El manejo de los efectos secundarios puede requerir la reducción de la dosis o bien la suspensión temporaria o definitiva del tratamiento con OFEV[®].

Los inductores potentes de la P-gp (p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenitoína y hierba de San Juan) pueden reducir la exposición a nintedanib. Debe considerarse la elección de otra medicación concomitante alternativa que tenga un potencial de inducción de la P-gp nulo o mínimo.

Alimentos:

Se recomienda que OFEV[®] Se administre con alimentos

Enzima del citocromo (CYP):

Sólo una pequeña parte de la biotransformación de nintedanib involucró las vías del CYP. Nintedanib y sus metabolitos, la fracción ácido libre BIBF 1202 y su glucurónido BIBF 1202 glucurónido, no inhibieron ni indujeron las enzimas del CYP en los estudios preclínicos. Por lo tanto, se considera que la probabilidad de que se produzcan interacciones medicamentosas con nintedanib basadas en el metabolismo del CYP es baja.

Coadministración con otros fármacos.

No se exploró el potencial de interacciones de nintedanib con los anticonceptivos orales

Efectos Adversos: Nintedanib ha sido estudiado en estudios clínicos realizados en 1529 pacientes con Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI).

Los datos de seguridad que se brindan a continuación están basados en los dos estudios aleatorizados, de diseño doble ciego, controlados con placebo, de Fase 3 realizados en 1061 pacientes, en los que se comparó el tratamiento con nintedanib 150 mg dos veces al día frente a un placebo durante 52 semanas (INPULSIS-1 e INPULSIS-2).

Los eventos adversos asociados con el uso de nintedanib que fueron informados con mayor frecuencia fueron diarrea, náuseas y vómitos, dolor abdominal, disminución del apetito, descenso de peso y elevación de las enzimas hepáticas.

Resumen de reacciones adversas en los estudios aleatorizados de Fase III (FPI).

Trastornos gastrointestinales

Diarrea
Vómitos
Náuseas
Dolor abdominal

Trastornos hepatobiliares

Elevación de las enzimas hepáticas

- Elevación de la alanina aminotransferasa (ALT).
- Elevación de la aspartato aminotransferasa (AST).
- Elevación de la fosfatasa alcalina en sangre (ALKP).
- Elevación de la gamma glutamiltransferasa (GGT).

Hiperbilirrubinemia

Trastornos vasculares.

Hipertensión.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Disminución del apetito.

Descenso de peso.

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
- Nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002 para la declaración de nueva entidad química
- Información para prescribir No. 0286-02 del 24 de Abril de 2015
- Inserto No. 20150424

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.

3.1.1.6 ZERBAXA®

Expediente : 20104180
 Radicado : 2015171779
 Fecha : 18/12/2015
 Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.
 Fabricante : Merck Sharp & Dohme CORP.

Composición: Cada polvo para reconstituir contiene 1 g de Ceftolozan equivalente a 1,147 g de Ceftolozan sulfato y 0,5 g de Tazobactam equivalente a 0,537 g de Tazobactam sódico

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir

Presentaciones: Caja con un vial con polvo para reconstituir

Indicaciones: Zerbaxa®* (Ceftolozan y Tazobactam) para inyección está indicado para el tratamiento de pacientes de 18 años de edad o mayores con las siguientes infecciones causadas por microorganismos designados susceptibles:

Infecciones intraabdominales complicadas

Zerbaxa® utilizado en combinación con metronidazol está indicado para el tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas (cIAI por sus siglas en inglés) causadas por los siguientes microorganismos Gram negativos y Gram positivos: Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa, Bacteroides fragilis, Streptococcus anginosus, Streptococcus constellatus, y Streptococcus salivarius.

Infecciones del tracto urinario complicadas, incluyendo pielonefritis

Zerbaxa® está indicado para el tratamiento de infecciones del tracto urinario complicadas (cUTI por sus siglas en inglés), incluyendo pielonefritis, con o sin bacteremia concurrente, causadas por los siguientes microorganismos Gram-negativos: Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, y Pseudomonas aeruginosa.

Contraindicaciones: Zerbaxa® está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los principios activos;
- Hipersensibilidad a cualquier agente antibacteriano tipo cefalosporina;
- Hipersensibilidad severa (por ejemplo, reacción anafiláctica, reacción de piel severa) a cualquier otro tipo de agente antibacteriano beta-lactámico (por ejemplo, penicilinas o carbapenems).

Precauciones y Advertencias: Función renal deteriorada

La dosis de Zerbaxa® se debe ajustar basada en la función renal.

En un análisis de subgrupo de un estudio de fase 3 de cAI, las tasas de cura clínica fueron más bajas en pacientes con depuración de creatinina de 30 a ≤ 50 mL/min en comparación con aquellos con depuración de creatinina > 50 mL/min. La reducción en las tasas de cura clínica fue más marcada en el brazo de Zerbaxa® más metronidazol en comparación con el brazo de meropenem. Una tendencia similar también se observó en el estudio de cUTI. Los pacientes con deterioro renal al inicio se deben monitorear con frecuencia para cualquier cambio en la función renal durante el tratamiento y la dosis de Zerbaxa® se debe ajustar según necesidad.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) serias y ocasionalmente fatales en pacientes que recibieron medicamentos antibacterianos beta-lactámicos. Antes de iniciar la terapia con Zerbaxa®, realizar una investigación exhaustiva sobre reacciones previas de hipersensibilidad a otras cefalosporinas, penicilinas, u otros beta-lactámicos. Si este producto se debe administrar a un paciente con una alergia a la cefalosporina, penicilina, u otro beta-lactámico, se debe tener precaución porque se ha establecido la sensibilidad cruzada. Si ocurre una reacción anafiláctica a Zerbaxa®, descontinúe el medicamento e instaure la terapia apropiada.

Diarrea asociada a Clostridium difficile

La diarrea asociada a Clostridium difficile (CDAD por sus siglas en inglés) se ha reportado para casi todos los agentes antibacterianos sistémicos, incluyendo Zerbaxa®, y puede variar en severidad, desde diarrea leve a colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon y puede permitir el sobre crecimiento del C. difficile.

Estos tipos de infección pueden variar en severidad desde leve hasta amenazar la vida. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea durante o después de la administración de Zerbaxa®. En dichas circunstancias, se debe considerar la discontinuación de la terapia con Zerbaxa® y el uso de medidas de apoyo junto con la administración de tratamiento específico para Clostridium difficile.

Desarrollo de bacterias resistentes al medicamento

Es poco probable que la prescripción de Zerbaxa® en ausencia de una infección bacteriana comprobada o fuertemente sospechada proporcione beneficio al paciente y genera el riesgo de desarrollo de bacterias resistentes al medicamento.

Dosificación y Grupo Etario: Dosificación recomendada

El régimen de dosificación recomendado es Zerbaxa® 1,5 gramos (g) (Ceftolozan 1 g y Tazobactam 0,5 g) para inyección administrado cada 8 horas por infusión intravenosa durante 1 hora en pacientes de 18 años de edad o mayores y depuración de creatinina (CrCL por sus siglas en inglés) > 50 mL/min. La duración de la terapia se debe guiar por la severidad y el sitio de infección y el progreso clínico y bacteriológico del paciente (Tabla 1).

Tabla: Dosificación de Zerbaxa® 1,5 g (Ceftolozan 1 g y Tazobactam 0,5 g) por infección en pacientes con CrCL superior a 50 mL/min

Infección	Dosis	Frecuencia	Tiempo de infusión (horas)	Duración del tratamiento
Infecciones intraabdominales complicadas*	1,5 g de ZERBAXA® (1 g Ceftolozan / 0,5 g Tazobactam)	Cada 8 horas	1	4-14 días
Infecciones del tracto urinario complicadas, incluyendo pielonefritis	1,5 g de ZERBAXA® (1 g Ceftolozan / 0,5 g Tazobactam)	Cada 8 horas	1	7 días

*Utilizado en conjunto con metronidazol 500 mg por vía intravenosa cada 8 horas

Preparación de soluciones

Zerbaxa® no contiene un conservante bacteriostático. Se debe seguir una técnica aséptica en la preparación de la solución de infusión.

Preparación de la dosis:

Reconstituir el vial con 10 mL de agua estéril para inyección o cloruro de sodio para inyección al 0,9% USP, y agitar suavemente hasta disolver. El volumen final es de aproximadamente 11,4 mL.

Precaución: La solución reconstituida no es para inyección directa.

Para preparar la dosis requerida, retire el volumen apropiado determinado en la Tabla 2 del vial reconstituido. Agregar el volumen retirado a una bolsa de infusión que contiene 100 mL de cloruro de sodio para inyección al 0,9%, USP o dextrosa para inyección al 5%, USP.

Tabla: Preparación de la dosis

Dosis de ZERBAXA® (Ceftolozan y Tazobactam)	Volumen a retirar del vial reconstituido
1,5 g (1 g y 0,5 g)	11,4 mL (contenido completo)
750 mg (500 mg y 250 mg)	5,7 mL
375 mg (250 mg y 125 mg)	2,9 mL
150 mg (100 mg y 50 mg)	1,2 mL

Inspeccionar visualmente los productos farmacéuticos para material particulado y decoloración previo a su uso. Las infusiones de Zerbaxa® varían desde soluciones transparentes e incoloras hasta soluciones que son transparentes y ligeramente amarillas. Las variaciones de color dentro de este rango no afectan la potencia del producto.

Almacenamiento de las soluciones reconstituidas

Luego de la reconstitución con agua estéril para inyección o cloruro de sodio para inyección al 0,9%, la solución de Zerbaxa® reconstituida se puede mantener hasta por 1 hora previo a la transferencia y la dilución en una bolsa de infusión apropiada.

Después de la dilución de la solución con cloruro de sodio al 0,9% o dextrosa al 5%, Zerbaxa® es estable por 24 horas cuando es almacenado a temperatura ambiente o 7 días cuando es almacenado en refrigeración entre 2 a 8°C (36 a 46°F).

La solución de Zerbaxa® reconstituida o la infusión de Zerbaxa® diluida no se deben congelar.

Compatibilidad

No se ha establecido la compatibilidad de Zerbaxa® con otros medicamentos. Zerbaxa® no se debe mezclar con otros medicamentos o agregar físicamente a soluciones que contienen otros medicamentos.

Deterioro renal

El ajuste de la dosis se requiere para pacientes cuya depuración de creatinina es de 50 mL/min o menos. Los ajustes de dosis renales se enumeran en la Tabla 3. Para pacientes con cambio en la función renal, monitorear la depuración de creatinina al menos diariamente y ajustar la dosis de Zerbaxa® en consecuencia.

Tabla: Dosificación de Zerbaxa® en pacientes con deterioro renal

Depuración de creatinina estimada (mL/min)*	Régimen de dosificación recomendado para ZERBAXA® 1,5 g (Ceftolozan 1 g y Tazobactam 0,5 g)†

30 a 50	750 mg (500 mg y 250 mg) por vía intravenosa cada 8 horas
15 a 29	375 mg (250 mg y 125 mg) por vía intravenosa cada 8 horas
Enfermedad renal terminal (ESRD por sus siglas en inglés) en hemodiálisis (HD)	Una dosis de carga única de 750 mg (500 mg y 250 mg) seguido por una dosis de mantenimiento de 150 mg (100 mg y 50 mg) administrada cada 8 horas por el resto del periodo de tratamiento (en los días de hemodiálisis, administrar la dosis lo más pronto después de completar la diálisis)

*Depuración de creatinina calculada utilizando la fórmula Cockcroft-Gault

†Todas las dosis de Zerbaxa® se administran durante 1 hora

Deterioro hepático

El ajuste de la dosis no es necesario en pacientes con deterioro hepático

Vía de Administración: Intravenosa

Interacciones: No se anticipan interacciones farmacológicas significativas entre Zerbaxa® y sustratos, inhibidores, e inductores de enzimas del citocromo P450 (CYPs) basado en los estudios in vitro e in vivo.

Los estudios in vitro demostraron que el Ceftolozan, Tazobactam y el metabolito M1 del Tazobactam no inhiben el CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, o CYP3A4 y no inducen el CYP1A2, CYP2B6, o CYP3A4 en concentraciones plasmáticas terapéuticas. Se realizó un estudio clínico de interacción farmacológica y los resultados indicaron que no se anticipan interacciones farmacológicas que involucren la inhibición del CYP1A2 y CYP3A4 por Zerbaxa®.

Ceftolozan y Tazobactam no fueron sustratos para P-gp o BCRP, y Tazobactam no fue un sustrato para OCT2, in vitro a concentraciones plasmáticas terapéuticas. Los datos in vitro indican que el Ceftolozan no inhibe la P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MRP, BSEP, OAT1, OAT3, MATE1, o MATE2K a concentraciones plasmáticas terapéuticas. Los datos in vitro indican que ni Tazobactam ni el metabolito M1 de Tazobactam inhiben los transportadores Pgp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, o BSEP a concentraciones plasmáticas terapéuticas.

Tazobactam es un sustrato para OAT1 y OAT3. In vitro, el Tazobactam inhibió los transportadores humanos OAT1 y OAT3 con valores IC₅₀ de 118 y 147 mcg/mL, respectivamente. La coadministración de Ceftolozan y Tazobactam con furosemida, sustrato de OAT1 y OAT3, en un estudio clínico no aumentó significativamente las exposiciones plasmáticas de la furosemida (razones medias geométricas de 0,83 y 0,87 para C_{max} y ABC, respectivamente). Sin embargo, las sustancias activas que inhiben el OAT1 o OAT3 (por ejemplo, probenecid) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del Tazobactam. La

coadministración de Tazobactam con probenecid, inhibidor de OAT1/OAT3, ha demostrado que prolonga la vida media del Tazobactam en un 71%.

Efectos Adversos: Zerbaxa® se evaluó en estudios clínicos de fase 3, controlados con comparador activo de cIAI y cUTI, los cuales incluyeron un total de 1015 pacientes tratados con Zerbaxa® y 1032 pacientes tratados con el comparador (levofloxacina 750 mg diarios en cUTI o meropenem 1 g cada 8 horas en cIAI) hasta por 14 días. La edad media de los pacientes tratados fue de 48 a 50 años (rango 18 a 92 años), a través de los brazos de tratamiento e indicaciones. En ambas indicaciones, aproximadamente el 25% de los sujetos fueron de 65 años de edad o mayores. La mayoría de los pacientes (75%) enrolados en el estudio cUTI fueron de sexo femenino, y el 58% de los pacientes enrolados en el estudio cIAI fueron de sexo masculino.

Tabla: Reacciones adversas que ocurrieron en el 1% de los pacientes que recibieron ZERBAXA® en los estudios clínicos de fase 3 por clasificación por sistema u órgano, término preferido e indicación

Término Preferido	Infecciones intraabdominales complicadas		Infecciones del tracto urinario complicadas, incluyendo pielonefritis	
	ZERBAXA® (N=482) n (%)	Meropenem (N=497) n (%)	ZERBAXA® (N=533) n (%)	Levofloxacina (N=535) n (%)
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático				
Anemia†	7 (1,5)	5 (1)	2 (0,4)	5 (0,9)
Trombocitosis	9 (1,9)	5 (1)	2 (0,4)	2 (0,4)
Trastornos cardíacos				
Fibrilación auricular	6 (1,2)	3 (0,6)	1 (0,2)	0
Trastornos gastrointestinales				
Dolor abdominal	6 (1,2)	2 (0,4)	4 (0,8)	2 (0,4)
Estreñimiento	9 (1,9)	6 (1,2)	21 (3,9)	17 (3,2)
Diarrea	30 (6,2)	25 (5)	10 (1,9)	23 (4,3)
Nauseas	38 (7,9)	29 (5,8)	15 (2,8)	9 (1,7)
Vómito	16 (3,3)	20 (4)	6 (1,1)	6 (1,1)
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración				
Reacciones en el lugar de la infusión‡	7 (1,5)	11 (2,2)	3 (0,6)	6 (1,1)
Pirexia§	27 (5,6)	20 (4)	9 (1,7)	5 (0,9)
Investigaciones				
Aumento de ALT	7 (1,5)	5 (1)	9 (1,7)	5 (0,9)
Aumento de AST	5 (1)	3 (0,6)	9 (1,7)	5 (0,9)
Trastornos del metabolismo y nutrición				
Hipocalemia¶	16 (3,3)	10 (2)	4 (0,8)	2 (0,4)
Trastornos del sistema nervioso				
Mareo	4 (0,8)	5 (1)	6 (1,1)	1 (0,2)
Dolor de cabeza	12 (2,5)	9 (1,8)	31 (5,8)	26 (4,9)
Trastornos psiquiátricos				
Ansiedad	9 (1,9)	7 (1,4)	1 (0,2)	4 (0,7)

Insomnio	17 (3,5)	11 (2,2)	7 (1,3)	14 (2,6)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo				
Erupción cutánea [#]	8 (1,7)	7 (1,4)	5 (0,9)	2 (0,4)
Trastornos vasculares				
Hipotensión	8 (1,7)	4 (0,8)	2 (0,4)	1 (0,2)

* La dosis de Zerbaxa[®] para inyección fue de 1,5 g por vía intravenosa cada 8 horas, ajustado para igualar la función renal donde fuese apropiado. En los estudios de cIAI, ZERBAXA[®] se administró en conjunto con metronidazol.

† Anemia incluye los siguientes términos preferidos: anemia, disminución de hemoglobina y anemia por deficiencia de hierro.

‡ Reacciones del lugar de infusión incluye los siguientes términos preferidos: eritema en el lugar de infusión, edema en el lugar de infusión, induración en el lugar de infusión, dolor en el lugar de la infusión, flebitis en el lugar de la infusión, prurito en el lugar de la infusión, trombosis en el lugar de la infusión, erupción cutánea en el lugar de la infusión.

§ Pirexia incluye los siguientes términos preferidos: pirexia, aumento de la temperatura corporal e hipertermia.

¶ Hipocalemia incluye los siguientes términos preferidos: hipocalemia y disminución del potasio sanguíneo.

Erupción cutánea incluye los siguientes términos preferidos: erupción cutánea, erupción cutánea generalizada, erupción cutánea maculo-papular, erupción cutánea prurítica, erupción cutánea macular y erupción cutánea eritematosa.

La discontinuación del tratamiento debido a eventos adversos ocurrió en el 2% (20/1015) de los pacientes que recibieron Zerbaxa[®] y 1,9% (20/1032) de los pacientes que recibieron los medicamentos comparadores.

Reacciones adversas menos comunes

Las siguientes reacciones adversas seleccionadas se reportaron en sujetos tratados con Zerbaxa[®] en una tasa menor al 1%:

Trastornos cardiacos: taquicardia, angina de pecho

Trastornos gastrointestinales: gastritis, distensión abdominal, dispepsia, flatulencia, íleo paralítico

Infecciones e infestaciones: candidiasis incluyendo orofaríngea y vulvovaginal, infección fúngica del tracto urinario, colitis por *Clostridium difficile*

Investigaciones: aumento de la gamma-glutamyl transpeptidasa (GGT) sérica, aumento de la fosfatasa alcalina sérica, prueba de Coombs positiva

Trastornos del metabolismo y nutrición: hiperglicemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia

Trastornos del sistema nervioso: evento cerebrovascular isquémico

Sistema renal y urinario: deterioro renal, falla renal

Trastornos respiratorios, torácicos, y mediastinales: disnea

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: urticaria

Trastornos vasculares: Trombosis venosa

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 del nuevo medicamento
- Información Para Prescribir Versión 11 2015
- Inserto Versión 11 2015
- Inclusión En Normas Farmacológicas
- Aprobación de nueva entidad química con protección de datos de prueba: Declaración como Nueva Entidad Química a la luz del Decreto 2085 de 2002.

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

3.1.1.7. PIXUVRI 29 mg

Expediente : 20104347
 Radicado : 2015172689
 Fecha : 18/12/2015
 Interesado : Laboratorios Servier De Colombia S.A.S
 Fabricante : Les Laboratoires Servier Industrie

Composición: Cada vial contiene dimaleato de pixantrona equivalente a 29 mg de pixantrona

Forma farmacéutica: Polvo para concentrado para solución para perfusión / Polvo liofilizado de color azul oscuro.

Presentaciones: Vial de vidrio del tipo I con tapón de caucho de butilo gris con cierre de aluminio y tapa de plástico rojo que contiene 50 mg

Indicaciones: Está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con linfomas no hodgkinianos (LNH) de linfocitos B agresivos, multirrecidivantes o resistentes al tratamiento. No se ha establecido el beneficio del tratamiento con pixantrona en pacientes cuando se utiliza como quimioterapia de quinta línea o más en pacientes refractarios al tratamiento anterior.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la Pixantrona Dimaleato o a alguno de los excipientes.

- Inmunización con vacunas de virus vivos.
- Depresión profunda de la médula ósea.
- Alteración grave de la función hepática.

Precauciones y Advertencias: Todo tratamiento inicial con Pixuvri debe ir precedido de una cuidadosa evaluación basal de los recuentos sanguíneos, los niveles séricos de bilirrubina total, los niveles séricos de creatinina total y la función cardíaca, medida por la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI).

Mielodepresión

Se puede producir una mielodepresión intensa. Los pacientes tratados con Pixuvri son propensos a experimentar mielodepresión (neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia y linfopenia), cuya manifestación predominante es la neutropenia. Con la dosis y la posología recomendadas, la neutropenia suele ser transitoria, alcanzando su punto más bajo en los días 15-22 después de la administración en los días 1, 8 y 15; la recuperación suele producirse el día 28.

Es necesario controlar cuidadosamente los recuentos sanguíneos, incluidos los leucocitos, eritrocitos, plaquetas y recuento absoluto de neutrófilos. Se pueden utilizar factores de crecimiento hematopoyético recombinantes de acuerdo con las directrices institucionales o de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO). Se debe contemplar la modificación de la dosis.

Cardiotoxicidad

Se pueden producir cambios de la función cardíaca, entre ellos disminución de la FEVI o insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) mortal, durante el tratamiento con Pixuvri o después de él.

La enfermedad cardiovascular activa o latente, el tratamiento previo con antraciclinas o antraquinonas, la radioterapia previa o concurrente en la zona del mediastino o el

uso concurrente de otros medicamentos cardiotóxicos pueden incrementar el riesgo de toxicidad cardíaca. Se puede producir toxicidad cardíaca con Pixuvri independientemente de la presencia de factores de riesgo cardíaco.

Los pacientes con cardiopatía o con factores de riesgo como un valor basal de la FEVI <45 % por ventriculografía nuclear (MUGA), alteraciones cardiovasculares clínicamente significativas (de grado 3 o 4 de la New York Heart Association [NYHA]), infarto de miocardio en los últimos 6 meses, arritmia grave, hipertensión no controlada, angina de pecho no controlada, o dosis acumuladas anteriores de doxorubicina o su equivalente que superen los 450 mg/m² se deben someter a una consideración cuidadosa de la relación riesgo/beneficio antes de recibir tratamiento con Pixuvri.

Se debe controlar la función cardíaca antes de iniciar un tratamiento con Pixuvri, y después periódicamente. Si se demuestra toxicidad cardíaca durante el tratamiento, se debe evaluar la relación riesgo/beneficio del tratamiento continuado con Pixuvri.

Cáncer secundario

El desarrollo de un cáncer hematológico, como la leucemia mielógena aguda (LMA) secundaria o el síndrome mielodisplásico (SMD), es un riesgo reconocido asociado con el tratamiento con antraciclina y otros inhibidores de la topoisomerasa II. La aparición de cánceres secundarios, incluyendo LMA y SMD, puede ocurrir durante o después del tratamiento con Pixuvri.

Infección

Durante los ensayos clínicos se han registrado infecciones, entre ellas neumonía, celulitis, bronquitis y sepsis. Las infecciones se han asociado con hospitalización, choque séptico y la muerte. Los pacientes con neutropenia son más propensos a las infecciones, aunque en los estudios clínicos no hubo aumento de la incidencia de infecciones atípicas de difícil tratamiento, tales como las infecciones micóticas sistémicas o las infecciones por microorganismos oportunistas como *Pneumocystis jiroveci*.

No se debe administrar Pixuvri a pacientes con una infección activa grave ni a pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o crónicas o con afecciones subyacentes que puedan predisponerles aún más a una infección grave.

Síndrome de lisis tumoral

La pixantrona puede inducir hiperuricemia como consecuencia del extenso catabolismo de purinas que acompaña a la lisis rápida de las células neoplásicas (síndrome de lisis tumoral) inducida por el fármaco y puede provocar desequilibrios electrolíticos, que pueden ocasionar daños renales. Hay que evaluar los niveles

sanguíneos de ácido úrico, potasio, fosfato de calcio y creatinina después del tratamiento en pacientes con alto riesgo de lisis tumoral (LDH elevada, alto volumen tumoral, altos niveles basales de ácido úrico o de fosfato sérico). La hidratación, la alcalinización de la orina y la profilaxis con alopurinol u otros agentes para prevenir la hiperuricemia pueden minimizar las posibles complicaciones del síndrome de lisis tumoral.

Inmunización

La inmunización puede ser ineficaz cuando se administra durante el tratamiento con Pixuvri. La inmunización con vacunas de virus vivos está contraindicada debido a la inmunodepresión asociada con el tratamiento con Pixuvri.

Extravasación

Si se produce una extravasación, la administración debe interrumpirse inmediatamente y reiniciarse en otra vena. Las propiedades no vesicantes de Pixuvri reducen al mínimo el riesgo de una reacción local tras la extravasación.

Prevención de reacciones de fotosensibilidad

La fotosensibilidad es un posible riesgo basado en datos preclínicos *in vitro* e *in vivo* y no se han registrado casos confirmados en el programa de ensayos clínicos. Como medida de precaución, se debe recomendar a los pacientes que utilicen estrategias de protección solar, entre ellas la ropa protectora del sol y el uso de protector solar. Como la mayor parte de las reacciones de fotosensibilidad inducidas por medicamentos se deben a longitudes de onda del intervalo UV-A, se recomienda un protector solar con fuerte absorción de UV-A.

Pacientes que siguen una dieta con restricción de sodio

Este medicamento contiene aproximadamente 1.000 mg (43 mmol) de sodio por dosis, después de la dilución. Deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

Dosificación y Grupo Etario: La dosis recomendada es de 50 mg/m² de pixantrona los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días hasta un máximo de 6 ciclos

Vía de Administración: Intravenoso

Interacciones: No se han registrado interacciones medicamentosas en seres humanos y no se han realizado ensayos de interacción entre fármacos en seres humanos.

Efectos Adversos: La toxicidad más frecuente es la depresión de la médula ósea, especialmente de la línea de los neutrófilos. Aunque la incidencia de depresión

medular grave con consecuencias clínicas es relativamente baja, se controló estrechamente a los pacientes tratados con Pixuvri mediante recuentos sanguíneos frecuentes, particularmente para descartar la neutropenia. La incidencia de infecciones graves fue baja y no se observaron infecciones oportunistas asociadas con la inmunodepresión. Aunque la aparición de toxicidad cardíaca manifestada por ICC parece ser menor de lo que cabría esperar con medicamentos relacionados, tales como las antraciclinas, se recomienda el control de la FEVI, ya sea por exploraciones MUGA o ecográficas, para evaluar la cardiotoxicidad subclínica. La experiencia con pixantrona se limita a pacientes con FEVI ≥ 45 %, y la mayoría de los pacientes tenían valores ≥ 50 %. La experiencia de la administración de Pixuvri a pacientes con un deterioro cardíaco más significativo es limitada, y solo debe llevarse a cabo en el contexto de un ensayo clínico. Otras reacciones adversas que se observan con más frecuencia, como náuseas, vómitos y diarrea, fueron en general poco frecuentes, leves, reversibles, manejables y esperadas en pacientes tratados con agentes citotóxicos. Los efectos sobre la función hepática o renal fueron mínimos o inexistentes.

Reacciones a la perfusión

Se puede producir raramente dolor/enrojecimiento en el lugar de la inyección durante la perfusión de Pixuvri. Informe de inmediato a la persona que le administra la perfusión si siente dolor o si el lugar de la inyección enrojece. Tal vez haya que reducir la velocidad de perfusión o detenerla. Cuando desaparezcan o mejoren estos síntomas, la perfusión puede continuar.

Pixuvri tiene un color azul intenso y durante varios días después de recibir Pixuvri, la piel y los ojos pueden adquirir una coloración azulada, y la orina puede tener una coloración azulada. La coloración de la piel desaparece por lo general en pocos días o semanas a medida que se depura el medicamento.

Corazón

Existe la posibilidad de que la función de bombeo del corazón pueda disminuir como consecuencia del tratamiento o incluso se podría presentar una enfermedad grave llamada insuficiencia cardíaca, sobre todo si la función del corazón ya estaba deteriorada al principio del tratamiento con Pixuvri. Su médico vigilará el funcionamiento del corazón si hay algún signo o síntoma de que se vea afectado.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Náuseas, vómitos.
- Coloración de la piel.
- Adelgazamiento o pérdida de pelo.
- Coloración anormal de la orina.
- Debilidad física.
- Bajo número de glóbulos blancos, bajo número de glóbulos rojos (anemia) y

bajo número de plaquetas en la sangre (puede requerir transfusión).

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Infecciones, tales como infección pulmonar, infecciones de la piel, infecciones con recuentos bajos de glóbulos blancos, candidiasis oral.
- Fiebre.
- Alteraciones del gusto.
- Sensaciones anormales de la piel tales como entumecimiento, hormigueo, pinchazos (parestesia)
- Dolor de cabeza.
- Somnolencia.
- Cansancio.
- Inflamación de los ojos (conjuntivitis).
- Diarrea.
- Dolor en el abdomen.
- Inflamación o ulceración de la garganta y la boca.
- Boca seca, estreñimiento, indigestión, pérdida del apetito.
- Cambios en la piel como enrojecimiento y picor de la piel, cambios en las uñas.
- Daño en el corazón, disminución de la capacidad del corazón para bombear sangre, bloqueo de las señales eléctricas en el corazón, ritmo cardíaco irregular o rápido.
- Baja tensión arterial.
- Coloración de las venas, piel pálida.
- Falta de aliento, tos.
- Sangre en la orina.
- Exceso de proteínas en la orina.
- Hinchazón de piernas o tobillos u otras partes del cuerpo.
- Dolor de huesos.
- Dolor torácico.
- Bajos niveles de fosfato en la sangre.
- Análisis de sangre anormales de la función hepática o renal.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- Infecciones graves como choque séptico, bronquitis, neumonía, candidiasis, celulitis, meningitis, gastroenteritis.
- Infecciones víricas como el herpes zóster o reactivación de otros virus como el herpes de la boca.
- Nerviosismo, insomnio.
- Pérdida de energía.
- Mareo, vértigo.
- Sequedad del ojo.
- Entumecimiento de la boca.

- Infección de la córnea.
- Alergia al medicamento.
- Disminución del nivel de calcio y sodio en la sangre, aumento del nivel de ácido úrico en la sangre.
- Inflamación o acumulación de líquido alrededor de los pulmones.
- Moqueo nasal.
- Hemorragias, tales como hemorragia intestinal, manchas moradas en el cuerpo debidas a la rotura de vasos sanguíneos.
- Irritación de las venas.
- Sudores nocturnos.
- Latido irregular del corazón.
- Erecciones espontáneas.
- Erupciones o ulceración de la piel.
- Dolor, hinchazón, debilidad, rigidez de las articulaciones o músculos.
- Disminución del caudal urinario.
- Pérdida de peso.
- Aumento de bilirrubina en la sangre o en la orina.
- Inflamación del esófago.
- Dolor de cuello, espalda, extremidades.
- Infección de las uñas.
- Progresión de una neoplasia (tumor).
- Nuevos tipos de cáncer de la médula ósea o de la sangre, como la leucemia mielógena aguda (LMA) o el síndrome mielodisplásico (SMD)
- Insuficiencia de la médula ósea.
- Aumento de los eosinófilos en la sangre.

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 allegado mediante radicado No 2015172689

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, considera que el interesado debe allegar estudios con una mayor casuística y a más largo plazo, teniendo en cuenta que lo presentado hasta ahora (N=140) no alcanzan ni a un 50% de lo proyectado y no permite concluir aun sobre la real seguridad y eficacia de producto de la referencia en la indicación propuesta.

3.1.3. PRODUCTO BIOLÓGICO

A) EVALUACIONES FARMACOLÓGICAS

3.1.3.1 BCG-MEDAC

Expediente : 20104154
 Radicado : 2015171617
 Fecha : 17/12/2015
 Interesado : Global Service Pharmaceutical S.A.S
 Fabricante : Bilthoven Biologicals B.V

Composición: Cada vial contiene:

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

Forma farmacéutica: Polvo y solvente para suspensión de uso intravesical

Presentaciones: Empaque por 1, 3, 5, 6 viales + bolsas

Indicaciones:

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

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes.

- BCG-medac no debe ser usado en pacientes inmunosuprimidos o en personas con deficiencias inmunes congénitas o adquiridas, ya sea por enfermedades concurrentes (ej: serología VIH positiva, leucemia, linfoma), terapia contra el cáncer (ej: medicamentos citostáticos, radiación) o terapia inmunosupresora (ej: corticoesteroides).

- BCG-medac no debe ser administrado en personas con tuberculosis activa. El riesgo de la tuberculosis activa debe ser reglamentado con una anamnesis adecuada y si está indicado, por la pruebas diagnósticas de acuerdo a las directrices locales.
- Historia pasada de radioterapia de la vejiga.
- El tratamiento con BCG-medac está contraindicado en mujeres durante la lactancia.
- BCG-medac no debe ser instilado antes de 2 o 3 semanas después de terminado el tratamiento con resección transuretral, una biopsia a la vejiga o una cateterización traumática.
- Perforación de la vejiga.

Infección aguda del tracto urinario

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

Número de instilaciones de BCG

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

Infección sistémica severa por BCG/ reacción

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

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

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

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

Persistencia de BCG

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

Fiebre o hematuria macroscópica

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

Baja capacidad de la vejiga

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

HLA-B27

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

Precauciones de manejo

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

Pacientes con inmunodeficiencia

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

Pruebas cutáneas de tuberculina

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

Embarazo

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

Transmisión sexual

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

Higiene general

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

Derrames de BCG-medac

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

Dosificación y Grupo Etario: Dosis

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

Duración

Carcinoma in situ

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

Terapia de inducción (tratamiento profiláctico de recurrencia)

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

Terapia de mantenimiento

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

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

Administración

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

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

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

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

Vía de Administración: Intravesical

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

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

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

Sistema clase	órgano-	Frecuencia y efectos no deseados
------------------	---------	----------------------------------

Infecciones e infestaciones	<p><u>Muy común (>1/10):</u> Cistitis y reacciones inflamatorias (granulomatosis) de la vejiga</p> <p><u>Poco común (>1/1.000, <1/100):</u> Infección del tracto urinario, orquitis, reacción/ infección sistémica severa BCG, sepsis por BCG, pneumonitis miliar, abscesos en piel, Síndrome de Reiter (conjuntivitis, oligoartritis asimétrica y cistitis).</p> <p><u>Raro (>1/10.000, <1/1.000):</u> Infección vascular (ej: aneurisma infectado), absceso renal.</p> <p><u>Muy raro (<1/10.000):</u> Infección con BCG en implantes y tejidos circundantes (ej: infección del implante de la aorta, desfibrilador cardiaco, artroplastia de rodilla o cadera), linfadenitis cervical, infección de nódulos linfáticos regionales, osteomielitis, infección de la médula ósea, absceso del psoas, infección del glande del pene, orquitis o epididimitis resistente a la terapia anti tuberculosis.</p>
Desórdenes del sistema sanguíneo y linfático	<p><u>Poco común (>1/1.000, <1/100):</u> Citopenia, anemia</p>
Desórdenes del sistema inmune	<p><u>Muy común (>1/10):</u> Reacciones sistémicas transitorias a BCG (fiebre <38.5°C, síntomas parecidos a los de la gripa incluyendo malestar, fiebre, escalofríos, incomodidad general)</p> <p><u>Muy raro (<1/10.000):</u> Reacción de hipersensibilidad (ej: edema de los párpados, tos)</p>
Desórdenes en los ojos	<p><u>Muy raro (<1/10.000):</u> Corioretinitis, conjuntivitis, uveítis</p>
Desórdenes vasculares	<p><u>Muy raro (<1/10.000):</u> Fístula vascular</p>
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastínicos	<p><u>Poco común (>1/1.000, <1/100):</u> Granuloma pulmonar</p>
Desórdenes gastrointestinales	<p><u>Muy común (>1/10):</u> Náuseas</p> <p><u>Muy raro (<1/10.000):</u> Vómito, fístula intestinal, peritonitis</p>
Desórdenes hepato biliares	<p><u>Poco común (>1/1.000, <1/100):</u> Hepatitis</p>

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

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

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

Reacciones adversas locales:

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

observado. Incluso, los desórdenes genitales (ej: dolor en la vagina, disparenuria) pueden ocurrir con una frecuencia desconocida.

Reacciones sistémicas transitorias a BCG:

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

Reacciones adversas sistémicas severas/ infecciones

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

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la evaluación farmacológica para 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 caracterización molecular, fisicoquímica y biológica completa (incluyendo prueba de identidad biológica, evaluación de la pureza, validación de las metodologías utilizadas en el desarrollo del producto, entre otros) y el método de fabricación para este producto en específico.

3.1.3.2. HUMULIN N SUSPENSIÓN INYECTABLE

Expediente : 27190
 Radicado : 2015084977
 Fecha : 18/11/2015
 Interesado : Eli Lilly Interamerica Inc.
 Fabricante : Lilly France S.A.S.

Composición: Cada mL de Humulin N contiene: insulina humana isofana (origen ADN recombinante) 100 UI

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Tratamiento de pacientes con diabetes mellitus que requieren insulina para el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa.

Contraindicaciones: Episodios de hipoglucemia. Pacientes con hipersensibilidad a la insulina humana o a cualquiera de los excipientes de la fórmula.

Precauciones y Advertencias:

Advertencias:

Cambios de insulina: Cualquier cambio de una insulina por otra debe realizarse con cautela y sólo bajo instrucciones del médico. La dosis debe ser prescrita por el médico y no es intercambiable unidad por unidad con las insulinas convencionales. Los cambios en la pureza, concentración, marca (fabricante), tipo (regular, NPH, etc.), especie (bovina, porcina, bovina-porcina, humana) y/o método de elaboración (ADN recombinante vs. Insulina de origen animal) pueden hacer necesario modificar la dosis. Algunos pacientes que usan Humulin pueden requerir un cambio en la dosis usada con insulinas de origen animal. La necesidad de hacer un ajuste puede presentarse con la primera dosis o en el transcurso de varias semanas o meses.

Hipoglucemia: La hipoglucemia es el evento adverso más frecuente entre los usuarios de insulina.

Los síntomas de una disminución de glucosa en sangre deben tratarse antes que se llegue a un estado de inconsciencia. Los síntomas de hipoglucemia leve a moderada pueden aparecer repentinamente e incluyen: ansiedad, alteración de la conducta similar al estado de ebriedad, visión borrosa, transpiración fría, comportamiento depresivo, dificultad para concentrarse, mareos, sensación de desfallecimiento, somnolencia, apetito excesivo, pulso acelerado, dolor de cabeza, irritabilidad, inquietud, temblores, alteración de la conducta, cambios de personalidad, nerviosismo, pesadillas, sueño agitado, dificultad para hablar y hormigueo en manos, pies, labios o lengua. Los síntomas de hipoglucemia severa pueden incluir: desorientación, convulsiones, inconsciencia, coma y muerte.

Los primeros síntomas de advertencia de hipoglucemia pueden ser diferentes o menos pronunciados bajo ciertas condiciones, tales como duración prolongada de la diabetes,

enfermedad nerviosa diabética, medicamentos tales como los bloqueadores beta, cambio en las preparaciones de insulina o control intenso de la diabetes (3 ó más inyecciones de insulina por día).

Unos pocos pacientes que experimentaron reacciones hipoglucémicas después de cambiar de la insulina de origen animal a insulina humana, han comunicado que estos primeros síntomas de reacción a la insulina fueron diferentes o menos pronunciados que con la insulina de origen animal.

Sin el reconocimiento de los primeros síntomas de advertencia de hipoglucemia, los pacientes podrían no ser capaces de tomar medidas para evitar cuadros de hipoglucemia más severos. Los pacientes que experimenten hipoglucemia sin los primeros síntomas de advertencia deben monitorear sus niveles de glucosa en sangre frecuentemente, especialmente antes de actividades cotidianas tales como manejar o conducir vehículos. La hipoglucemia leve a moderada podría ser tratada tomando alimentos o líquidos que contengan azúcar. Los pacientes deben siempre llevar consigo una fuente rápida de azúcar como caramelos de menta o tabletas de glucosa.

Los pacientes cuyo control de la glucemia ha mejorado (por ejemplo, por intensificación de la terapia con insulina) pueden perder alguno o todos los síntomas de alerta de hipoglucemia y deben ser entrenados por el médico para identificarlos.

Precauciones:

Problemas de hipersensibilidad: Los pacientes hipersensibles a sulfato de protamina pueden también ser hipersensibles al sulfato de protamina contenido en las insulinas. Los pacientes que hayan sido sensibilizados a la protamina a través de administración de insulinas conteniendo protamina, están en riesgo de sufrir una reacción anafilactoide severa si se administra protamina subsecuentemente.

Enfermedad concomitante: Los requerimientos de insulina pueden variar significativamente en presencia de enfermedad de las suprarrenales, tiroides o hipófisis, o en presencia de insuficiencia renal o hepática.

Enfermedad o disturbios emocionales: Los requerimientos de insulina pueden verse aumentados durante la enfermedad o disturbios emocionales.

Cambios en la actividad física y/o dieta: Un ajuste de dosis puede ser necesario en aquellos pacientes que cambien sus hábitos alimentarios o nivel de actividad física.

Tiazolidinedionas (TZDs) usadas en combinación con Insulinas: TZDs en combinación con insulinas están asociadas con un incremento del riesgo de edema y falla cardíaca, especialmente en pacientes con enfermedad cardíaca subyacente.

Pruebas de Laboratorio: Glucosa en sangre y orina, glicohemoglobina y cetonas en orina deben ser monitoreadas frecuentemente.

Interacciones: El médico debería ser consultado cuando se utilicen otros medicamentos junto con insulina humana.

Los requerimientos de insulina pueden aumentar por efecto de otros medicamentos con actividad hiperglucémica tales como, danazol, corticosteroides, simpaticomiméticos beta2 (como ritodrina, salbutamol, terbutalina), somatropina, tiazidas, ciertos medicamentos utilizados para bajar los niveles de lípidos (por ejemplo niacina), estrógenos, anticonceptivos orales, fenotiazinas o tratamiento de sustitución tiroidea.

Los requerimientos de insulina pueden disminuir en presencia de agentes que incrementan la sensibilidad a la insulina o tienen actividad hipoglucémica tales como: agentes antidiabéticos orales, salicilatos (por ejemplo, la aspirina), antibióticos del tipo de las sulfamidas, ciertos antidepresivos (inhibidores de la monoamino oxidasa), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de los receptores de angiotensina II, bloqueadores beta-adrenérgicos, inhibidores de la función pancreática (por ejemplo octreotida) y alcohol. Los bloqueadores beta-adrenérgicos pueden enmascarar los síntomas de la hipoglucemia en algunos pacientes.

El consumo de cantidades moderadas o grandes de alcohol aumenta el efecto hipoglucemiante de la insulina, incrementando el riesgo de prolongar la hipoglucemia severa, especialmente bajo condiciones acelerantes o cuando las reservas de glucógeno hepático están bajas. Pequeñas cantidades de alcohol consumidas con alimentos usualmente no presentan problemas.

El uso concomitante de cloroquina, quinidina o quinina con insulina puede incrementar la concentración de insulina en sangre, debido a la disminución de la degradación de insulina e incrementar el riesgo de hipoglucemia.

Los agentes bloqueadores beta-adrenérgicos pueden inhibir la secreción insulínica, modificando el metabolismo de los carbohidratos e incrementando la resistencia insulínica periférica y llevando a hiperglucemia. Sin embargo estos agentes también pueden causar hipoglucemia y bloquear la normal respuesta a la hipoglucemia mediada por catecolaminas (glicogenólisis y movilización de glucosa).

La pentamidina tiene efectos tóxicos sobre la célula beta pancreática, que resulta en efectos bifásicos sobre la concentración de glucosa.

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad: Humulin es producida por la técnica de ADN recombinante. No se han reportado eventos serios en los estudios de toxicidad subcrónica. Humulin no ha resultado mutagénica en una serie de estudios in vitro y en ensayos de toxicidad genética in vivo.

Embarazo y Lactancia: Si bien la insulina no atraviesa la placenta, sin embargo, la glucosa materna y los anticuerpos insulínicos maternos sí lo hacen, por lo que podrían causar hiperinsulinemia fetal y problemas relacionados como infantes con tiempo gestacional prolongado y macrosomía, resultando en una posible necesidad de inducir parto por cesárea. Adicionalmente, la concentración elevada de glucosa en sangre ocurrida durante las primeras semanas (5-8) de gestación ha sido asociada con una elevada incidencia de anomalías congénitas mayores, y en estadios avanzados de gestación, con incremento de morbilidad y mortalidad.

Es esencial mantener un buen control de la diabetes durante todo el período del embarazo en pacientes que reciben insulina (diabetes gestacional o insulino dependiente). Los requerimientos de insulina usualmente disminuyen durante el primer trimestre y aumentan durante el segundo y tercer trimestre. Estas pacientes requieren de un cuidadoso monitoreo toda vez que los requerimientos de insulina podrían disminuir luego del parto. Las pacientes diabéticas deberían informar a su médico si están embarazadas o están planificando un embarazo.

Se desconoce si la insulina se excreta en la leche materna en cantidades significativas o no. Durante la lactancia, las pacientes diabéticas pueden requerir un ajuste de la dosis de insulina y/o de la dieta.

Pediatría, adolescencia y geriatría: La terapia con insulina en estos grupos es similar al de otros grupos etáreos.

Hiperglucemia, cetoacidosis diabética y síndrome hiperosmolar no-cetótico: Puede desarrollarse hiperglucemia, cetoacidosis diabética o coma hiperosmolar en pacientes que reciben menos insulina de la que necesitan para controlar sus niveles de glucosa en sangre. Esto se puede deber a un incremento en la demanda de insulina por enfermedad o infección, descuido en la dieta, omisión o administración inapropiada de la dosis prescrita de insulina o uso de fármacos que afecta el metabolismo o la sensibilidad a la insulina. Los primeros síntomas de cetoacidosis diabética incluyen glucosuria y cetonuria.

Sed inusual (polidipsia), gasto urinario excesivo (poliuria), pérdida del apetito, fatiga, piel seca, dolor abdominal, náuseas y vómitos y taquipnea compensatoria devienen gradualmente, usualmente dentro de un periodo de algunas horas o días, en conjunción con hiperglucemia y cetonemia. La hiperglucemia no corregida puede causar pérdida de la conciencia, coma hiperosmolar o muerte.

Hipocalemia: La insulina estimula el movimiento del potasio dentro de las células, el cual posiblemente conduzca a una hipocalemia que si se deja sin tratar podría causar parálisis respiratoria, arritmia ventricular y muerte. Toda vez que la administración intravenosa de insulina tiene un rápido inicio de acción, es necesario poner especial atención a la hipocalemia. Por lo tanto, los niveles de potasio deben ser monitoreados muy estrechamente cuando se administra Humulin R o cualquier otra insulina de administración intravenosa. Tenga cuidado en pacientes con riesgo para hipocalemia (por ejemplo, pacientes que usan fármacos para bajar los niveles de potasio, pacientes que reciben fármacos sensibles a las concentraciones de potasio sérico).

Habilidad para conducir vehículos motorizados o utilizar máquinas:

La utilización de la dosis terapéutica correcta de insulina no posee un efecto conocido sobre la capacidad de manejo o la utilización de maquinaria.

La habilidad de los pacientes para concentrarse y reaccionar puede estar disminuida como resultado de una hipoglucemia. Esto puede ser riesgoso en situaciones en que estas habilidades son de especial importancia, como conducir un vehículo motorizado u operar una máquina.

Los pacientes deben ser advertidos de tomar las precauciones necesarias para evitar un episodio de hipoglucemia mientras conducen. Esto es especialmente importante en aquellos pacientes incapaces de reconocer los síntomas de la hipoglucemia o en aquellos que presentan frecuentes episodios de hipoglucemia. Se considerará la conveniencia de conducir en estas circunstancias.

El uso de este producto puede desencadenar en algunos individuos reacciones alérgicas variables y desarrollo de anticuerpos anti-insulina, con la consecuente resistencia al efecto del producto.

Con la utilización de éste producto debe realizarse un control regular del nivel de glucemia.

El riesgo-beneficio debe ser considerado para los casos de:

- diarrea, gastroparesis, obstrucción intestinal, vómitos y otras condiciones que causen el retardo de la absorción alimentaria

- condiciones que causen hiperglucemia, tales como cambios en las hormonas femeninas, fiebre alta, hiperadrenalismo, infección severa, estrés psicológico e hipertiroidismo
- condiciones que producen hipoglucemia tales como insuficiencia adrenal e insuficiencia pituitaria.

Reacciones adversas:

Generales: Reacciones alérgicas

Piel y apéndices: Rara vez puede observarse Lipoatrofia (depresión a nivel de la piel), Lipodistrofia o Lipohipertrofia (ampliación o engrosamiento del tejido) en el lugar de inyección, edema.

Metabólicos: Hipoglucemia. Resistencia a la insulina.

La hipoglucemia es el efecto adverso más frecuente que un paciente diabético puede sufrir durante la terapia con insulina. La hipoglucemia severa puede llevar a la pérdida de la conciencia y en casos extremos, a la muerte.

Alergia local: Los pacientes ocasionalmente experimentan enrojecimiento, inflamación y prurito en el sitio de inyección de la insulina. Estos efectos generalmente desaparecen en pocos días a algunas semanas. En algunos casos estas reacciones están relacionadas a otros factores distintos de la insulina como irritantes en el agente limpiador o una técnica de inyección deficiente.

Alergia sistémica: Menos común, pero potencialmente más seria, es la alergia generalizada a la insulina, la cual puede producir erupción cutánea por todo el cuerpo, dificultad para respirar (disnea), sibilancia, reducción de la presión arterial (hipotensión), taquicardia o sudoración. Los casos severos de alergia generalizada pueden amenazar la vida.

Aumento de Peso: Puede ocurrir un aumento de peso con algunas terapias con insulina. Este evento ha sido atribuido al efecto anabólico de la insulina y a la disminución en la glucosuria.

Edema periférico: Una terapia con insulina podría causar retención de sodio y edema, particularmente si el control metabólico pobre previo es mejorado por intensificación de la terapia con insulina.

Interacciones:

El médico debería ser consultado cuando se utilicen otros medicamentos junto con insulina humana.

Los requerimientos de insulina pueden aumentar por efecto de otros medicamentos con actividad hiperglucémica tales como, danazol, corticosteroides, simpaticomiméticos beta2 (como ritodrina, salbutamol, terbutalina), somatropina, tiazidas, ciertos medicamentos utilizados para bajar los niveles de lípidos (por ejemplo niacina), estrógenos, anticonceptivos orales, fenotiazinas o tratamiento de sustitución tiroidea.

Los requerimientos de insulina pueden disminuir en presencia de agentes que incrementan la sensibilidad a la insulina o tienen actividad hipoglucémica tales como: agentes antidiabéticos orales, salicilatos (por ejemplo, la aspirina), antibióticos del tipo de las sulfamidas, ciertos antidepresivos (inhibidores de la monoamino oxidasa), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de los receptores de angiotensina II, bloqueadores beta-adrenérgicos, inhibidores de la función pancreática (por ejemplo octreotida) y alcohol. Los bloqueadores beta-adrenérgicos pueden enmascarar los síntomas de la hipoglucemia en algunos pacientes.

El consumo de cantidades moderadas o grandes de alcohol aumenta el efecto hipoglucemiante de la insulina, incrementando el riesgo de prolongar la hipoglucemia severa, especialmente bajo condiciones acelerantes o cuando las reservas de glucógeno hepático están bajas. Pequeñas cantidades de alcohol consumidas con alimentos usualmente no presentan problemas.

El uso concomitante de cloroquina, quinidina o quinina con insulina puede incrementar la concentración de insulina en sangre, debido a la disminución de la degradación de insulina e incrementar el riesgo de hipoglucemia.

Los agentes bloqueadores beta-adrenérgicos pueden inhibir la secreción insulínica, modificando el metabolismo de los carbohidratos e incrementando la resistencia insulínica periférica y llevando a hiperglucemia. Sin embargo estos agentes también pueden causar hipoglucemia y bloquear la normal respuesta a la hipoglucemia mediada por catecolaminas (glicogenólisis y movilización de glucosa).

La pentamidina tiene efectos tóxicos sobre la célula beta pancreática, que resulta en efectos bifásicos sobre la concentración de glucosa.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis debe ser determinada por el médico de acuerdo a los requerimientos del paciente. Sin embargo, la dosis subcutánea inicial recomendada para Humulin N y

Humulin 70/30 es de 0.5 a 0.8 unidades (UI) por Kg de peso corporal como dosis única o de 0.5 a 1.2 unidades (UI) por Kg de peso corporal por día en dosis divididas. No deben administrarse por vía intravenosa ni intramuscular.

La administración subcutánea puede realizarse en el antebrazo, muslo, abdomen o glúteos. El sitio de inyección deberá rotarse de manera tal que el mismo sitio no sea utilizado más de una vez por mes para evitar la aparición de trastornos lipodistróficos. Luego de la inyección de Humulin no masajee el sitio de inyección. Los pacientes deberían ser instruidos acerca de las técnicas de inyección adecuadas.

Vía de Administración: Subcutánea

Condición de Venta: Con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015011833 generado por concepto emitido mediante Acta No. 19 de 2015, numeral 3.1.3.3., para continuar con aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario
- Inserto Humulin N cartuchos v 2.0 (07MAY15) CDS 19NOV10
- Inserto Humulin N Kwikpen v1.2 (20OCT11) CDS 19NOV10
- Inserto Humulin N Viales v4.0 (26JUN14) CDS 19NOV10

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento lo solicitado mediante Acta No. 19 de 2015, numeral 3.1.3.3., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio del producto, con la siguiente información:

Indicaciones: Tratamiento de pacientes con diabetes mellitus que requieren insulina para el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa.

Contraindicaciones: Episodios de hipoglucemia. Pacientes con hipersensibilidad a la insulina humana o a cualquiera de los excipientes de la fórmula.

Precauciones y Advertencias:

Advertencias:

Cambios de insulina: Cualquier cambio de una insulina por otra debe realizarse con cautela y sólo bajo instrucciones del médico. La dosis debe ser prescrita por el médico y no es intercambiable unidad por unidad con las insulinas convencionales. Los cambios en la pureza, concentración, marca (fabricante), tipo (regular, NPH, etc.), especie (bovina, porcina, bovina-porcina, humana) y/o método de elaboración (ADN recombinante vs. Insulina de origen animal) pueden hacer necesario modificar la dosis.

Algunos pacientes que usan Humulin pueden requerir un cambio en la dosis usada con insulinas de origen animal. La necesidad de hacer un ajuste puede presentarse con la primera dosis o en el transcurso de varias semanas o meses.

Hipoglucemia: La hipoglucemia es el evento adverso más frecuente entre los usuarios de insulina.

Los síntomas de una disminución de glucosa en sangre deben tratarse antes que se llegue a un estado de inconsciencia. Los síntomas de hipoglucemia leve a moderada pueden aparecer repentinamente e incluyen: ansiedad, alteración de la conducta similar al estado de ebriedad, visión borrosa, transpiración fría, comportamiento depresivo, dificultad para concentrarse, mareos, sensación de desfallecimiento, somnolencia, apetito excesivo, pulso acelerado, dolor de cabeza, irritabilidad, inquietud, temblores, alteración de la conducta, cambios de personalidad, nerviosismo, pesadillas, sueño agitado, dificultad para hablar y hormigueo en manos, pies, labios o lengua. Los síntomas de hipoglucemia severa pueden incluir: desorientación, convulsiones, inconsciencia, coma y muerte.

Los primeros síntomas de advertencia de hipoglucemia pueden ser diferentes o menos pronunciados bajo ciertas condiciones, tales como duración prolongada de la diabetes, enfermedad nerviosa diabética, medicamentos tales como los bloqueadores beta, cambio en las preparaciones de insulina o control intenso de la diabetes (3 ó más inyecciones de insulina por día).

Unos pocos pacientes que experimentaron reacciones hipoglucémicas después de cambiar de la insulina de origen animal a insulina humana, han comunicado que estos primeros síntomas de reacción a la insulina fueron diferentes o menos pronunciados que con la insulina de origen animal.

Sin el reconocimiento de los primeros síntomas de advertencia de hipoglucemia, los pacientes podrían no ser capaces de tomar medidas para evitar cuadros de

hipoglucemia más severos. Los pacientes que experimenten hipoglucemia sin los primeros síntomas de advertencia deben monitorear sus niveles de glucosa en sangre frecuentemente, especialmente antes de actividades cotidianas tales como manejar o conducir vehículos. La hipoglucemia leve a moderada podría ser tratada tomando alimentos o líquidos que contengan azúcar. Los pacientes deben siempre llevar consigo una fuente rápida de azúcar como caramelos de menta o tabletas de glucosa.

Los pacientes cuyo control de la glucemia ha mejorado (por ejemplo, por intensificación de la terapia con insulina) pueden perder alguno o todos los síntomas de alerta de hipoglucemia y deben ser entrenados por el médico para identificarlos.

Precauciones:

Problemas de hipersensibilidad: Los pacientes hipersensibles a sulfato de protamina pueden también ser hipersensibles al sulfato de protamina contenido en las insulinas. Los pacientes que hayan sido sensibilizados a la protamina a través de administración de insulinas conteniendo protamina, están en riesgo de sufrir una reacción anafilactoide severa si se administra protamina subsecuentemente.

Enfermedad concomitante: Los requerimientos de insulina pueden variar significativamente en presencia de enfermedad de las suprarrenales, tiroides o hipófisis, o en presencia de insuficiencia renal o hepática.

Enfermedad o disturbios emocionales: Los requerimientos de insulina pueden verse aumentados durante la enfermedad o disturbios emocionales.

Cambios en la actividad física y/o dieta: Un ajuste de dosis puede ser necesario en aquellos pacientes que cambien sus hábitos alimentarios o nivel de actividad física.

Tiazolidinedionas (TZDs) usadas en combinación con Insulinas: TZDs en combinación con insulinas están asociadas con un incremento del riesgo de edema y falla cardíaca, especialmente en pacientes con enfermedad cardíaca subyacente.

Pruebas de Laboratorio: Glucosa en sangre y orina, glicohemoglobina y cetonas en orina deben ser monitoreadas frecuentemente.

Interacciones: El médico debería ser consultado cuando se utilicen otros medicamentos junto con insulina humana.

Los requerimientos de insulina pueden aumentar por efecto de otros medicamentos con actividad hiperglucémica tales como, danazol, corticosteroides, simpaticomiméticos beta2 (como ritodrina, salbutamol, terbutalina), somatropina, tiazidas, ciertos medicamentos utilizados para bajar los niveles de lípidos (por ejemplo niacina), estrógenos, anticonceptivos orales, fenotiazinas o tratamiento de sustitución tiroidea.

Los requerimientos de insulina pueden disminuir en presencia de agentes que incrementan la sensibilidad a la insulina o tienen actividad hipoglucémica tales como: agentes antidiabéticos orales, salicilatos (por ejemplo, la aspirina), antibióticos del tipo de las sulfamidas, ciertos antidepresivos (inhibidores de la monoamino oxidasa), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de los receptores de angiotensina II, bloqueadores beta-adrenérgicos, inhibidores de la función pancreática (por ejemplo octreotida) y alcohol. Los bloqueadores beta-adrenérgicos pueden enmascarar los síntomas de la hipoglucemia en algunos pacientes.

El consumo de cantidades moderadas o grandes de alcohol aumenta el efecto hipoglucemiante de la insulina, incrementando el riesgo de prolongar la hipoglucemia severa, especialmente bajo condiciones acelerantes o cuando las reservas de glucógeno hepático están bajas. Pequeñas cantidades de alcohol consumidas con alimentos usualmente no presentan problemas.

El uso concomitante de cloroquina, quinidina o quinina con insulina puede incrementar la concentración de insulina en sangre, debido a la disminución de la degradación de insulina e incrementar el riesgo de hipoglucemia.

Los agentes bloqueadores beta-adrenérgicos pueden inhibir la secreción insulínica, modificando el metabolismo de los carbohidratos e incrementando la resistencia insulínica periférica y llevando a hiperglucemia. Sin embargo estos agentes también pueden causar hipoglucemia y bloquear la normal respuesta a la hipoglucemia mediada por catecolaminas (glicogenólisis y movilización de glucosa).

La pentamidina tiene efectos tóxicos sobre la célula beta pancreática, que resulta en efectos bifásicos sobre la concentración de glucosa.

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad: Humulin es producida por la técnica de ADN recombinante. No se han reportado eventos serios en los estudios de toxicidad subcrónica. Humulin no ha resultado mutagénica en una serie de estudios in vitro y en ensayos de toxicidad genética in vivo.

Embarazo y Lactancia: Si bien la insulina no atraviesa la placenta, sin embargo, la glucosa materna y los anticuerpos insulínicos maternos sí lo hacen, por lo que podrían causar hiperinsulinemia fetal y problemas relacionados como infantes con tiempo gestacional prolongado y macrosomía, resultando en una posible necesidad de inducir parto por cesárea. Adicionalmente, la concentración elevada de glucosa en sangre ocurrida durante las primeras semanas (5-8) de gestación ha sido asociada con una elevada incidencia de anomalías congénitas mayores, y en estadios avanzados de gestación, con incremento de morbilidad y mortalidad.

Es esencial mantener un buen control de la diabetes durante todo el período del embarazo en pacientes que reciben insulina (diabetes gestacional o insulino dependiente). Los requerimientos de insulina usualmente disminuyen durante el primer trimestre y aumentan durante el segundo y tercer trimestre. Estas pacientes requieren de un cuidadoso monitoreo toda vez que los requerimientos de insulina podrían disminuir luego del parto. Las pacientes diabéticas deberían informar a su médico si están embarazadas o están planificando un embarazo. Se desconoce si la insulina se excreta en la leche materna en cantidades significativas o no. Durante la lactancia, las pacientes diabéticas pueden requerir un ajuste de la dosis de insulina y/o de la dieta.

Pediatría, adolescencia y geriatría: La terapia con insulina en estos grupos es similar al de otros grupos etéreos.

Hiperglucemia, cetoacidosis diabética y síndrome hiperosmolar no-cetótico: Puede desarrollarse hiperglucemia, cetoacidosis diabética o coma hiperosmolar en pacientes que reciben menos insulina de la que necesitan para controlar sus niveles de glucosa en sangre. Esto se puede deber a un incremento en la demanda de insulina por enfermedad o infección, descuido en la dieta, omisión o administración inapropiada de la dosis prescrita de insulina o uso de fármacos que afecta el metabolismo o la sensibilidad a la insulina. Los primeros síntomas de cetoacidosis diabética incluyen glucosuria y cetonuria.

Sed inusual (polidipsia), gasto urinario excesivo (poliuria), pérdida del apetito, fatiga, piel seca, dolor abdominal, náuseas y vómitos y taquipnea compensatoria devienen gradualmente, usualmente dentro de un periodo de algunas horas o

días, en conjunción con hiperglucemia y cetonemia. La hiperglucemia no corregida puede causar pérdida de la conciencia, coma hiperosmolar o muerte.

Hipocalemia: La insulina estimula el movimiento del potasio dentro de las células, el cual posiblemente conduzca a una hipocalemia que si se deja sin tratar podría causar parálisis respiratoria, arritmia ventricular y muerte. Toda vez que la administración intravenosa de insulina tiene un rápido inicio de acción, es necesario poner especial atención a la hipocalemia. Por lo tanto, los niveles de potasio deben ser monitoreados muy estrechamente cuando se administra Humulin R o cualquier otra insulina de administración intravenosa. Tenga cuidado en pacientes con riesgo para hipocalemia (por ejemplo, pacientes que usan fármacos para bajar los niveles de potasio, pacientes que reciben fármacos sensibles a las concentraciones de potasio sérico).

Habilidad para conducir vehículos motorizados o utilizar máquinas:

La utilización de la dosis terapéutica correcta de insulina no posee un efecto conocido sobre la capacidad de manejo o la utilización de maquinaria.

La habilidad de los pacientes para concentrarse y reaccionar puede estar disminuida como resultado de una hipoglucemia. Esto puede ser riesgoso en situaciones en que estas habilidades son de especial importancia, como conducir un vehículo motorizado u operar una máquina.

Los pacientes deben ser advertidos de tomar las precauciones necesarias para evitar un episodio de hipoglucemia mientras conducen. Esto es especialmente importante en aquellos pacientes incapaces de reconocer los síntomas de la hipoglucemia o en aquellos que presentan frecuentes episodios de hipoglucemia. Se considerará la conveniencia de conducir en estas circunstancias.

El uso de este producto puede desencadenar en algunos individuos reacciones alérgicas variables y desarrollo de anticuerpos anti-insulina, con la consecuente resistencia al efecto del producto.

Con la utilización de éste producto debe realizarse un control regular del nivel de glucemia.

El riesgo-beneficio debe ser considerado para los casos de:

- diarrea, gastroparesis, obstrucción intestinal, vómitos y otras condiciones que causen el retardo de la absorción alimentaria
- condiciones que causen hiperglucemia, tales como cambios en las hormonas femeninas, fiebre alta, hiperadrenalismo, infección severa, estrés psicológico e hipertiroidismo

- condiciones que producen hipoglucemia tales como insuficiencia adrenal e insuficiencia pituitaria.

Reacciones adversas:

Generales: Reacciones alérgicas

Piel y apéndices: Rara vez puede observarse Lipoatrofia (depresión a nivel de la piel), Lipodistrofia o Lipohipertrofia (ampliación o engrosamiento del tejido) en el lugar de inyección, edema.

Metabólicos: Hipoglucemia. Resistencia a la insulina.

La hipoglucemia es el efecto adverso más frecuente que un paciente diabético puede sufrir durante la terapia con insulina. La hipoglucemia severa puede llevar a la pérdida de la conciencia y en casos extremos, a la muerte.

Alergia local: Los pacientes ocasionalmente experimentan enrojecimiento, inflamación y prurito en el sitio de inyección de la insulina. Estos efectos generalmente desaparecen en pocos días a algunas semanas. En algunos casos estas reacciones están relacionadas a otros factores distintos de la insulina como irritantes en el agente limpiador o una técnica de inyección deficiente.

Alergia sistémica: Menos común, pero potencialmente más seria, es la alergia generalizada a la insulina, la cual puede producir erupción cutánea por todo el cuerpo, dificultad para respirar (disnea), sibilancia, reducción de la presión arterial (hipotensión), taquicardia o sudoración. Los casos severos de alergia generalizada pueden amenazar la vida.

Aumento de Peso: Puede ocurrir un aumento de peso con algunas terapias con insulina. Este evento ha sido atribuido al efecto anabólico de la insulina y a la disminución en la glucosuria.

Edema periférico: Una terapia con insulina podría causar retención de sodio y edema, particularmente si el control metabólico pobre previo es mejorado por intensificación de la terapia con insulina.

Interacciones:

El médico debería ser consultado cuando se utilicen otros medicamentos junto con insulina humana.

Los requerimientos de insulina pueden aumentar por efecto de otros medicamentos con actividad hiperglucémica tales como, danazol, corticosteroides, simpaticomiméticos beta2 (como ritodrina, salbutamol, terbutalina), somatropina, tiazidas, ciertos medicamentos utilizados para bajar los niveles de lípidos (por ejemplo niacina), estrógenos, anticonceptivos orales, fenotiazinas o tratamiento de sustitución tiroidea.

Los requerimientos de insulina pueden disminuir en presencia de agentes que incrementan la sensibilidad a la insulina o tienen actividad hipoglucémica tales como: agentes antidiabéticos orales, salicilatos (por ejemplo, la aspirina), antibióticos del tipo de las sulfamidas, ciertos antidepresivos (inhibidores de la monoamino oxidasa), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de los receptores de angiotensina II, bloqueadores beta-adrenérgicos, inhibidores de la función pancreática (por ejemplo octreotida) y alcohol. Los bloqueadores beta-adrenérgicos pueden enmascarar los síntomas de la hipoglucemia en algunos pacientes.

El consumo de cantidades moderadas o grandes de alcohol aumenta el efecto hipoglucemiante de la insulina, incrementando el riesgo de prolongar la hipoglucemia severa, especialmente bajo condiciones acelerantes o cuando las reservas de glucógeno hepático están bajas. Pequeñas cantidades de alcohol consumidas con alimentos usualmente no presentan problemas.

El uso concomitante de cloroquina, quinidina o quinina con insulina puede incrementar la concentración de insulina en sangre, debido a la disminución de la degradación de insulina e incrementar el riesgo de hipoglucemia.

Los agentes bloqueadores beta-adrenérgicos pueden inhibir la secreción insulínica, modificando el metabolismo de los carbohidratos e incrementando la resistencia insulínica periférica y llevando a hiperglucemia. Sin embargo estos agentes también pueden causar hipoglucemia y bloquear la normal respuesta a la hipoglucemia mediada por catecolaminas (glicogenólisis y movilización de glucosa).

La pentamidina tiene efectos tóxicos sobre la célula beta pancreática, que resulta en efectos bifásicos sobre la concentración de glucosa.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis debe ser determinada por el médico de acuerdo a los requerimientos del paciente. Sin embargo, la dosis subcutánea inicial recomendada para Humulin N y

Humulin 70/30 es de 0.5 a 0.8 unidades (UI) por Kg de peso corporal como dosis única o de 0.5 a 1.2 unidades (UI) por Kg de peso corporal por día en dosis divididas.

No deben administrarse por vía intravenosa ni intramuscular.

La administración subcutánea puede realizarse en el antebrazo, muslo, abdomen o glúteos. El sitio de inyección deberá rotarse de manera tal que el mismo sitio no sea utilizado más de una vez por mes para evitar la aparición de trastornos lipodistróficos. Luego de la inyección de Humulin no masajee el sitio de inyección. Los pacientes deberían ser instruidos acerca de las técnicas de inyección adecuadas.

Vía de Administración: Subcutánea

Condición de Venta: Con fórmula médica

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar los siguientes documentos para el producto de la referencia:

- Inseto Humulin N cartuchos v 2.0 (07MAY15) CDS 19NOV10
- Inseto Humulin N Kwikpen v1.2 (20OCT11) CDS 19NOV10
- Inseto Humulin N Viales v4.0 (26JUN14) CDS 19NOV10

3.1.3.3. TETANUS GAMMA KEDRION® 250 UI/1 mL

Expediente : 20044389
 Radicado : 2015159840
 Fecha : 30/11/2015
 Interesado : Kedrion S.P.A
 Fabricante : Kedrion S.P.A.

Composición: Cada jeringa prellenada con 1 mL de solución inyectable contiene proteína humana 100 -180 mg de los cuales inmunoglobulina g (IgG) es no menos de 90% con anticuerpos contra la toxina tetánica 250 UI

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Profilaxis en personas con heridas recientes que puedan estar contaminadas con esporas tetánicas y que no hayan sido vacunadas durante los 10 últimos años o cuya vacunación haya sido incompleta o se desconozca. Tratamiento de

tétanos manifestados clínicamente. La vacuna antitetánica activa siempre se debe administrar conjuntamente con la inmunoglobulina tetánica a menos que existan contraindicaciones o la confirmación de una adecuada vacunación.

Contraindicaciones: El riesgo de la enfermedad del tétano una vez aparece es tal, que la administración del fármaco prima sobre cualquier contraindicación que este pudiera tener. No debe mezclarse con otros medicamentos. Debe administrarse con precaución en mujeres embarazadas y en período de lactancia. Hipersensibilidad a inmunoglobulinas humanas o a alguno de los componentes.

Precauciones y Advertencias:

Advertencias: Seguridad viral: Cuando los productos son elaborados de sangre o plasma humano, se toman ciertas medidas para prevenir que pasen infecciones a los pacientes. Estas incluyen la selección cuidadosa de donantes de sangre y plasma para asegurar la exclusión del riesgo de que sean portadoras de infecciones, y la prueba de cada donación y pools de plasma en busca de signos de virus/infecciones. Los fabricantes de estos productos también incluyen los pasos en el procesamiento de la sangre o plasma que pueda inactivar o remover los virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran las mediciones preparadas de sangre humana o plasma, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmitir una infección. Esto también se aplica a cualquier virus desconocido o emergente u otros tipos de infecciones.

Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus encapsulados tales como virus de inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC) y para el virus no encapsulado de la hepatitis A (VHA).

Las medidas tomadas pueden ser de valor limitado contra los virus no encapsulados tales como el parvovirus B19.

Las inmunoglobulinas no se han asociado con hepatitis A o infecciones parvovirus B19, posiblemente porque los anticuerpos contra estas infecciones, los cuales está contenidos en el producto, son protectores.

Es sumamente recomendable que cada vez que se administre Tetanus Gamma a un paciente, se registren el nombre y el número del lote del producto con la finalidad de mantener un enlace entre el paciente y el lote del producto. **Embarazo y lactancia:** En ensayos clínicos controlados no se ha establecido la seguridad de este medicamento para su uso durante el embarazo humano. La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no se prevé ningún efecto dañino en el curso de la gestación, ni en el feto, ni en el recién nacido.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar algún medicamento.

Efectos en la capacidad para manejar vehículos y operar maquinaria: No se ha observado ningún efecto que altere la capacidad para manejar vehículos y operar maquinaria.

Reacciones adversas:

Como todas las medicinas, Tetanus Gamma puede causar efectos secundarios, aunque no sucede con todas las personas. No existe información sólida sobre la frecuencia de los efectos colaterales obtenida de los ensayos clínicos. Se ha informado sobre los siguientes efectos colaterales:

Clasificación de Órganos y Sistemas	Efectos Colaterales
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad, shock anafiláctico
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea
Trastornos cardíacos	Taquicardia
Trastornos vasculares	Hipotensión
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacción cutánea, eritema, picazón, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo conectivo	Artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre, malestar general, escalofrío En la zona de inyección: hinchazón, dolor, eritema, induración, calor, prurito, erupción, picazón.

Interacciones:

Vacunas con virus vivos atenuados.

La administración de la inmunoglobulina puede interferir con el desarrollo de una respuesta inmune para las vacunas con virus vivos atenuados tales como rubéola, paperas y varicela durante un período hasta de 3 meses. Después de la administración de este producto, un intervalo de por lo menos 3 meses debe transcurrir antes de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados. En el caso de sarampión, este impedimento puede persistir hasta por cinco meses.

Interferencia con la prueba serológica

Después de la inyección de la inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diversos anticuerpos pasivamente transferidos a la sangre del paciente pueden tener resultados positivos engañosos en la prueba serológica.

La transmisión pasiva de los anticuerpos para los antígenos de eritrocitos, por ejemplo, A, B, D pueden interferir con algunas pruebas serológicas para los anticuerpos contra los glóbulos rojos, por ejemplo la prueba de antiglobulina (Prueba de Coombs).

Incompatibilidades

La inmunoglobulina tetánica humana no se debe mezclar con otros medicamentos.

Awise a su médico o a su farmacéutico si usted está tomando o ha tomado recientemente cualquier otra medicina, incluso medicinas obtenidas sin prescripción médica.

Dosificación y grupo etario:

Posología:

Profilaxis de heridas propensas a contraer tétano:

250 UI, a menos que se piense que el riesgo es extremadamente alto; la dosis se puede aumentar a 500 UI, en: heridas infectadas, donde no se puede lograr tratamiento quirúrgico adecuado dentro de las 24 horas. Heridas profundas o contaminadas con daño tisular y oxígeno reducido, así como lesión externa del cuerpo (por ejemplo, mordeduras, picaduras o balas).

Terapia del tétano manifestado clínicamente

Diversos estudios sugieren el valor de la inmunoglobulina tetánica humana en el tratamiento de tétano manifestado clínicamente, usando dosis únicas de 3000 a 6000 UI en combinación con otros procedimientos clínicos adecuados.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Vía de administración: IM - intramuscular

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información que permita evaluar la inmunogenicidad para el producto de la referencia.

Así mismo, la Sala considera que, tratándose de una renovación, el interesado debe allegar información de seguridad poscomercialización en el país.

Por último, el interesado debe certificar que el producto no ha tenido modificaciones en la composición y el proceso de fabricación del producto.

3.1.3.4 ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE

Expediente : 1998466
 Radicado : 2015158356
 Fecha : 26/11/2015
 Interesado : Centro de Inmunología Molecular
 Fabricante : Laboratorios Delta S.A.

Composición: Cada vial por 1 mL contiene 4000UI eritropoyetina humana recombinante tipo alfa

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de estados originados en la deficiencia relativa o absoluta de eritropoyetina sérica tales como: tratamiento de la anemia asociada con falla renal crónica, en pacientes pediátricos y adultos en hemodiálisis y en diálisis peritoneal. Tratamiento de anemia severa de origen renal acompañada de síntomas clínicos, con insuficiencia renal en pacientes adultos todavía no sometidos a diálisis. Tratamiento de la anemia y reducción de la transfusión en pacientes adultos con cáncer (que tengan neoplasias no mieloides) recibiendo o no recibiendo quimioterapia. tratamiento de la anemia en pacientes adultos HIV infectados sintomáticos, tratados con AZT y que tienen niveles endógenos de eritropoyetina £500mu/ml. para facilitar la extracción sanguínea autóloga dentro de un programa de donación previa y para disminuir el riesgo de transfusiones de sangre alógena en pacientes con valores de hematocrito de 33-39%, a quienes se les ha programado una cirugía mayor y se espera requieran más sangre de la que pueda ser obtenida por técnicas de extracción autóloga en ausencia de epoetin alfa. En pacientes adultos que padecen de anemia leve o moderada

(hemoglobina >10 y $=13$ g/dl, $6.2 - 8.1$ mmol/l, sin deficiencia de hierro), a quienes se les ha programado una cirugía, con una expectativa de pérdida de sangre moderada (2-4 unidades de bien 900 a 1800ml), para reducir la necesidad de transfusiones de sangre alógena y facilitar la recuperación eritropoyética.

Contraindicaciones: Pacientes que han desarrollado anticuerpos mediados por aplasia pura de glóbulos rojos después de un tratamiento con alguna eritropoyetina no deberán recibir epoetin alfa o alguna otra eritropoyetina. Hipertensión no controlada. Hipersensibilidad a la sustancia activa o a alguno de los excipientes. Todas las contraindicaciones asociadas con programas de pre-donación de sangre autóloga se deberán observar en pacientes que están suplementados con eprex. El uso de epoetin alfa en pacientes programados en cirugías ortopédicas electivas y que no participan en un programa de transfusión autóloga predepositada, está contraindicado para aquellos pacientes que presenten enfermedad coronaria severa, arterial periférica, enfermedad vascular cerebral o carótida, incluyendo pacientes con reciente infarto del miocardio o accidente cerebrovascular. Pacientes en cirugía que por alguna razón no han recibido adecuado tratamiento antitrombótico.

Precauciones y advertencias:

General:

La administración parenteral de cualquier producto biológico debe ser cuidadosa y tomadas las precauciones debidas en caso de alergia o de reacción inesperada. En los ensayos clínicos se observaron ocasionalmente rash cutáneos; sin embargo, no se observó ninguna reacción alérgica sistémica ni reacción anafiláctica.

Respuesta disminuida o retardada:

Si el paciente no responde al tratamiento o falla el mantenimiento de la respuesta a las dosis en el rango recomendado, esto puede deberse a las siguientes etiologías:

Deficiencia de hierro. Todos los pacientes requieren un suplemento de hierro

Infecciones subyacentes, procesos inflamatorios o procesos malignos

Pérdida de sangre oculta

Enfermedades hematológicas subyacentes, por ej, talasemia, anemia refractaria y otro síndrome mielodisplásico.

Deficiencias de vitaminas, ácido fólico.

Hemólisis.

Intoxicación por aluminio

Osteítis por fibrosis quística

Hiperparatiroidismo secundario

Hematología:

Se ha observado muy raramente en algunos de los pacientes tratados con eritropoyetina una exacerbación de porfiria; sin embargo, no se ha podido comprobar el incremento de excreción de metabolitos de las porfirinas en voluntarios sanos. No obstante, Eritropoyetina debe ser utilizada cautelosamente en pacientes por porfiria.

Evaluación del hierro:

Durante el tratamiento con Eritropoyetina puede desarrollarse deficiencia de hierro absoluta o funcional. El déficit funcional con ferritina normal y saturación baja de transferrina se debe a la incapacidad para movilizar hierro de los depósitos de forma rápida y que sostenga el aumento en la eritropoyesis. La saturación de transferrina debe ser el 20% y ferritina 100 ng/mL.

Antes y durante el tratamiento con Eritropoyetina debe evaluarse el estado del hierro corporal.

Todos los pacientes requerirán suplemento de hierro para una eritropoyesis efectiva.

Uso en embarazo y lactancia:

Eritropoyetina debe ser administrada durante los períodos de embarazo y lactancia sólo en caso claramente necesario y si existe un balance riesgo-beneficio adecuado para la madre y el feto. No se conoce si la Eritropoyetina puede causar perjuicios fetales al ser administrada a mujeres embarazadas o bien si puede afectar la capacidad reproductora.

Monitoreo de laboratorio:

El hematocrito debe ser determinado una vez por semana hasta que se alcance el valor diana y se establezca la dosis de mantenimiento. Después se debe establecer un monitoreo regular.

Reacciones adversas:

Pacientes con insuficiencia renal crónica:

Eritropoyetina es bien tolerada. Los eventos adversos reportados son frecuentemente secuela de la enfermedad de base y no necesariamente atribuibles al tratamiento con Eritropoyetina.

En 2 estudios clínicos fase I/II finalizados (total de pacientes tratados: 49) presentaron hipertensión el 16 % de los pacientes tratados con Eritropoyetina. El agravamiento de la hipertensión arterial preexistente fue controlado en todos los casos con incremento de las dosis de las drogas anti-hipertensivas.

En 5 estudios clínicos fase III y fase IV (total de pacientes tratados: 944) se presentaron, con incidencia ≥ 5 %, los siguientes eventos adversos: hipotensión (9.76 %), hipertensión (7.17 %) y dolor de cabeza (7.84 %).

En los ensayos clínicos realizados en pacientes con enfermedad renal crónica se reportó un 1.4 % de eventos adversos graves relacionados con Eritropoyetina, que incluyen: enfermedad cerebro vascular hemorrágica (0.23 %), infarto agudo del miocardio (0.19 %), sepsis generalizada (0.11 %), sepsis hematológica (0.07 %), angina inestable (0.03 %), paro cardio-respiratorio (0.03 %), shock mixto-infarto miocardio (0.03 %), shock mixto pericarditis hemorrágica (0.03 %), sangramiento intracraneal (0.03 %), (0.03 %), edema agudo del pulmón (0.03 %), hipertensión acelerada (0.03 %), bacteriemia (0.03 %), endocarditis infecciosa (0.03 %), accidente vascular encefálico (isquemia) (0.03 %), trombosis arterial mesentérica (0.03 %) e insuficiencia hepática (0.03 %).

Pacientes con SIDA en tratamiento con Zidovudina:

Los eventos adversos reportadas en ensayos clínicos con eritropoyetina en pacientes con SIDA tratados con zidovudina estuvieron relacionados con el progreso de la enfermedad. Se ha registrado una incidencia de eventos adversos superior o igual al 10% y no hubo diferencia significativa entre los grupos de pacientes tratados con eritropoyetina y los tratados con placebo. Los eventos que han sido registrados son: fiebre, cefalea, tos, diarrea, rash, congestión respiratoria, náuseas, disnea, astenia y mareos.

El tratamiento con eritropoyetina no ha sido asociado con incremento de la incidencia de infecciones oportunistas ni mortalidad. La incidencia de convulsiones en este grupo de pacientes se relaciona con patologías subyacentes como meningitis o neoplasias cerebrales y no con el tratamiento con eritropoyetina.

Pacientes con cáncer en tratamiento con quimioterapia:

Los efectos adversos reportados en pacientes con cáncer tratados con Eritropoyetina se corresponden con el estado de la patología de base.

En dos estudios clínicos fase IV (total de pacientes tratados 495), se presentaron con incidencia ≥ 5 %, los siguientes eventos adversos: fiebre (13.81 %), dolor sitio inyección (10.81 %), dolor óseo (9.61 %), síndrome pseudo-gripal (6.91 %), pérdida de peso (6.61 %) y vómitos (5.10 %).

En los pacientes oncológicos tratados en estos dos ensayos clínicos se reportó un 2.1 % de eventos adversos graves relacionados con ior® EPOCIM, que incluyen: trombocitopenia (0.90 %), neutropenia (0.90 %) y equimosis/hematoma (0.30 %).

Pacientes recién nacidos pre-términos de muy bajo peso al nacer:

En un estudio clínico fase III no controlado (total de pacientes tratados 72), la mayoría de los eventos adversos reportados obedecieron a la condición de prematuridad y bajo peso al nacer.

Los eventos adversos notificados, con incidencia mayor ≥ 5 %, fueron: infección respiratoria alta (16.7 %), sepsis tardía (13.9 %), intertrigo moniliásico (13.9 %) y reflujo gastroesofágico (8.3 %).

En este estudio clínico se reportó un evento adverso grave relacionado con ior® EPOCIM, este evento consistió en una retinopatía de la prematuridad que fue reversible.

Otros efectos secundarios relevantes desde el punto de vista clínico:

Convulsiones. La incidencia de crisis convulsivas es aproximadamente del 2.5% en pacientes de diálisis tratados con eritropoyetina. Aunque ésta cifra es realmente baja parece haber una tendencia a que incremente el riesgo de convulsiones en los primeros 90 días del tratamiento.

Eventos trombóticos. Durante la hemodiálisis, los pacientes en tratamiento con Eritropoyetina pueden requerir un incremento de anticoagulantes para la prevención del sistema de coagulación de riñón artificial. No se ha relacionado estadísticamente el incremento del hematocrito y la incidencia de eventos trombóticos (incluyendo trombosis de acceso vascular). En los ensayos clínicos, la incidencia anual de trombo de acceso vascular ha sido de 0,25 por paciente/año, incidencia que no es mayor que en los pacientes no tratados que se someten a tratamiento dialítico. Se han reportado muy raramente eventos serios de tromboembolismo, incluyendo tromboflebitis migratoria, trombosis microvascular embolo pulmonar y trombosis de la arteria de la retina. En general, la frecuencia ha sido de 0.0001 eventos por pacientes/año.

Reacciones alérgicas. No se han reportado reacciones alérgicas ni anafilácticas durante la administración de Eritropoyetina.

No se han notificado casos con aplasia pura de células rojas (APCR) en los pacientes tratados con Eritropoyetina.

Interacciones:

No existen evidencias que indiquen que el tratamiento con Eritropoyetina altere el metabolismo de otras drogas. No administrar por infusión intravenosa o conjuntamente con otras soluciones de medicamentos.

Dosificación y Grupo Etario:

Las dosis de Eritropoyetina a administrar, deberán ser las más bajas para reducir el número de transfusiones en los pacientes tratados.

Pacientes con insuficiencia renal crónica:

Dosis inicial: 50 a 100 UI/kg 3 veces a la semana (adultos); 50 UI/kg 3 veces a la semana (niños en diálisis), vía intravenosa (IV) ó subcutánea (SC). Es preferible la administración intravenosa en aquellos pacientes en los que el acceso vascular esté habitualmente disponible (pacientes en hemodiálisis), dejando la vía subcutánea para el resto de los pacientes (diálisis peritoneal o pacientes en pre-diálisis).

Ajuste de dosis: no debe realizarse más de una vez en un mes, si no es clínicamente imprescindible.

Reducir dosis: cuando el hematocrito se encuentre cerca al 36% o el hematocrito se incremente >4 puntos en un período de 2 semanas.

Incrementar dosis: cuando el hematocrito no se incremente de 5 a 8 puntos después de 8 semanas de terapia o el hematocrito esté por debajo de los límites normales.

Dosis de mantenimiento: se individualizará para cada paciente. El promedio de dosis de mantenimiento puede ser de 60 U/kg, para pacientes en diálisis tres veces por semana.

Interrupción del tratamiento: aumento de la hemoglobina > 2 g/dL al mes o cifras de hemoglobina por encima de 11 g/dL.

Niveles sugeridos de hematocrito: hematocrito de 30 a 36%.

Recomendación de suplemento de hierro: bisemanal, por vía intravenosa.

Respuesta disminuida o retardada: analizar el nivel de reserva de hierro u otra posible etiología de la anemia.

Eritropoyetina puede ser administrada por vía intravenosa o subcutánea. En pacientes en hemodiálisis puede ser administrada en bolo intravenoso. La administración puede ser independiente de la diálisis, pero puede ser administrada en la vena, al final del procedimiento de diálisis.

Pacientes con SIDA en tratamiento con Zidovudina:

Se recomienda evaluar previamente el nivel de eritropoyetina endógena porque está descrito que para niveles endógenos mayores de 500 mU/ml no hay respuesta al tratamiento.

Dosis de inicio. 100 UI/kg, tres veces por semana durante 8 semanas, si el nivel de Eritropoyetina endógena es menor que 500 mU/ml y el de zidovudina menor que 4200 mg semana.

Ajuste de dosis: no debe realizarse más de una vez en un mes, si no es clínicamente imprescindible.

Reducir dosis: cuando el hematocrito se encuentre cerca al 36% o el hematocrito se incremente >4 puntos en un período de 2 semanas.

Incrementar dosis: cuando el hematocrito no se incremente de 5 a 8 puntos después de 8 semanas de terapia o el hematocrito esté por debajo de los límites normales. Incrementar en 50 o 100 UI tres veces por semana sólo hasta 300 UI/kg, dosis mayores no son recomendadas y evaluar respuesta entre las 4 y 8 semanas.

Dosis de mantenimiento: después de alcanzar el nivel requerido se debe mantener de acuerdo a los factores del tratamiento con zidovudina y las infecciones intercurrentes.

Niveles sugeridos de hematocrito: hematocrito de 30 a 36%.

Recomendación de suplemento de hierro: A baja dosis, por vía oral.

Tratamiento en pacientes con cáncer en régimen de quimioterapia:

Se recomienda evaluar previamente el nivel de eritropoyetina endógena, porque está descrito que para niveles endógenos mayores de 200 mU/ml no hay respuesta al Tratamiento.

Dosis inicial: Adultos: 150 UI/kg/dosis 3 veces a la semana o 40 000 UI semanal, vía intravenosa ó subcutánea hasta completar el curso de la quimioterapia (4 a 8 semanas). Pediátrico: 600 UI/kg/ semanal intravenosa ó 150 UI/kg 3 veces a la semana, vía intravenosa ó subcutánea, hasta completar el curso de la quimioterapia (4 a 8 semanas).

Incrementar dosis: Adultos: escalado de dosis a 20 000 UI/dosis (300 UI/kg/dosis), 3 veces a la semana, hasta completar las 8 semanas. Sólo si no existe un incremento mínimo hasta 10 g/L en relación al valor de hemoglobina inicial. Pediátrico: incremento hasta 900 UI/kg IV o 300 UI/kg, subcutánea, 3 veces a la semana, si el valor de hemoglobina no se incrementa al menos hasta 10 g/L a las 4 semanas de tratamiento según el valor de la hemoglobina basal.

Interrupción del tratamiento: si hemoglobina < 8 g/dL se deberá administrar transfusión.

Adultos: hemoglobina > 12 g/dL se deberá interrumpir el tratamiento. Pediátricos: hemoglobina > 14-15 g/dL se deberá interrumpir el tratamiento.

Recomendación de suplemento de hierro concomitante con Eritropoyetina: adultos: bisemanal, por vía oral; pediátrico: dosis oral entre 3-6 mg/kg diario, durante las 8 semanas de tratamiento

Pacientes recién nacidos pre-términos de muy bajo peso al nacer:

Dosis inicial: A partir de los 7- 15 días de vida, si presenta una ingesta de al menos 50 mL/kg/día, 900 UI/kg/semanal. (300 UI/kg/ 3 veces por semana), por vía subcutánea, hasta 40 semanas de edad gestacional corregida o hasta el egreso.

Recomendación de suplemento de hierro y vitaminas concomitante con eritropoyetina: Asociar suplemento de hierro, comenzando por 4 mg/kg e ir incrementando la dosis hasta alcanzar los 6mg/kg/día y suplemento vitamínico incluyendo vitamina E, cobre y folato.

Vía de administración: IV – Intravenosa, SC - Subcutánea

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación del registro sanitario
- Inserto versión 01 Enero 2012

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

3.1.3.5 NANO-ALBUMON® 1 mg

Expediente : 20103376
 Radicado : 2015166237
 Fecha : 11/12/2015
 Interesado : Pronuclear S.A.S
 Fabricante : Medi-Radiopharma LTD

Composición: Cada vial con polvo liofilizado contiene 1 mg de nanocoloide de albúmina sérica humana

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución Inyectable

Presentaciones: Kit por 6 viales conteniendo polvo liofilizado

Indicaciones: Este producto medicinal es para uso diagnóstico solamente. El producto es un radiofármaco después de su reconstitución con solución sódica de ^{99m}Tc -pertenectato y puede ser usado para:

Administración intravenosa:

- Exploración de la médula ósea: Sirve para visualizar defectos en la distribución de la médula ósea, expansión de la médula ósea en los huesos largos lo cual ocurre en la mielofibrosis, anemia hemolítica o en desordenes mieloproliferativos (El producto no es indicado para estudios de actividad hematopoyética de la médula ósea.)
- Exploración de inflamaciones, en áreas diferentes al abdomen.

Administración subcutánea:

Exploración linfática: para demostrar la integridad del sistema linfático y diferenciación entre obstrucción venosa y obstrucción linfática. Es una definición muy útil en los puntos de irradiación en radioterapia y en seguimiento de las secuelas linfáticas a la irradiación externa y endolinfática.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo. El uso de partículas coloidales de suero albumina humano están contraindicadas en personas con historia de hipersensibilidad a los productos que contengan albúmina. Debe disponerse siempre de un equipo para la reanimación durante la investigación.

Durante el embarazo: la linfocentellografía en la pelvis está estrictamente contraindicada debido a la acumulación de nódulos linfáticos.

Precauciones y Advertencias: La administración del producto sin reconstituir con sodio ^{99m}Tc pertecnetato, no se debe administrar a ningún paciente. La posibilidad de hipersensibilidad puede incluir: amenaza de la vida, reacción fatal anafiláctica/anafilactoide deben tenerse siempre en cuenta. La preparación que contenga radionúclidos no debe ser administrada a personas con conocida hipersensibilidad a la albúmina sérica humana. No debe ser administrada a embarazadas y madres lactantes o a pacientes menores de 18 años a excepción que el valor de la información clínica

exceda el riesgo de la actividad administrada. Mujeres en edad fértil, la investigación debe llevarse siempre a cabo durante los primeros 10 días después del inicio de la menstruación. La molécula marcada no puede ser administrada después de 6 horas de reconstituida la solución. La preparación marcada puede ser diluida, si es necesario, por adición de solución isotónica estéril. El producto reconstituido puede ser almacenado a cualquier temperatura por debajo de 25°C y protegido contra agentes oxidantes. La linfocentellografía no puede realizarse a pacientes con total obstrucción linfática por el riesgo potencial de radiación en el sitio de la inyección. La inyección subcutánea debe hacerse sin presión para no perder la conectividad del tejido. Después de la inyección debe hacerse aspiración para estar seguro de que no se pinchó un vaso sanguíneo inadvertidamente. Debe asegurarse que el paciente no ha comido nada 4 horas antes de la investigación y que solamente comerá alimentos ligeros después de la inyección, para así, facilitar la eliminación del cuerpo del radiofármaco.

Los agentes radiofarmacéuticos deben ser usados por personal calificado con la debida autorización gubernamental para el uso y manipulación de radionúclidos. Estos radiofármacos deben ser recibidos, usados y administrados por personas autorizadas y designadas en los centros clínicos. Su recepción, almacenamiento, uso, transferencia y disposición están sujetos a la regulación y/o apropiadas licencias de los organismos oficiales competentes de la localidad.

Los radiofármacos deben ser preparados para su uso de una manera tal que satisfagan los requerimientos de seguridad radiológica y calidad farmacéutica. Deben tenerse en cuenta apropiadas precauciones asépticas que cumplan con los requerimientos de Buenas Prácticas de Manufactura para radiofármacos

Dosificación y Grupo Etario: Dosis para adultos

Para la marcación de un vial del polvo liofilizado, usar 1.5 ml de solución estéril de ^{99m}Tc pertecnetato sódico con un máximo de radioactividad de 5.5 GBq. Dependiendo de la actividad de la solución de ^{99m}Tc usada, la inyección puede ser distribuida en 3-5 porciones. La actividad recomendada para el examen de adultos con un peso promedio de 70 kilos es 150-200 MBq.

La actividad recomendada para adultos es como sigue:

Administración intravenosa:

Escaneo de médula ósea: 185-500 MBq. Las imágenes se pueden obtener 45-60 minutos después de la administración.

Imágenes de inflamación: 370- 500 MBq, La imagen dinámica se puede obtener de inmediato. La imagen estática comprendida en una fase primaria, se obtiene 15 minutos después de la inyección y en la fase de lavado (washout), 30-60 minutos después de la inyección.

Administración subcutánea:

La actividad recomendada para la linfocentellografía por inyección subcutánea simple o múltiple es de los rangos de 18.5-110 MBq en cada sitio de inyección y depende de las áreas anatómicas a investigar y del intervalo de tiempo entre la inyección y la toma de la imagen. El volumen inyectado no debe exceder de 0.2 -0.3 ml. Un volumen máximo de 0.5 ml por inyección es crítico.

El sitio de inyección es subcutáneo, y se debe hacer aspiración para asegurarse que no se ha pinchado inadvertidamente un vaso sanguíneo. Cuando se trate de miembros inferiores las imágenes dinámicas se toman de inmediato después de la inyección y las imágenes estáticas después de 30.60 minutos.

En escaneo parasternal linfático, puede requerirse la repetición de la inyección e imágenes adicionales.

Detección de Nódulo (ganglio) centinela:

Se administran 3-5 inyecciones subcutáneas cerca de la lesión. Se usa un volumen de 0.2ml de 18MBq por inyección: La imagen se comienza a obtener a los 20 minutos después de la inyección y se repite 1-5 horas después hasta la aparición del primer nódulo linfático.

Dosis Pediátrica:

La actividad para niños puede ser calculada del rango recomendado para de actividad para adultos y ajustada según el peso corporal o área de superficie.

Sin embargo el Grupo Pediátrico de la EANM recomienda calcular la actividad del peso corporal de acuerdo a la siguiente tabla:

Fracción de la dosis de adulto:

3 kg=0.10	22 Kg= 0.50	42 Kg= 0.78
4 kg = 0.14	24 kg= 0.53	44 kg=0.80
6 kg = 0.19	26 kg = 0.56	46 kg = 0.82
8 kg 0 0.23	28 kg 0 0.58	48 kg = 0.85
10 kg = 0.27	30 kg = 0.30	50 kg 0 0.88
12 kg = 0.32	32 kg = 0.65	52-54 kg = 0.90
14 kg 0 0.36	34 kg = 0.68	56-58 kg = 0.92
16 kg =0.40	36 kg = 0.71	60-62 kg 0 0.96
18 kg = 0.44	38 kg = 0.73	64-66 kg = 0.98
20 kg = .46	40 kg = 0.76	68 kg = 0.99

Para niños hasta de un año, es necesaria una dosis mínima de 20MBq (escaneo de médula ósea) para obtener imágenes de buena calidad.

En niños es posible diluir la inyección a un volumen de 1:50 con solución salina. Este producto no se recomienda para administración regular o continua

Vía de Administración: Intravenosa; Subcutánea

Interacciones: Los estudios de interacción solo se han realizado en adultos.

La administración de agentes anestésicos locales antes de la administración de preparaciones marcadas puede afectar la actividad linfática.

El medio de contraste con yodo, usado en la linfocentellografía puede interferir en el escaneo linfático cuando se usa 99mTc Nano-Albumon®.

Efectos Adversos: Cuando un radiofármaco contiene proteínas como 99mTc Nano-Albumon® se administra a un paciente se pueden desarrollar reacciones de hipersensibilidad a la medicación, por lo que debe tener siempre equipos de reanimación durante la investigación. Para cada paciente la exposición a ionizantes radioactivos se debe justificar en base a los beneficios. La dosis administrada de radioactividad debe ser tal que los resultados de la radiación sean los más bajos teniendo en cuenta la necesidad de obtener los resultados diagnósticos que se buscan. La exposición a la radiación ionizante está relacionada con la inducción al cáncer y aun posible desarrollo de defectos hereditarios. Para una investigación por diagnóstico nuclear, sugiere que estos efectos adversos sean de baja frecuencia con la más baja de dosis de radiación en que se incurra.

La radiación derivada de una investigación usando un procedimiento con un producto de medicina nuclear, la radiación liberada (EDE) debe ser menor de 20 mSv. Las altas dosis pueden ser justificadas por circunstancias clínicas. Ocasionalmente pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad que pongan en peligro la vida por anafilaxis.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica para renovación del registro sanitario
- Información para prescribir versión Enero de 2007

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar la caracterización molecular, fisicoquímica y biológica completa (incluyendo prueba de identidad biológica, evaluación de la pureza, validación de las metodologías utilizadas en el desarrollo del producto, entre otros) y el método de fabricación para este producto en específico.

Por último, la Sala considera que se debe allegar estudios de inmunogenicidad, incluyendo la validación de las metodologías analíticas utilizadas, y experiencia post comercialización.

3.1.3.6 BOTOX® BTX-A® 200U

Expediente : 20019432
 Radicado : 2015018520 / 2015169303
 Fecha : 16/12/2015
 Interesado : Allergan de Colombia S.A.
 Fabricante : Allergan Pharmaceuticals Ireland

Composición: Cada vial de polvo para reconstituir a solución inyectable contiene 200 UI de toxina botulínica tipo A de Clostridium botulinum.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de la hiperactividad muscular en las patologías abajo relacionadas, por su acción como agente inhibidor de la liberación de acetilcolina presináptica:

Oftalmología:

- Blefaroespasma esencial benigno o asociado a distonía
- Estrabismo
- Distonía focal

Neurología:

- Parálisis cerebral
- Tremor
- Espasticidad
- Distonías
- Mioclonias
- Espasmo hemifacial
- Cefalea tensional
- Tortícolis Espasmódica

Urología:

- Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga.

Otorrinolaringología:

- Temblor palatal esencial
- Disfonía espasmódica.

Dermatología:

- Hiperhidrosis Focal Axilar y Palmar
- Tratamiento de Líneas Faciales Hiperfuncionales

Traumatología/Ortopedia:

- Padecimientos espásticos, dolor en espalda, cuello y espina dorsal asociados a contracturas patológicas.

Alternativo en la profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica

Contraindicaciones:

Botox® está contraindicado:

En individuos con hipersensibilidad conocida a la toxina botulínica tipo A o a cualquiera de sus excipientes, o en presencia de Miastenia Gravis o Síndrome de Eaton Lambert, o en presencia de infección en el sitio (o sitios) de inyección propuesto(s).

Botox® para el tratamiento de hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga, disfunción de la vejiga, está también contraindicado en:

- Pacientes con infección del tracto urinario.
- Pacientes con retención urinaria aguda quienes no se realizan rutinariamente limpieza con auto-cateterización intermitente (CIC).

Precauciones y Advertencias:

General:

Botox® puede producir posibles efectos de debilidad muscular asociados a la difusión en sitios distantes del punto de aplicación, los síntomas pueden incluir debilidad muscular, disfagia, neumonía por aspiración, trastornos del habla y depresión respiratoria. Estas reacciones pueden ser potencialmente fatales.

Los estudios adecuados como dosificación para paciente geriátricos aún no se han llevado a cabo. La selección de la dosis debe ser la misma; sin embargo, se recomienda utilizar la dosis efectiva más baja posible.

La seguridad y eficacia de Botox® en el tratamiento de blefaroespasma, espasmo hemifacial o distonía cervical idiopática en niños (menores de 12 años) aún no han sido demostradas. La seguridad y eficacia de Botox® en el tratamiento de hiperhidrosis primaria de la axila no ha sido investigada en niños y adolescentes menores de 18 años.

La anatomía relevante y cualesquiera alteraciones de la anatomía debidas a procedimientos quirúrgicos previos deben ser ponderadas antes de administrar Botox®. Debe evitarse la inyección de Botox® en estructuras anatómicas vulnerables.

Eventos adversos serios incluyendo resultados fatales han sido reportados en pacientes que habían recibido tratamiento con Botox® inyectado directamente en las glándulas salivares, la región oro-lingual-faríngea, esófago y estómago. Algunos pacientes tenían preexistencia de disfagia o debilidad significativa.

Se ha reportado neumotórax asociado con el procedimiento de inyección después de la administración de Botox® cerca del tórax. Es necesario tener precaución al inyectarlo cerca del pulmón, particularmente de los ápices.

Se deberá tener precaución al usar Botox® en presencia de inflamación en el sitio (o sitios) de inyección propuesto(s) o cuando haya debilidad excesiva o atrofia en el músculo objetivo.

Como se espera con cualquier procedimiento de inyección, ha habido reportes de dolor localizado, inflamación, parestesia, hipoestesia, sensibilidad, hinchazón/edema, eritema, infección localizada, sangrado y/o formación de hematomas en asociación con la inyección. El dolor y/o la ansiedad relacionados con la aguja han traído consigo respuestas vasovagales que han incluido hipotensión sintomática transitoria y síncope.

Reacciones de Hipersensibilidad:

Reacciones serias y/o inmediatas de hipersensibilidad tales como, anafilaxis y enfermedad del suero han sido reportadas en raras ocasiones, como también lo han sido otras manifestaciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria, edema de tejidos blandos y disnea. Algunas de estas reacciones han sido reportadas después del uso de Botox® ya sea por sí solo o en conjunción con otros productos asociados con reacciones similares. De presentarse una reacción de esta naturaleza, no se deberán administrar más inyecciones y se deberá instituir una terapia médica apropiada en forma inmediata. Se reportó un caso fatal de anafilaxis en el cual el paciente murió después de que se le inyectara Botox® diluido inapropiadamente en 5 mL de lidocaína al 1%. La causalidad de Botox®, de la lidocaína o de ambos no ha sido determinado.

Trastornos Neurológicos Preexistentes:

Se deberá tener precaución extrema al administrar Botox® a individuos con enfermedades neuropáticas motoras periféricas (p. ej., esclerosis lateral amiotrófica o neuropatía motora) o con trastornos de la conexión neuromuscular (p. ej., miastenia grave o síndrome de Lambert-Eaton). Los pacientes con trastornos de la conexión neuromuscular pueden llegar a presentar un incremento del riesgo de efectos sistémicos clínicamente significativos (incluyendo disfagia severa y afectación respiratoria), al recibir dosis típicas de Botox®. Ha habido casos raros de administración de toxina botulínica a pacientes con trastornos, conocidos o no conocidos, de la conjunción neuromuscular, en los cuales los pacientes han mostrado sensibilidad extrema a los efectos sistémicos de las dosis clínicas típicas. En algunos de estos casos, la disfagia ha durado varios meses y ha hecho necesario colocar un tubo de alimentación gástrica. Al ser expuestos a dosis sumamente elevadas, los pacientes con trastornos neurológicos (p. ej., parálisis cerebral pediátrica o espasticidad del adulto) también pueden llegar a presentar un aumento del riesgo de efectos sistémicos clínicamente significativos.

Efectos adversos distantes del sitio de inyección:

Datos de seguridad obtenidos después de la comercialización para Botox® y otras toxinas botulínicas aprobadas sugieren que, en ciertos casos, es posible que los efectos de la toxina sean observados en lugares distantes del sitio de inyección. Los síntomas concordantes con el mecanismo de acción de la toxina botulínica han sido reportados horas a semanas después de la inyección y han incluido debilidad muscular, ptosis, diplopía, visión borrosa, debilidad facial, disfagia, trastornos del habla y de la

deglución, estreñimiento, neumonía por aspiración, dificultad para respirar y depresión respiratoria. Es probable que el riesgo de presentar síntomas sea mayor en los niños tratados para espasticidad, pero los síntomas también pueden presentarse en pacientes con condiciones y comorbilidades subyacentes que los predispondrían a padecer dichos síntomas, incluyendo a adultos tratados para espasticidad y otras condiciones, y en pacientes que son tratados con dosis elevadas. La dificultad para deglutir y para respirar pueden amenazar la vida y se ha reportado la muerte, aunque no se ha establecido una asociación causal definitiva con Botox®.

Se deberá aconsejar a los pacientes o cuidadores que busquen atención médica inmediata de surgir trastornos de la deglución, del habla o de tipo respiratorio.

Sistema Cardiovascular:

Ha habido reportes de eventos adversos que han involucrado al sistema cardiovascular después de la administración de Botox®, incluyendo arritmia e infarto del miocardio, algunos de ellos con desenlace fatal. Algunos de los pacientes en cuestión presentaban factores de riesgo incluyendo enfermedad cardiovascular preexistente. Se desconoce la relación exacta de estos eventos con Botox®.

Crisis Convulsivas:

Se han reportado crisis convulsivas de nueva aparición o recurrentes, típicamente en pacientes con predisposición para presentar estos eventos. La relación exacta entre estos eventos y la inyección con Botox® no ha sido establecida. Los reportes en niños correspondieron predominantemente a pacientes con parálisis cerebral tratados para espasticidad.

Inmunogenicidad:

La formación de anticuerpos neutralizantes de la toxina botulínica tipo A pueden reducir la efectividad del tratamiento con Botox® al inactivar la actividad biológica de la toxina. Los factores críticos para la formación de anticuerpos neutralizantes no han sido bien caracterizados. El potencial de formación de anticuerpos se puede minimizar inyectando las dosis efectivas más bajas, administradas con el mayor intervalo posible entre inyecciones.

Albúmina Humana:

Este producto contiene albúmina sérica humana, un derivado de la sangre humana. Con base en procesos eficaces de selección de donantes y manufactura del producto,

éste conlleva un riesgo extremadamente remoto de transmisión de enfermedades virales. El riesgo teórico de transmisión de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD) también es considerado como extremadamente remoto. No se han identificado casos de transmisión de enfermedades virales o CJD en asociación con la albúmina.

Blefaroespasmos/ Espasmo hemifacial:

La reducción del parpadeo después de la inyección de Botox® en el músculo orbicular del ojo puede traer consigo exposición de la córnea, defectos epiteliales persistentes y ulceración de la córnea, especialmente en pacientes con trastornos del nervio craneal VII. Se ha presentado un caso de perforación de la córnea en un ojo afáquico que hizo necesario un injerto de córnea debido a este efecto. Se deberá efectuar una evaluación cuidadosa de la sensación de la córnea en los ojos previamente operados y evitar la inyección en el área del párpado medial inferior para evitar ectropión, así como tratar eficazmente todo defecto epitelial. Puede que esto haga necesario el uso de gotas protectoras, ungüentos o lentes de contacto blandos terapéuticos o el cierre del ojo con un parche u otros medios.

Debido a la actividad anticolinérgica de la toxina botulínica, se deberá tener precaución al tratar a pacientes con riesgo de glaucoma por cierre angular, incluyendo a pacientes con ángulos anatómicamente estrechos.

Estrabismo:

Botox® no es eficaz para el estrabismo paralítico crónico excepto para reducir la contractura del antagonista en conjunción con reparación quirúrgica. La eficacia de Botox® en desviaciones de más de 50 dioptrías de prisma, en el estrabismo restrictivo, en el síndrome de Duane con debilidad del recto lateral y en el estrabismo secundario causado por recesión quirúrgica excesiva previa del antagonista es dudosa. Puede que para aumentar la eficacia sea necesario realizar múltiples inyecciones a través del tiempo.

Durante la administración de Botox® para el tratamiento del estrabismo se han presentado hemorragias retrobulbares suficientes para afectar la circulación retinal, como consecuencia de penetraciones de la aguja en la órbita. Se recomienda tener acceso a instrumentos apropiados para examinar y descomprimir la órbita. También se han presentado penetraciones del globo ocular por las agujas. Deberá disponerse de un oftalmoscopio para diagnosticar esta condición.

Puede que la inducción de parálisis en uno o más músculos extraoculares produzca desorientación espacial, visión doble o señalización pasada (“past-pointing”). Cubrir el ojo el ojo afectado puede aliviar estos síntomas.

Distonía Cervical:

La disfagia es un evento adverso reportado comúnmente después del tratamiento de pacientes con distonía cervical, con todos los tipos de toxinas botulínicas. Se deberá informar a los pacientes con distonía cervical sobre la posibilidad de experimentar disfagia que puede ser leve, pero podría ser severa. Puede que la disfagia persista por dos a tres semanas después de la inyección, pero se ha reportado una duración de hasta 5 meses después de la inyección. Como consecuencia de la disfagia existe el potencial de que se presente aspiración, disnea y, ocasionalmente, la necesidad de alimentación con tubo. En casos raros se ha reportado disfagia seguida de neumonía por aspiración y muerte.

Las inyecciones en el elevador de la escápula pueden asociarse con un aumento del riesgo de infección de las vías respiratorias superiores y disfagia.

La disfagia ha contribuido a una disminución de la ingesta de alimento y agua que ha traído consigo pérdida de peso y deshidratación. Puede que los pacientes con disfagia subclínica presenten un mayor riesgo de experimentar disfagia más severa después de una inyección de Botox®.

Limitar la dosis inyectada en ambos músculos esternocleidomastoideos a menos de 100 U puede reducir la incidencia de disfagia. Se ha reportado que los pacientes con menor masa muscular en el cuello o los pacientes que reciben inyecciones bilaterales en los esternocleidomastoideos presentan mayor riesgo de disfagia. La disfagia es atribuible a la difusión localizada de la toxina a la musculatura esofágica.

Se deberá aconsejar a los pacientes o cuidadores que busquen atención médica inmediata de surgir trastornos de la deglución, del habla o de tipo respiratorio.

Espasticidad focal asociada con parálisis cerebral pediátrica y espasticidad focal de las extremidades superiores e inferiores (tobillo) asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

Botox® es un tratamiento para espasticidad focal que sólo ha sido estudiado en asociación con regímenes de atención estándar usuales y no tiene por propósito

reemplazar dichas opciones de tratamiento. No es probable que Botox[®] sea eficaz para mejorar el rango de movimiento en una articulación afectada por una contractura fija.

No se debe usar Botox[®] para el tratamiento de la espasticidad focal de las extremidades inferiores en pacientes adultos que han sufrido un accidente cerebrovascular si no se espera que la reducción en el tono muscular produzca una función mejorada (por ejemplo, mejora en la marcha), o mejoría de los síntomas (por ejemplo, reducción del dolor) o facilite los cuidados que se le prestan al paciente.

Se debe proceder con cautela cuando se tratan pacientes con espasticidad secundaria a un accidente cerebrovascular los cuales pueden correr un mayor riesgo de sufrir caídas.

Se debe proceder con cautela cuando se usa Botox[®] para el tratamiento de la espasticidad focal en las extremidades inferiores en pacientes geriátricos que han sufrido un accidente cerebrovascular con co-morbilidades significativas y solo se debe iniciar el tratamiento si se considera que los beneficios superan los potenciales riesgos.

Ha habido reportes espontáneos raros de muerte, en ocasiones asociada con neumonía por aspiración, en niños con parálisis cerebral severa después del tratamiento con toxina botulínica. Se deberá tener precaución al tratar a pacientes pediátricos que presentan debilidad neurológica significativa, disfagia o un historial reciente de neumonía por aspiración o enfermedad pulmonar.

Disfonía espasmódica:

En general, el tratamiento de la disfonía espasmódica con Botox[®] deberá ser evitado en pacientes que habrán de someterse a una cirugía electiva que requerirá anestesia general, ya que Botox[®] relaja las cuerdas vocales, lo cual potencialmente incrementa el riesgo de aspiración perioperatoria, etc. Se recomienda que este procedimiento sea llevado a cabo por médicos apropiadamente capacitados y en instalaciones preparadas para manejar el estridor reflejo que se llegara a presentar asociado con el procedimiento.

Hiperhidrosis:

Hiperhidrosis primaria de las axilas: Los pacientes deberán ser evaluados para detectar potenciales causas de hiperhidrosis secundaria (p. ej., hipertiroidismo o feocromocitoma) a fin de evitar el tratamiento sintomático de la hiperhidrosis sin diagnóstico y/o tratamiento de la enfermedad subyacente.

Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga:

Disfunción de la vejiga:

Se debe tener las precauciones médicas adecuadas al realizar la citoscopia.

En pacientes que no están cateterizados, el volumen de orina residual después de evacuar debe evaluarse 2 semanas después del tratamiento y periódicamente como es médicamente apropiado hasta 12 semanas. A los pacientes se les debe instruir para que contacten su médico en caso de experimentar dificultades al evacuar ya que puede ser necesaria la cateterización.

Debido al riesgo de retención urinaria, solamente deben ser considerados para el tratamiento los pacientes que estén dispuestos o sean aptos para iniciar cateterización post-tratamiento, en caso que se requiera.

Hiperactividad Neurogénica del Detrusor:

En estos pacientes, se puede presentar disreflexia autonómica asociado con el procedimiento, la cual podría hacer necesaria una terapia médica pronta.

Líneas Faciales Hiperfuncionales:

Arrugas en la parte superior del rostro – frente, canto lateral y glabellares: La reducción del parpadeo causada por la inyección de Botox® en el músculo orbicular del ojo puede ocasionar exposición de la córnea, defectos epiteliales persistentes y ulceración de la córnea, especialmente en pacientes con trastornos del nervio craneal VII. Se deberá tener precaución al utilizar tratamiento con Botox® en pacientes con inflamación en el sitio de inyección, asimetría facial pronunciada, ptosis, dermatocalasis excesiva, cicatrices dérmicas profundas o piel sebácea gruesa, o imposibilidad de disminuir sustancialmente las líneas glabellares extendiéndolas físicamente.

Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica:

Consulte las Advertencias y Precauciones precedentes, las cuales incluyen información específica para las inyecciones en cabeza y cuello, ya que los sitios de inyección son similares.

Reacciones adversas:

General:

En general, las reacciones adversas se presentan dentro de los primeros días posteriores a la inyección y, si bien suelen ser transitorias, pueden llegar a durar varios meses (o más tiempo en casos raros).

La debilidad muscular local representa la acción farmacológica esperada de la toxina

botulínica en el tejido muscular. Sin embargo, se ha reportado debilidad de los músculos adyacentes y/o de músculos distantes del sitio de inyección.

Tal como cabe esperar para cualquier procedimiento de inyección, ha habido reportes de dolor localizado, inflamación, parestesia, hipoestesia, sensibilidad, hinchazón/edema, eritema, infección localizada, sangrado y/o formación de hematomas en asociación con la inyección. El dolor y/o la ansiedad relacionados con la aguja han traído consigo respuestas vasovagales que han incluido hipotensión sintomática transitoria y síncope.

Experiencia de estudios clínicos

Reacciones adversas – frecuencia por indicación:

A continuación se presenta la frecuencia de reacciones adversas documentada durante los estudios clínicos para cada indicación. La frecuencia es definida de la siguiente manera: muy comunes ($\geq 1/10$), comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco comunes ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$) raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) y muy raros ($< 1/10,000$).

Blefaroespasma / espasmo hemifacial:

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de estudios clínicos controlados y de estudios abiertos que incluyeron a 1732 pacientes tratados con Botox®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas: Trastornos del sistema nervioso: Poco comunes: Mareos, parálisis facial; Trastornos oculares; Muy común: Ptosis del párpado; Comunes: Queratitis punteada, lagofthalmos, ojo seco, fotofobia, irritación ocular, aumento del lagrimeo; Poco comunes: Queratitis, ectropión, diplopía, entropión, visión borrosa; Raros: Edema de los párpados; Muy raros: Queratitis ulcerativa, defecto epitelial corneal, perforación corneal. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos; Común: Equimosis; Poco común: Sarpullido. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Poco común: Fatiga.

Estrabismo:

En los datos de seguridad recopilados a partir de estudios clínicos controlados, los cuales incluyeron a aproximadamente 2058 pacientes tratados con Botox®, se reportaron las siguientes reacciones adversas: Trastornos oculares: Muy comunes: Ptosis del párpado, trastorno del movimiento ocular; Poco comunes: Hemorragias retrobulbares oculares, penetración en el ojo, pupila de Holmes-Adie ; Raros: Hemorragia vítrea.

Distonía:

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de un estudio doble ciego controlado con placebo que incluyó a 231 pacientes tratados con Botox®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas: Infecciones e infestaciones: Comunes: Rinitis, infección del tracto respiratorio superior. Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Mareos, hipertonía, hipoestesia, somnolencia, cefalea. Trastornos oculares; Poco comunes: Diplopía, ptosis del párpado. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Poco comunes: Disnea. Trastornos gastrointestinales: Muy común: Disfagia; Comunes: Boca seca, náuseas. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Muy común: Debilidad muscular; Común: Rigidez musculoesquelética. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Dolor; Comunes: Astenia, malestar, síndrome similar a resfriado; Poco común: Pirexia

Parálisis cerebral pediátrica:

Espasticidad de las extremidades superiores: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en 74 niños tratados para espasticidad de las extremidades superiores: Infecciones e infestaciones: Comunes: Influenza, neumonía. Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Torpeza, hipoquinesia. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Debilidad muscular, espasmos musculares, dedo en gatillo. Trastornos renales y urinarios: Común: Poliuria. Trastornos gastrointestinales: Comunes: Vómito. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: Comunes: Dislocación de articulación, caída, contusión. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Molestia en el sitio de inyección; Comunes: Formación de hematomas en el sitio de inyección, dolor en el sitio de inyección

Espasticidad de las extremidades inferiores: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de dos estudios doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo y de un estudio de extensión abierto, los cuales incluyeron a aproximadamente 304 pacientes tratados con Botox®: Infecciones e infestaciones: Muy comunes: Infección viral, infección del oído. Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Somnolencia, alteración de la marcha, parestesia. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Común: Sarpullido. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Mialgia, debilidad muscular, dolor en extremidad. Trastornos renales y urinarios: Común: Incontinencia urinaria. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: Comunes: Caída. Trastornos generales y

condiciones en el sitio de administración: Comunes: Malestar, dolor en el sitio de inyección, astenia

Espasticidad focal de las extremidades superiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de estudios doble ciego y abiertos que incluyeron a 339 pacientes tratados con Botox®: Trastornos del sistema nervioso: Común: Hipertonía; Poco comunes: Hipoestesia, cefalea, parestesia. Trastornos vasculares: Poco comunes: Hipotensión ortostática. Trastornos gastrointestinales: Poco comunes: Náuseas. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Equimosis; Poco comunes: Dermatitis, prurito, sarpullido. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Dolor en extremidad, debilidad muscular; Poco comunes: Artralgia, bursitis. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Dolor en el sitio de inyección, pirexia, enfermedad similar a influenza; Poco comunes: Astenia, dolor, hipersensibilidad en el sitio de inyección, malestar.

Espasticidad focal de las extremidades inferiores (tobillo) asociada con accidente cerebrovascular en adultos: Las siguientes reacciones adversas, se reportaron con mayor frecuencia ($\geq 1\%$) en los pacientes tratados con Botox® y con mayor frecuencia que por pacientes tratados con placebo en ensayos clínicos doble ciego controlados por placebo para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores en adultos. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Común: Edema periférico. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Artralgia, rigidez musculoesquelética. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Común: Sarpullido. No se observó cambio en el perfil de seguridad general con la administración de dosis repetidas.

Disfonía espasmódica: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos con Botox®: Trastornos del sistema nervioso: Muy común: Disfonía. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Comunes: Aspiración, estridor; Poco comunes: Tos. Trastornos gastrointestinales: Muy común: Disfagia; Poco común: Náuseas. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Común: Dolor; Poco común: Enfermedad similar a influenza.

Hiperhidrosis: Hiperhidrosis axilar primaria: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de estudios doble ciego y

abiertos, los cuales incluyeron a 397 pacientes tratados con Botox®: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea, parestesia. Trastornos vasculares: Común: Sofocos. Trastornos gastrointestinales: Común: Náuseas. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Hiperhidrosis, olor anormal de la piel, prurito, nódulo subcutáneo, alopecia. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Común: Dolor en extremidad. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Dolor en el sitio de inyección; Comunes: Dolor, edema en el sitio de inyección, hemorragia en el sitio de inyección, hipersensibilidad en el sitio de inyección, irritación en el sitio de inyección, astenia

Nota: Se reportó un incremento de la sudoración no axilar en 4.5% de los pacientes, dentro del mes posterior a la inyección sin que se observara un patrón en lo que se refiere a los sitios anatómicos afectados. Se observó una resolución en aproximadamente 30% de los pacientes dentro de un periodo de cuatro meses.

En un estudio abierto de Botox® (50 U por axila) en pacientes adolescentes de 12 a 17 años de edad (N = 144), los eventos adversos más comunes (reportados en >3% de los pacientes) incluyeron amigdalitis (3.5%), nasofaringitis (4.9%) e infección del tracto respiratorio superior (21.5%). Las reacciones adversas de dolor en el sitio de inyección en hiperhidrosis fueron reportadas en dos pacientes cada uno. El perfil de seguridad de Botox® para el tratamiento de la hiperhidrosis en adolescentes fue similar al observado en la población adulta.

Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga:

Vejiga Hiperactiva: Las siguientes tasas fueron reportadas de los ensayos clínicos pivotales doble-ciego, placebo-controlados, fase 3, durante el ciclo de tratamiento completo con Botox® 100 U:

Infecciones e infestaciones: Muy comunes: Infección del tracto urinario. Comunes: Bacteriuria. Trastornos renales y urinarios Muy comunes: Disuria. Comunes: Retención urinaria, volumen de orina residual*, polaquiuria.

*PVR elevado no requiere cateterización

Las reacciones adversas relacionadas al procedimiento que se presentaron con una frecuencia común fueron disuria y hematuria.

La cateterización fue iniciada en el 6.5% después del tratamiento con Botox 100 Unidades en comparación con 0.4% en el grupo placebo.

No se observaron cambios en el perfil general de seguridad con dosis repetidas.

Hiperactividad Neurogénica del Detrusor: Se reportaron las siguientes tasas en los estudios doble ciego sobre Botox® (200 U) durante el ciclo de tratamiento completo (duración media de la exposición: 44 semanas): Infecciones e infestaciones: Muy común: Infección del tracto urinario. Trastornos psiquiátricos: Común: Insomnio. Trastornos gastrointestinales: Común: Estreñimiento. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Debilidad muscular, espasmo muscular. Trastornos renales y urinarios: Muy común: Retención urinaria; Comunes: Hematuria*, disuria*, divertículo de la vejiga. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Fatiga, alteración de la marcha. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: Comunes: Disreflexia autonómica*, caída. * Reacciones adversas relacionadas con los procedimientos

No se observó un cambio del perfil de seguridad general con la administración de dosis repetidas.

No se observó una diferencia de la tasa anual de exacerbaciones de MS (número de eventos de exacerbación de MS por año-paciente) (Botox® = 0.23, placebo = 0.20) en los pacientes con MS enrolados en los estudios esenciales.

De los pacientes sin cateterización en la línea basal antes del tratamiento, se inició cateterización en 38.9% después del tratamiento con Botox® (200 U) en comparación con 17.3% con el placebo.

Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de dos estudios doble ciego controlados con placebo que incluyeron a 687 pacientes tratados con BOTOX®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea, migraña, paresia facial. Trastornos oculares: Comunes: Ptosis del párpado. Trastornos gastrointestinales: Poco comunes: Disfagia. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Dolor en el sitio de inyección. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Prurito, salpullido; Poco comunes: Dolor de la piel. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Dolor del cuello, rigidez musculoesquelética, debilidad muscular, mialgia, dolor musculoesquelético, espasmos musculares, tirantez muscular; Poco comunes: Dolor en la mandíbula.

Se reportó migraña (incluyendo empeoramiento de migraña) en 3.8% de los pacientes

tratados con Botox® y 2.6% de quienes recibieron un placebo, típicamente dentro del primer mes posterior al tratamiento. Estas reacciones no volvieron a presentarse en forma constante con los ciclos de tratamiento subsecuentes y la incidencia general disminuyó con las repeticiones del tratamiento.

La tasa de discontinuaciones debidas a eventos adversos en estos estudios de Fase 3 fue de 3.8% con Botox® vs. 1.2% con placebo.

Líneas faciales Hiperfuncionales:

Líneas glabellares: Se reportaron los siguientes eventos adversos en los datos de seguridad recopilados a partir de dos estudios doble ciego, multicéntricos y controlados con placebo que incluyeron a 405 pacientes tratados con Botox®: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea, parestesia, paresis facial. Trastornos oculares: Común: Ptosis del párpado. Trastornos gastrointestinales: Común: Náuseas. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Eritema, tirantez de la piel. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Común: Debilidad muscular. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Dolor facial, edema en el sitio de inyección, equimosis, dolor en el sitio de inyección, irritación en el sitio de inyección

Frente: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos en pacientes tratados con Botox®:

Trastornos del sistema nervioso: Muy común: Cefalea. Trastornos oculares: Muy común: Edema de los párpados. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy comunes: Formación de hematomas en el sitio de inyección, prurito en el sitio de aplicación, dolor facial

Canto lateral (patas de gallo): Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos en pacientes tratados con Botox®: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea : Trastornos oculares: Comunes: Ptosis del párpado, edema del párpado; Raros: Diplopía. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Raros: Debilidad muscular. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Formación de hematomas en el sitio de inyección; Comunes: Dolor facial

No se reportaron eventos adversos con la administración simultánea de 44U para el tratamiento de las líneas de patas de gallo y líneas glabellares.

Experiencia post-marketing:

Después del tratamiento con Botox[®], ha habido raros reportes espontáneos de muerte, algunos asociados con disfagia, neumonía, y/o otras debilidades significativas.

Reacciones graves y/o inmediatas de hipersensibilidad como, anafilaxis y enfermedad del suero, han sido reportadas en raras ocasiones, como también lo han sido otras manifestaciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria, edema de tejidos blandos y disnea. Algunas de estas reacciones han sido reportadas después del uso de Botox[®] ya sea por sí solo o en conjunción con otros productos asociados con reacciones similares. Se reportó un caso fatal de anafilaxis en el cual el paciente murió después de que se le inyectara Botox[®] diluido inapropiadamente en 5 mL de lidocaína al 1%. El papel causal de Botox[®], de la lidocaína o de ambos no ha sido determinado.

Ha habido reportes raros de eventos adversos relacionados con el sistema cardiovascular (incluyendo arritmia e infarto del miocardio, algunos de ellos con desenlace fatal) después del tratamiento con Botox[®]. Algunos de los pacientes en cuestión presentaban factores de riesgo incluyendo enfermedad cardiovascular.

También se han reportado crisis convulsivas de nueva aparición o recurrentes después del tratamiento con Botox[®], típicamente en pacientes con predisposición para sufrir estos eventos.

Se ha reportado glaucoma por cierre angular en muy raras ocasiones después del tratamiento con Botox[®] para blefaroespasmos.

Se ha reportado lagofthalmos después de la inyección con Botox[®] en las líneas glabellares o en las patas de gallo.

La siguiente lista incluye reacciones medicamentosas adversas u otros eventos adversos médicamente relevantes que han sido reportados desde que el fármaco fue comercializado: denervación/atrofia muscular, depresión respiratoria y/o insuficiencia respiratoria, disnea y neumonía por aspiración, disartria, boca seca, estrabismo, neuropatía periférica, dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómito, pirexia, anorexia, visión borrosa, alteración visual, hipoacusia, tinnitus, vértigo, parálisis facial, paresia facial, plexopatía braquial, radiculopatía, síncope, hipoestesia, malestar, mialgia, miastenia grave, parestesia, sarpullido, eritema multiforme, prurito, dermatitis psoriasiforme, hiperhidrosis y alopecia incluyendo madarosis

Interacciones:

En teoría, el efecto de la toxina botulínica tipo A podría ser potenciado por los antibióticos aminoglucósidos o por medicamentos que interfieren con la transmisión neuromuscular (p. ej., agentes bloqueadores neuromusculares). No se han realizado pruebas específicas para establecer la posibilidad de interacción clínica con otros productos medicamentosos. No se han reportado interacciones medicamentosas de significancia clínica.

El efecto de la administración de diferentes serotipos de neurotoxina botulínica al mismo tiempo o con pocos meses de separación entre ellas es desconocido. Es posible que la debilidad excesiva se vea potenciada por la administración de una toxina botulínica antes de que los efectos de otra toxina botulínica administrada previamente se hayan resuelto.

Vía de administración: intramuscular, intradérmico o intradetrusor

Dosificación y grupo etario:

Vía de Administración: Botox® está indicado para uso intramuscular, intradérmico o intradetrusor de acuerdo al uso indicado

General

Botox® debe ser administrado solo por médicos con la calificación apropiada y con experiencia en el tratamiento y en el uso del equipo necesario.

Los niveles de dosis óptimos y el número de sitios de inyección por músculo no han sido establecidos para todas las indicaciones. La dosis exacta y el número de sitios de inyección deberán ser determinados de acuerdo con las necesidades del paciente con base en el tamaño, el número y la ubicación de los músculos involucrados, en la severidad de la enfermedad, en la presencia de debilidad muscular local, en la respuesta al tratamiento previo y en la condición médica del paciente.

Como con cualquier tratamiento con medicamento, la administración inicial en un paciente sin experiencia previa al tratamiento deberá comenzar con la dosis más baja recomendada. Si fuese necesario, dicha dosis puede ser incrementada gradualmente en tratamientos subsecuentes hasta alcanzar la dosis máxima generalmente estudiada o indicada.

En general, Botox® no deberá ser inyectado con una frecuencia mayor a un tratamiento cada tres meses. Se deben seguir las indicaciones específicas con respecto a la dosis y a la administración. Si bien no hay datos disponibles derivados de estudios clínicos controlados acerca del tratamiento concurrente de múltiples indicaciones, en general, como consideración práctica al tratar a pacientes adultos (incluyendo el tratamiento para múltiples indicaciones), la dosis acumulativa máxima no deberá exceder 400 U en un intervalo de 3 meses. En el tratamiento de paciente pediátricos, la dosis acumulativa máxima en un intervalo de 3 meses, generalmente no deberá exceder 8 U/kg de peso corporal o 300 U, eligiendo el menor de los dos valores. Los resultados clínicos (incluyendo los riesgos) para dosis más elevadas en los diferentes grupos de edad no han sido establecidos completamente.

El término “Unidad” (U) en el cual se basa la dosis es una medición específica de la actividad de la toxina que es propia de la formulación de toxina botulínica tipo A de Allergan. Por lo tanto, las U utilizadas para describir la actividad de Botox® son diferentes de las utilizadas para describir la actividad de otras preparaciones de toxina botulínica y las U representativas de la actividad de Botox®, no son intercambiables con las U de otros productos.

Las dosis para los pacientes mayores de 65 años son las mismas que para los adultos más jóvenes. La administración inicial deberá comenzar con la dosis más baja recomendada para la indicación específica.

La seguridad y eficacia de Botox® no ha sido establecida en niños menores de 2 años, para la indicación de espasticidad de las extremidades superiores e inferiores asociada con parálisis cerebral; en niños menores de 12 años para las indicaciones de blefaroespasma, espasmo hemifacial, distonía cervical, estrabismo o disfonía espasmódica ni en pacientes menores de 18 años para las indicaciones de hiperhidrosis, espasticidad de las extremidades superiores e inferiores (tobillo) asociada con accidente cerebrovascular, cefaleas en migraña crónica, vejiga hiperactiva, hiperactividad neurogénica del detrusor o arrugas en la parte superior del rostro.

En investigaciones clínicas, Botox® reconstituido ha sido inyectado utilizando una aguja estéril calibre 25 a 30, de longitud apropiada para el músculo esquelético y para las indicaciones dermatológicas. La localización del músculo objetivo mediante guía electromiográfica, estimulación del nervio o técnicas ecográficas pueden ser útil. La inyecciones intradetrusor son realizadas bajo visualización directa vía cistoscopia con

una aguja apropiada.

Se recomienda que Botox® sea usado para un único uso y en una única sesión de tratamiento. Para instrucciones más específicas sobre la dilución, manejo y disposición de residuos del producto.

Blefaroespasmos:

La dosis recomendada inicial es de 1.25 a 2.5 U (volumen de 0.05 mL a 0.1 mL en cada sitio) inyectadas en el orbicular medial y lateral del párpado superior y en el orbicular lateral del párpado inferior.

El evitar la inyección cerca del elevador palpebral superior puede reducir la incidencia de ptosis del párpado. El evitar la inyección en el párpado inferior medial (reduciendo así la difusión al oblicuo inferior) reduzca la incidencia de diplopía. Puede presentarse con frecuencia equimosis en los tejidos blandos de los párpados. Ello puede ser minimizado aplicando presión ligera al sitio de inyección inmediatamente después de la administración.

En general, el efecto inicial de las inyecciones es observado dentro de 3 días y el efecto pico es alcanzado una a dos semanas después del tratamiento. Cada tratamiento dura aproximadamente 3 meses, una vez transcurridos los cuales, el procedimiento puede ser repetido según sea necesario.

La dosis inicial no deberá exceder 25 U por ojo. En las sesiones de tratamiento sucesivas, la dosis puede ser incrementada al doble en comparación con la dosis administrada previamente, si se considera que la respuesta al tratamiento inicial fue insuficiente (definida como un efecto que dura menos de dos meses). Sin embargo en la mayoría de las situaciones, parece haber un aumento mínimo del beneficio al inyectar más de 5 U por sitio.

En general, la dosis acumulativa de Botox® para el tratamiento del blefaroespasmos no deberá exceder 200 U en un periodo de 2 meses.

Espasmo Hemifacial:

Los pacientes con espasmo hemifacial o trastornos del nervio craneal VII deberán ser tratados como los pacientes con blefaroespasmos unilateral, inyectándose otros músculos faciales afectados (corrugador, cigomático mayor, orbicular de la boca) según sea necesario.

En general, la dosis acumulativa de Botox® para el tratamiento de espasmo hemifacial no deberá exceder 200 U en un periodo de 2 meses.

Estrabismo:

Botox® debe ser inyectado, en los músculos extraoculares, siendo necesaria orientación electromiográfica. Para preparar el ojo para una inyección de BOTOX®, se recomienda la administración de varias gotas de un anestésico local y un descongestionante ocular varios minutos antes de la inyección.

Dosis iniciales: utilícense las dosis más bajas para el tratamiento de desviaciones leves y dosis más elevadas para desviaciones más pronunciadas.

1. Para músculos verticales y para estrabismo horizontal de menos de 20 dioptrías de prisma: 1.25 a 2.5 U (0.05 a 0.10 mL) en cualquier músculo individual dado.
2. Para estrabismo horizontal de 20 a 50 dioptrías de prisma: 2.5 a 5 U (0.10 a 0.20 mL) en cualquier músculo individual dado.
3. Para parálisis del nervio craneal VI que persiste durante un mes o más: 1.25 a 2.5 U (0.05 a 0.10 mL) en el recto medial.

Las dosis iniciales de Botox® suelen inducir parálisis de los músculos inyectados uno a dos días después de la inyección. La intensidad de la parálisis se incrementa durante la primera semana. La parálisis dura 2 a 6 semanas y se resuelve gradualmente a lo largo de un periodo similar. Las correcciones excesivas de más de 6 meses de duración han sido raras.

Aproximadamente la mitad de los pacientes tratados necesitará dosis adicionales debido a una respuesta clínica inadecuada del músculo después de la dosis inicial o debido a factores mecánicos tales como restricciones o desviaciones altas, o a la falta de fusión motora binocular para estabilizar la alineación.

Se recomienda que los pacientes sean valorados 7-14 días después de cada inyección para evaluar el efecto de la dosis aplicada.

Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten parálisis completa del músculo objetivo deberán ser comparables a la dosis inicial. Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten parálisis incompleta del músculo objetivo pueden ser incrementadas hasta dos veces, en comparación con la dosis administrada previamente. No se deberán administrar nuevas inyecciones hasta que los efectos de

la dosis anterior hayan desaparecido, como lo evidencia el retorno de la función del músculo inyectado y de los músculos adyacentes.

La dosis máxima recomendada en forma de una inyección única para cualquier músculo individual determinado es de 25 U. El volumen recomendado de inyección de Botox® para el tratamiento del estrabismo es de 0.05 mL a 0.15 mL por músculo.

Distonia Cervical:

El tratamiento de la distonía cervical puede incluir, aunque sin limitarse a, la inyección de Botox® en el esternocleidomastoideo, el elevador de la escápula, los escalenos, el esplenio de la cabeza, el semiespinal, el largo y/o el trapecio o trapecios. En caso de haber cualquier dificultad para aislar los músculos individuales, las inyecciones deberán ser realizadas por un médico experimentado empleando asistencia electromiográfica.

En un estudio clínico controlado, las dosis variaron entre 95 y 360 U (con una media aproximada de 240 U). Como es el caso con cualquier tratamiento con un fármaco, la dosis inicial en un paciente sin experiencia previa al tratamiento deberá comenzar con la dosis más baja recomendada. No se deberán administrar más de 50 U en un sitio individual determinado. Puede que el limitar la dosis total inyectada en los músculos esternocleidomastoideos a 100 U o menos reduzca la incidencia de disfagia. El número óptimo de sitios de inyección depende del tamaño del músculo.

Por lo general, la mejoría clínica suele tener lugar dentro de las primeras dos semanas después de la inyección. El beneficio clínico máximo suele presentarse antes de que transcurran seis semanas después de la inyección. No se recomienda que los intervalos de tratamiento sean menores a dos meses. La duración del efecto benéfico reportada en estudios clínicos ha mostrado una variación sustancial (de 2 a 32 semanas) y típicamente ha sido de 12 a 16 semanas, aproximadamente.

En general, la dosis acumulativa máxima para distonía cervical no deberá exceder 360 U en un intervalo de 3 meses.

Espasticidad focal en niños de ≥ 2 años de edad:

Antes de la inyección de Botox® deberá realizarse identificación de los objetivos del tratamiento y de los músculos específicos responsables del patrón limitante de espasticidad. Es necesario un examen clínico para evaluar a los músculos en un patrón de espasticidad focal y es posible que el uso de electromiografía, ultrasonido muscular o estimulación eléctrica aumente la precisión de las inyecciones de Botox®.

En pacientes pediátricos, la máxima dosis acumulativa en un intervalo de 3 meses por lo general no debe exceder 8.0 U/kg de peso corporal o 300 U, eligiendo el menor de los dos valores.

En estudios clínicos para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades superiores, la dosis por músculo varió entre 0.5 y 2.0 U/kg de peso corporal en las extremidades superiores por sesión de tratamiento. La dosis total varió entre 3.0 y 8.0 U/kg de peso corporal y no excedió de 300 Unidades dividido entre los músculos seleccionados en cualquier sesión de tratamiento.

En estudios clínicos para el tratamiento de la deformidad en pie equino, la dosis por músculo varió de 2.0 a 4.0 Unidades/kg de peso corporal en las extremidades inferiores por sesión de tratamiento. La dosis total fue de 4.0 U/kg de peso corporal ó 200 Unidades (la que fuera menor) dividida entre uno o dos sitios en el músculo gastrocnemio medial y lateral de una o las dos piernas en cualquier sesión de tratamiento. Puede que, después de la inyección inicial en el músculo gastrocnemio, sea necesario considerar incluir al tibial anterior o al tibial posterior para una mejoría adicional de la posición del pie al golpear el talón y al permanecer de pie.

La siguiente tabla busca suministrar lineamientos de dosificación para la inyección de Botox® en el tratamiento de la espasticidad focal en niños de 2 años y mayores.

Músculos de extremidad superior	Dosis en unidades/kg/músculo	Número de inyecciones por músculo
Bíceps Braquial	0.5 - 2.0	2-4 sitios
Braquialis	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Braquiorradial	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Flexor ulnar del carpo	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Flexor radial del carpo	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Pronador redondo	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Pronador cuadrado	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Flexor profundo de los dedos	0.5 - 2.0	1 sitio
Flexor superficial de los dedos	0.5 - 2.0	1 sitio
Flexor largo del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio
Flexor corto del	0.5 - 2.0	1 sitio

pulgar		
Oponente del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio
Aductor del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio

Músculos de extremidad inferior	Dosis en unidades/kg/músculo	Número de inyecciones por músculo
Aductores de la cadera (aductor largo, aductor corto, aductor magno, isquiotibiales mediales)	4.0	2 sitios
Gastrocnemius Medial	2.0	1-2 sitios
Lateral	2.0	1-2 sitios

Por lo general, la mejoría clínica se presenta dentro de las dos primeras semanas después de la inyección. Se deberán administrar nuevas dosis cuando el efecto clínico de una inyección previa haya disminuido, pero típicamente la frecuencia de inyección no deberá exceder un tratamiento cada tres meses. El grado de espasticidad muscular en el momento de la reinyección puede llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de Botox® y de los músculos a inyectar.

Espasticidad focal de las extremidades superiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

En estudios clínicos controlados y abiertos se utilizaron las siguientes dosis para los músculos individuales (dosis máxima total de 400 U por sesión de tratamiento):

Músculo	Dosis Total; Número de Sitios
Bíceps braquial	100 – 200 U; 1 a 4 sitios
Flexor profundo de los dedos	15 – 50 U; 1-2 sitio
Flexor superficial de los dedos	15 – 50 U; 1-2 sitio
Flexor radial del carpo	15 – 60 U; 1-2 sitio

Flexor ulnar del carpo	10 – 50 U; 1-2 sitio
Aductor del pulgar	20 U; 1-2 sitios
Flexor largo del pulgar	20 U; 1-2 sitios

En estudios clínicos controlados y abiertos y en estudios no controlados se administraron dosis que usualmente variaron entre 200 y 240 U en los músculos flexores y de la muñeca (las cuales fueron divididas entre los músculos seleccionados) en una sesión de tratamiento dada.

En estudios clínicos controlados, la mejoría del tono muscular se presentó dentro de las primeras dos semanas, observándose por lo general el efecto pico dentro de un periodo de 4 a 6 semanas. En un estudio de continuación abierto no controlado, la mayoría de los pacientes recibió una nueva inyección después de un intervalo de 12 a 16 semanas, cuando el efecto sobre el tono muscular había disminuido. Los pacientes en cuestión recibieron hasta cuatro inyecciones (con una dosis acumulativa máxima de 960 U) a lo largo de 54 semanas. Si el médico tratante lo considera apropiado, es posible administrar nuevas dosis cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido. Por lo general, las nuevas inyecciones no deberán ser administradas antes de 12 semanas. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de BOTOX® y de los músculos a inyectar. Se deberá utilizar la dosis eficaz más baja.

Espasticidad Focal de las extremidades inferiores (tobillo) asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

La dosis recomendada para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores que involucra el tobillo en adultos es de 300 U, distribuidas en 3 músculos.

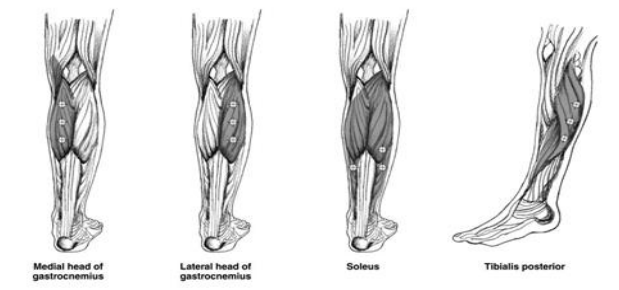
Si el médico tratante lo considera apropiado, se puede repetir el tratamiento con Botox® cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido, pero no antes de que hayan transcurrido 12 semanas desde la administración de la inyección anterior.

Tabla: Dosificación de Botox® por músculo para espasticidad de las extremidades inferiores en adultos

Músculo	Dosis recomendada
	Dosificación total; Número de sitios

Gastrocnemio	
Cabeza medial	75 Unidades; 3 sitios
Cabeza lateral	75 Unidades; 3 sitios
Soleo	75 Unidades; 3 sitios
Tibial posterior	75 Unidades; 3 sitios

Figura: Sitios de inyección para espasticidad de las extremidades inferiores en adultos



Cabeza medial del gastrocn emio	Cabeza lateral del gastroc nemio	Soleo	Tibial posterior
---	--	-------	---------------------

Disfonía Espasmódica:

A menos que la inyección sea realizada bajo visualización directa, se utiliza una aguja electromiográfica recubierta con Teflón y la inyección es realizada empleando orientación electromiográfica. Para la disfonía espasmódica aductora, la dosis inicial recomendada es de 1.0 a 2.5 U en un volumen de 0.1 mL inyectado en cada músculo tiroaritenideo. En los tratamientos subsecuentes, la dosis puede ser ajustada alterando la concentración de acuerdo a las características del paciente y de la respuesta a la terapia previa. Puede que en ocasiones un paciente necesite hasta 3 U por cuerda vocal. Sin embargo, con el paso de los años de tratamiento, muchos pacientes han reducido su dosis hasta una dosis tan baja como 0.2 U por músculo tiroaritenideo.

Para el tratamiento de la disfonía espasmódica abductora se suelen inyectar 2.0 a 5.0 U de Botox® unilateralmente en un músculo cricoaritenoso posterior a través de un abordaje transcricoideo, supracricoideo o retrocricoideo lateral.

La inyección suele ser administrada con el paciente en posición supina y con una almohada pequeña colocada bajo los hombros para mejorar la exposición laríngea. Para la disfonía espasmódica aductora se identifican los puntos de referencia de la superficie laríngea, incluyendo el cartílago tiroideo y cricoides, y en particular el pequeño hueco de la membrana cricotiroides. La identificación precisa de los puntos de referencia es una parte crítica de este procedimiento y puede llegar a resultar difícil en los individuos con cuello grueso.

También para el tratamiento de la disfonía espasmódica aductora, la aguja de registro EMG es avanzada en la línea media a través de la membrana cricotiroides, dirigiendo la aguja en dirección rostral y con un ángulo aproximado de 30° en dirección lateral hacia el músculo tiroaritenoso designado. Para un procedimiento bilateral, la aguja es redirigida hacia el músculo contralateral correspondiente. Una vez dentro del músculo, la actividad electromiográfica de inserción es audible y la colocación puede ser confirmada pidiendo al paciente que articule una “e”. Una vez confirmada la colocación de la aguja se inyecta la dosis requerida de Botox® en un volumen de 0.1 mL (por lo general sin exceder 5 U).

En todos los casos de disfonía espasmódica abductora, se deberá realizar una endoscopia antes de cada tratamiento para evaluar la actividad dinámica de cada cuerda vocal y el tamaño de la vía aérea al nivel de la glotis. Típicamente se elige al músculo cricoaritenoso posterior (PCA) del lado más activo para la terapia. Se deberá utilizar un abordaje retrocricoideo en el cual la aguja de inyección, la cual contiene entre 2 y 5 U de Botox® en un volumen de 0.1 mL, es dirigida hacia el PCA describiendo una curva al nivel del cartílago cricoides para posicionarla detrás de la laringe. La laringe puede ser rotada lateralmente en el lado apropiado para mejorar el acceso. Para confirmar la colocación de la aguja, el paciente inhala con fuerza para activar el PCA, lo cual produce un patrón de interferencia EMG característico. A continuación se efectúa la inyección de Botox®. Se recomienda realizar exclusivamente inyecciones unilaterales en cada sesión de tratamiento. La determinación del PCA que debe ser inyectado en una sesión de tratamiento dada es realizada a través de una revisión endoscópica previa. Las sesiones de tratamiento son llevadas a cabo exclusivamente cuando la cuerda no inyectada presenta suficiente movimiento para prevenir estridor en el caso de que la cuerda inyectada se vuelva inmóvil.

Ocasionalmente, un paciente con disfonía espasmódica abductora presentará un aumento de la actividad del músculo cricotiroides —la cual también puede ser evaluada por EMG— y posiblemente se beneficiará de inyecciones suplementarias en dicho músculo.

Por lo general, el efecto pico es observado dentro de los 7 días posteriores a una inyección.

Hiperhidrosis:

Hiperhidrosis axilar primaria: La dosis inicial recomendada es de 50 U de Botox® es inyectada intradérmicamente utilizando una aguja calibre 30 en alícuotas de 0.1 a 0.2 mL distribuidas uniformemente en múltiples sitios (10-15) con una separación aproximada de 1-2 cm entre sí dentro del área hiperhidrótica de cada axila. El área hiperhidrótica puede ser definida utilizando técnicas de tinción estándar, por ejemplo, la prueba de yodo-almidón de Minor. Botox® es reconstituido con solución salina al 0.9% libre de preservantes (100 U/4 mL). Cada dosis es inyectada a una profundidad aproximada de 2 mm y en un ángulo de 45 grados respecto a la superficie de la piel con el lado del bisel hacia arriba para minimizar la filtración y para asegurar que el líquido inyectado permanezca dentro de la dermis.

Por lo general, la mejoría clínica suele presentarse dentro de la primera semana posterior a la inyección. La duración media de la respuesta después de tratamientos repetidos (hasta 4 tratamientos en pacientes tratados con 50 U de Botox®) fue de 6-8 meses.

Es posible administrar una nueva inyección de Botox® cuando el efecto clínico de una inyección previa haya disminuido y el médico tratante lo considere necesario. Las inyecciones no deberán ser repetidas con una frecuencia que exceda un tratamiento cada dos meses.

Hiperactividad del Músculo Detrusor de la Vejiga:

Trastornos de la vejiga:

Los pacientes no deberán presentar infección en el tracto urinario antes del tratamiento. Deberán administrarse antibióticos profilácticos 1-3 días antes del tratamiento, en el día del tratamiento, y 1-3 días después del tratamiento.

Generalmente se recomienda que los pacientes descontinúen el tratamiento antiplaquetario al menos tres días antes del procedimiento de inyección. Los pacientes con terapia anti-coagulante deben ser controlados adecuadamente para disminuir el riesgo

de sangrado.

Vejiga Hiperactiva:

Debe realizarse una instilación intravesical de anestésico local diluido con o sin sedación antes de la inyección, de conformidad con la práctica local. Si se realiza una instilación local de anestésico, la vejiga debe ser drenada e irrigada con solución salina estéril antes de la inyección.

La dosis recomendada es 100 Unidades de Botox®. La dilución recomendada es 100 Unidades/10 mL con solución salina no preservada 0.9%. Elimine cualquier sobrante de solución salina.

El Botox® reconstituido (100 Unidades/10 mL) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un citoscopio flexible o rígido, evitando el trigono. La vejiga debe ser instilada con suficiente solución salina para lograr una adecuada visualización para las inyecciones, pero debe evitarse la sobredistensión.

La aguja de inyección deberá llenarse con aproximadamente 1 mL de BOTOX® reconstituido antes de iniciar las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para remover el aire atrapado.

La aguja deberá ser insertada aproximadamente 2 mm en el detrusor y se deberán realizar 20 inyecciones de 0.5 mL cada una (para un volumen total de 10 mL) con una separación aproximada de 1 cm entre sí (vea la figura). Para la inyección final, se deberá inyectar aproximadamente 1 mL de solución salina normal estéril para administrar la dosis completa. Después de la administración de las inyecciones, la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga no deberá ser drenada para que los pacientes puedan demostrar su capacidad de evacuar antes de abandonar la clínica. El paciente deberá ser observado durante 30 minutos como mínimo después de las inyecciones y hasta que haya ocurrido una evacuación espontánea.

La mejoría clínica puede presentarse dentro de un periodo de 2 semanas. Los pacientes deberán ser considerados para una nueva administración cuando el efecto clínico de las inyecciones previas haya disminuido (la duración media, en estudios clínicos de Fase 3, fue de 166 días [~24 semanas]), pero no antes de 3 meses después de la administración anterior, en la vejiga.

Hiperactividad Neurogénica del Detrusor:

Es posible utilizar una instilación intravesical de un anestésico local diluido con o sin sedación, o anestesia general antes de la inyección de conformidad con la práctica

local. Si se lleva a cabo una instilación de un anestésico local, la vejiga deberá ser drenada e irrigada con solución salina estéril antes de la inyección.

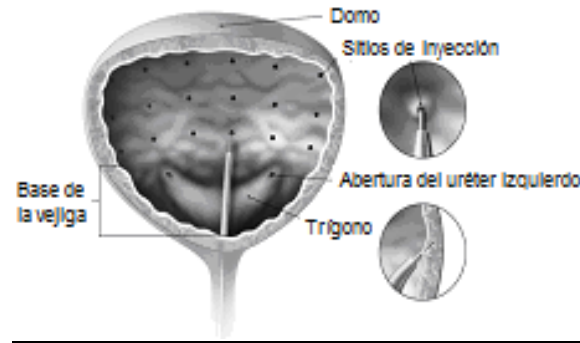
La dosis recomendada es de 200 U de Botox®.

Reconstituya un vial de 200 U de Botox® con 6 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes y mezcle suavemente el contenido del vial. Extraiga 2 mL del vial a cada una de tres jeringas de 10 mL. Complete la reconstitución añadiendo 8 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes a cada una de las jeringas de 10 mL y mezcle con cuidado. Siguiendo el procedimiento anterior se obtendrán tres jeringas de 10 mL que contendrán 10 mL (~67 U) cada una, para un total de 200 U de Botox® reconstituido. Utilice el producto inmediatamente después de su reconstitución en la jeringa. Deseche toda solución salina no utilizada.

Botox® reconstituido (200 U/30 mL) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un cistoscopio flexible o rígido evitando el trigono. La vejiga deberá ser instilada con suficiente solución salina para obtener una visualización adecuada para las inyecciones, pero se deberá evitar una distensión excesiva.

La aguja de inyección deberá ser llenada con aproximadamente 1 mL, antes del inicio de las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para eliminar todo aire presente. La aguja deberá ser insertada aproximadamente 2 mm en el detrusor y se deberán realizar 30 inyecciones de 1 mL cada una (para un volumen total de 30 mL) con una separación aproximada de 1 cm entre sí. Para la inyección final, se deberá inyectar aproximadamente 1 mL de solución salina normal estéril para administrar la dosis completa. Después de la administración de las inyecciones, la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga deberá ser drenada. El paciente deberá ser observado durante 30 minutos como mínimo después de las inyecciones.

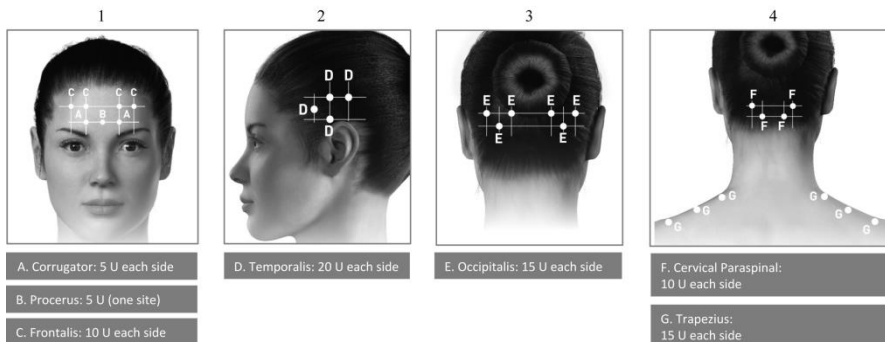
La mejoría clínica puede presentarse dentro de un periodo de 2 semanas. Los pacientes deberán ser considerados para una nueva administración cuando el efecto clínico de las inyecciones previas haya disminuido (la duración media, en estudios clínicos de Fase 3, fue de 256-295 días ó 36-42 semanas para Botox® 200 U), pero no antes de 3 meses después de la administración anterior, en la vejiga.

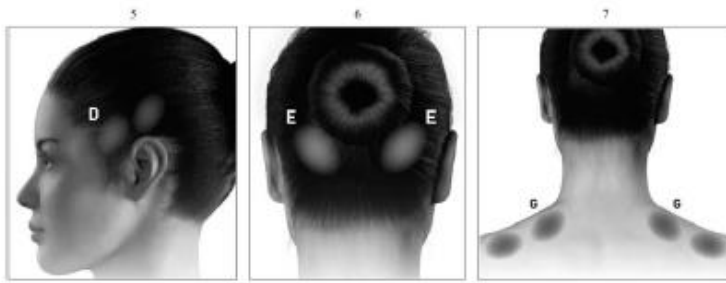


Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica

La dilución recomendada es de 100 unidades/2 mL, con una concentración final de 5 unidades por 0.1 mL. La dosis recomendada para tratar la migraña crónica es de 155 a 195 unidades administradas intramuscularmente (IM) utilizando una aguja calibre 30 estéril de 0.5 pulgadas en inyecciones de 0.1 mL (5 unidades) por sitio. Las inyecciones deberán ser divididas entre 7 áreas específicas de los músculos de la cabeza/cuello según se especifica en la siguiente tabla. Puede ser necesario utilizar una aguja de 1 pulgada en la región del cuello en el caso de los pacientes con músculos del cuello gruesos. Con excepción del músculo procerus, el cual deberá ser inyectado en un sitio (línea media), todos los músculos deberán ser inyectados bilateralmente utilizando la dosis mínima por músculo señalada en la siguiente tabla, ubicándose la mitad del número de sitios de inyección en el lado derecho y la otra mitad en el lado izquierdo de la cabeza y el cuello. Se recomienda repetir el tratamiento cada 12 semanas. De haber una ubicación (o ubicaciones) del dolor predominante(s), es posible administrar inyecciones adicionales en uno o ambos lados en un máximo de 3 grupos de músculos específicos (occipital, temporal y trapecio) hasta alcanzar la dosis máxima por músculo indicada en la siguiente tabla.

Sitios recomendados de inyección para la migraña crónica:





D. Temporales 5 U /sitio (≤ 2 sitios adicionales)	E. Occipitales 5 U /sitio (≤ 2 sitios adicionales)	G. Trapecio 4 U /sitio (≤ 2 sitios adicionales)
---	---	---

Dosis de Botox® por Músculo para la Migraña Crónica

Área de la Cabeza/Cuello	Dosis Recomendada Número Total de Unidades (número de sitios de inyección IM ^a)
Corrugador ^b	10 unidades (2 sitios)
Prócer	5 unidades (1 sitio)
Frontal ^b	20 unidades (4 sitios)
Temporal ^b	40 unidades (8 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)
Occipital ^b	30 unidades (6 sitios); máximo: 40 unidades (hasta 8 sitios)
Grupo de músculos paraespinales cervicales ^b	20 unidades (4 sitios)
Trapecio ^b	30 unidades (6 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)
Rango de Dosis Total:	155 unidades a 195 unidades

^a Cada sitio de inyección IM = 0.1 mL = 5 unidades de Botox®

^b Dosis distribuida bilateralmente en el caso de la dosis mínima

Líneas Faciales Hiperfuncionales:

Líneas glabellares: Botox® reconstituido (50 U/1.25 mL ó 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Se administra un volumen de 0.1 mL (4 U) en

cada uno de los cinco sitios de inyección: dos inyecciones en cada músculo corrugador y una inyección en el músculo procerus para una dosis total de 20 U.

A fin de reducir la incidencia de ptosis, evítense las inyecciones cerca del músculo elevador palpebral superior, particularmente en los pacientes con complejos depresores del entrecejo de mayor tamaño. Las inyecciones en la parte medial del corrugador y en la parte central de la ceja deberán ser aplicadas al menos 1 cm por encima del reborde óseo supraorbitario.

La mejoría de las líneas verticales entre las cejas (líneas glabellares) suele comenzar dentro de un periodo de 1 a 2 días, incrementándose en intensidad durante la primera semana posterior al tratamiento. La duración del efecto es de aproximadamente 3-4 meses en la mayoría de los pacientes. En algunos pacientes se ha reportado una duración del efecto de hasta 6 meses. La frecuencia de tratamiento no deberá exceder un tratamiento cada tres meses.

Líneas en la frente: Botox® reconstituido (50 U/1.25 mL ó 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se inyectan 2-6 U intramuscularmente en cada uno de los 4 sitios de inyección en el músculo frontal (cada 1-2 cm a lo largo de cualquiera de los lados de un pliegue profundo de la piel de la frente, 2-3 cm por encima de la ceja) para una dosis total de hasta 24 U.

Líneas Laterales del canto (patas de gallo): Botox® reconstituido (50 U/1.25 mL ó 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se deben inyectar 2-6 U bilateralmente en cada uno de los sitios de inyección (1-3 sitios) a una profundidad de 2-3 mm lateralmente con respecto al reborde orbitario lateral, donde se observa la mayoría de las líneas de una sonrisa forzada. Las inyecciones deben ser aplicadas al menos 1 cm fuera de la órbita ósea y no deben ser aplicadas en la parte medial de la línea vertical que atraviesa al canto lateral, ni tampoco cerca del margen inferior del cigoma.

Todas las indicaciones

En ausencia del efecto deseado después de la primera sesión de tratamiento (es decir, ausencia de mejoría clínica significativa con respecto a la línea basal antes de que transcurra un mes después de la inyección), se deberán tener en consideración las siguientes acciones:

- Verificación clínica del efecto de la toxina sobre el músculo (o músculos) inyectado(s), lo cual puede incluir un examen electromiográfico por parte de un especialista experimentado en electromiografía.
- Análisis de las potenciales causas de la falta de efecto, por ejemplo, selección inapropiada de los músculos a inyectar, dosis insuficiente, técnica de inyección deficiente, contractura fija, debilidad relativa de los músculos antagonistas y/o formación de anticuerpos neutralizantes contra la toxina;
- Reevaluación de la idoneidad del tratamiento con toxina botulínica tipo A.

Para la segunda sesión de tratamiento, en ausencia de efectos no deseados después de la primera sesión de tratamiento, el médico deberá tener en consideración lo siguiente:

- Ajuste de la dosis tomando en cuenta el análisis de la falla del tratamiento previo;
- Uso de orientación EMG según sea apropiado;
- Mantenimiento de un intervalo de tres meses entre las dos sesiones de tratamiento.

En caso de falla en el tratamiento o una disminución del efecto después de un nuevo tratamiento, tomando en cuenta los ajustes de la dosis y los objetivos de las inyecciones, se deberán tener en consideración métodos de tratamiento alternativos.

Grupo etario:

Uso pediátrico:

Ha habido reportes espontáneos raros de muerte, en ocasiones asociada con neumonía por aspiración, en niños con parálisis cerebral severa después del tratamiento con toxina botulínica. No se ha establecido una asociación causal con Botox® en estos casos. Ha habido reportes posteriores a la comercialización sumamente raros de posibles efectos distantes del sitio de inyección en pacientes pediátricos con comorbilidades, predominantemente con parálisis cerebral, que han recibido >8 U/kg. Se deberá tener precaución extrema al tratar a pacientes pediátricos con debilidad neurológica significativa, disfagia o historial reciente de neumonía por aspiración o enfermedad pulmonar.

La seguridad y la eficacia de Botox® no han sido establecidas en niños menores de 2 años para la indicación de parálisis cerebral, en niños menores de 12 años para las

indicaciones de blefaroespasmó, espasmó hemifacial, estrabismo, disfonía espasmódica o distonía cervical idiopática, ni en pacientes menores de 18 años para las indicaciones de hiperhidrosis, espasticidad de las extremidades superiores e inferiores (tobillo) asociada con accidente cerebrovascular, cefaleas en migraña crónica, vejiga hiperactiva, hiperactividad neurogénica del detrusor o arrugas faciales del tercio superior.

Uso Geriatrico:

Los estudios adecuados como dosificación para pacientes geriátricos aún no se han llevado a cabo. La selección de la dosis debe ser la misma; sin embargo, se recomienda utilizar la dosis efectiva más baja posible.

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. 2015018520, en el sentido de allegar el formulario ASS-RSA-FM080 debidamente diligenciado y el inserto corregido incluyendo el texto referente a Miastenia gravis y síndrome de Eaton Lambert en el capítulo de contraindicaciones y el texto recomendado para precauciones y advertencia conforme al Acta 21 de 2015, numeral 3.1.3.8.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Auto No. 2015018520 la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información y no como aparece en el Acta No. 21 de 2015, numeral 3.1.3.8. Adicionalmente recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio del producto:

Composición: Cada vial de polvo para reconstituir a solución inyectable contiene 200 UI de toxina botulínica tipo A de *Clostridium botulinum*.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de la hiperactividad muscular en las patologías abajo relacionadas, por su acción como agente inhibidor de la liberación de acetilcolina presináptica:

Oftalmología:

- Blefaroespasma esencial benigno o asociado a distonía
 - Estrabismo
 - Distonía focal
- Neurología:**
- Parálisis cerebral
 - Tremor
 - Espasticidad
 - Distonías
 - Mioclonias
 - Espasmo hemifacial
 - Cefalea tensional
 - Tortícolis Espasmódica
- Urología:**
- Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga.
- Otorrinolaringología:**
- Temblor palatal esencial
 - Disfonía espasmódica.
- Dermatología:**
- Hiperhidrosis Focal Axilar y Palmar
 - Tratamiento de Líneas Faciales Hiperfuncionales
- Traumatología/Ortopedia:**
- Padecimientos espásticos, dolor en espalda, cuello y espina dorsal asociados a contracturas patológicas.
- Alternativo en la profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica**

Contraindicaciones:

Botox® está contraindicado:

En individuos con hipersensibilidad conocida a la toxina botulínica tipo A o a cualquiera de sus excipientes, o en presencia de Miastenia Gravis o Síndrome de Eaton Lambert, o en presencia de infección en el sitio (o sitios) de inyección propuesto(s).

Botox® para el tratamiento de hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga, disfunción de la vejiga, está también contraindicado en:

- Pacientes con infección del tracto urinario.
- Pacientes con retención urinaria aguda quienes no se realizan rutinariamente limpieza con auto-cateterización intermitente (CIC).

Precauciones y Advertencias:

General:

Botox® puede producir posibles efectos de debilidad muscular asociados a la

difusión en sitios distantes del punto de aplicación, los síntomas pueden incluir debilidad muscular, disfagia, neumonía por aspiración, trastornos del habla y depresión respiratoria. Estas reacciones pueden ser potencialmente fatales.

Los estudios adecuados como dosificación para paciente geriátricos aún no se han llevado a cabo. La selección de la dosis debe ser la misma; sin embargo, se recomienda utilizar la dosis efectiva más baja posible.

La seguridad y eficacia de Botox® en el tratamiento de blefaroespasma, espasmo hemifacial o distonía cervical idiopática en niños (menores de 12 años) aún no han sido demostradas. La seguridad y eficacia de Botox® en el tratamiento de hiperhidrosis primaria de la axila no ha sido investigada en niños y adolescentes menores de 18 años.

La anatomía relevante y cualesquiera alteraciones de la anatomía debidas a procedimientos quirúrgicos previos deben ser ponderadas antes de administrar Botox®. Debe evitarse la inyección de Botox® en estructuras anatómicas vulnerables.

Eventos adversos serios incluyendo resultados fatales han sido reportados en pacientes que habían recibido tratamiento con Botox® inyectado directamente en las glándulas salivares, la región oro-lingual-faríngea, esófago y estómago. Algunos pacientes tenían preexistencia de disfagia o debilidad significativa.

Se ha reportado neumotórax asociado con el procedimiento de inyección después de la administración de Botox® cerca del tórax. Es necesario tener precaución al inyectarlo cerca del pulmón, particularmente de los ápices.

Se deberá tener precaución al usar Botox® en presencia de inflamación en el sitio (o sitios) de inyección propuesto(s) o cuando haya debilidad excesiva o atrofia en el músculo objetivo.

Como se espera con cualquier procedimiento de inyección, ha habido reportes de dolor localizado, inflamación, parestesia, hipoestesia, sensibilidad, hinchazón/edema, eritema, infección localizada, sangrado y/o formación de hematomas en asociación con la inyección. El dolor y/o la ansiedad relacionados con la aguja han traído consigo respuestas vasovagales que han incluido hipotensión sintomática transitoria y síncope.

Reacciones de Hipersensibilidad:

Reacciones serias y/o inmediatas de hipersensibilidad tales como, anafilaxis y enfermedad del suero han sido reportadas en raras ocasiones, como también lo han sido otras manifestaciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria, edema de tejidos blandos y disnea. Algunas de estas reacciones han sido reportadas después del uso de Botox[®] ya sea por sí solo o en conjunción con otros productos asociados con reacciones similares. De presentarse una reacción de esta naturaleza, no se deberán administrar más inyecciones y se deberá instituir una terapia médica apropiada en forma inmediata. Se reportó un caso fatal de anafilaxis en el cual el paciente murió después de que se le inyectara Botox[®] diluido inapropiadamente en 5 mL de lidocaína al 1%. La causalidad de Botox[®], de la lidocaína o de ambos no ha sido determinado.

Trastornos Neurológicos Preexistentes:

Se deberá tener precaución extrema al administrar Botox[®] a individuos con enfermedades neuropáticas motoras periféricas (p. ej., esclerosis lateral amiotrófica o neuropatía motora) o con trastornos de la conexión neuromuscular (p. ej., miastenia grave o síndrome de Lambert-Eaton). Los pacientes con trastornos de la conexión neuromuscular pueden llegar a presentar un incremento del riesgo de efectos sistémicos clínicamente significativos (incluyendo disfagia severa y afectación respiratoria), al recibir dosis típicas de Botox[®]. Ha habido casos raros de administración de toxina botulínica a pacientes con trastornos, conocidos o no conocidos, de la conexión neuromuscular, en los cuales los pacientes han mostrado sensibilidad extrema a los efectos sistémicos de las dosis clínicas típicas. En algunos de estos casos, la disfagia ha durado varios meses y ha hecho necesario colocar un tubo de alimentación gástrica. Al ser expuestos a dosis sumamente elevadas, los pacientes con trastornos neurológicos (p. ej., parálisis cerebral pediátrica o espasticidad del adulto) también pueden llegar a presentar un aumento del riesgo de efectos sistémicos clínicamente significativos.

Efectos adversos distantes del sitio de inyección:

Datos de seguridad obtenidos después de la comercialización para Botox[®] y otras toxinas botulínicas aprobadas sugieren que, en ciertos casos, es posible que los efectos de la toxina sean observados en lugares distantes del sitio de inyección. Los síntomas concordantes con el mecanismo de acción de la toxina botulínica han sido reportados horas a semanas después de la inyección y han

incluido debilidad muscular, ptosis, diplopía, visión borrosa, debilidad facial, disfagia, trastornos del habla y de la deglución, estreñimiento, neumonía por aspiración, dificultad para respirar y depresión respiratoria. Es probable que el riesgo de presentar síntomas sea mayor en los niños tratados para espasticidad, pero los síntomas también pueden presentarse en pacientes con condiciones y comorbilidades subyacentes que los predispondrían a padecer dichos síntomas, incluyendo a adultos tratados para espasticidad y otras condiciones, y en pacientes que son tratados con dosis elevadas. La dificultad para deglutir y para respirar pueden amenazar la vida y se ha reportado la muerte, aunque no se ha establecido una asociación causal definitiva con Botox®.

Se deberá aconsejar a los pacientes o cuidadores que busquen atención médica inmediata de surgir trastornos de la deglución, del habla o de tipo respiratorio.

Sistema Cardiovascular:

Ha habido reportes de eventos adversos que han involucrado al sistema cardiovascular después de la administración de Botox®, incluyendo arritmia e infarto del miocardio, algunos de ellos con desenlace fatal. Algunos de los pacientes en cuestión presentaban factores de riesgo incluyendo enfermedad cardiovascular preexistente. Se desconoce la relación exacta de estos eventos con Botox®.

Crisis Convulsivas:

Se han reportado crisis convulsivas de nueva aparición o recurrentes, típicamente en pacientes con predisposición para presentar estos eventos. La relación exacta entre estos eventos y la inyección con Botox® no ha sido establecida. Los reportes en niños correspondieron predominantemente a pacientes con parálisis cerebral tratados para espasticidad.

Inmunogenicidad:

La formación de anticuerpos neutralizantes de la toxina botulínica tipo A pueden reducir la efectividad del tratamiento con Botox® al inactivar la actividad biológica de la toxina. Los factores críticos para la formación de anticuerpos neutralizantes no han sido bien caracterizados. El potencial de formación de anticuerpos se puede minimizar inyectando las dosis efectivas más bajas, administradas con el mayor intervalo posible entre inyecciones.

Albúmina Humana:

Este producto contiene albúmina sérica humana, un derivado de la sangre humana. Con base en procesos eficaces de selección de donantes y manufactura del producto, éste conlleva un riesgo extremadamente remoto de transmisión de enfermedades virales. El riesgo teórico de transmisión de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD) también es considerado como extremadamente remoto. No se han identificado casos de transmisión de enfermedades virales o CJD en asociación con la albúmina.

Blefaroespasmos/ Espasmo hemifacial:

La reducción del parpadeo después de la inyección de Botox® en el músculo orbicular del ojo puede traer consigo exposición de la córnea, defectos epiteliales persistentes y ulceración de la córnea, especialmente en pacientes con trastornos del nervio craneal VII. Se ha presentado un caso de perforación de la córnea en un ojo afáquico que hizo necesario un injerto de córnea debido a este efecto. Se deberá efectuar una evaluación cuidadosa de la sensación de la córnea en los ojos previamente operados y evitar la inyección en el área del párpado medial inferior para evitar ectropión, así como tratar eficazmente todo defecto epitelial. Puede que esto haga necesario el uso de gotas protectoras, ungüentos o lentes de contacto blandos terapéuticos o el cierre del ojo con un parche u otros medios.

Debido a la actividad anticolinérgica de la toxina botulínica, se deberá tener precaución al tratar a pacientes con riesgo de glaucoma por cierre angular, incluyendo a pacientes con ángulos anatómicamente estrechos.

Estrabismo:

Botox® no es eficaz para el estrabismo paralítico crónico excepto para reducir la contractura del antagonista en conjunción con reparación quirúrgica. La eficacia de Botox® en desviaciones de más de 50 dioptrías de prisma, en el estrabismo restrictivo, en el síndrome de Duane con debilidad del recto lateral y en el estrabismo secundario causado por recesión quirúrgica excesiva previa del antagonista es dudosa. Puede que para aumentar la eficacia sea necesario realizar múltiples inyecciones a través del tiempo.

Durante la administración de Botox® para el tratamiento del estrabismo se han presentado hemorragias retrobulbares suficientes para afectar la circulación

retinal, como consecuencia de penetraciones de la aguja en la órbita. Se recomienda tener acceso a instrumentos apropiados para examinar y descomprimir la órbita. También se han presentado penetraciones del globo ocular por las agujas. Deberá disponerse de un oftalmoscopio para diagnosticar esta condición.

Puede que la inducción de parálisis en uno o más músculos extraoculares produzca desorientación espacial, visión doble o señalización pasada (“past-pointing”). Cubrir el ojo el ojo afectado puede aliviar estos síntomas.

Distonia Cervical:

La disfagia es un evento adverso reportado comúnmente después del tratamiento de pacientes con distonía cervical, con todos los tipos de toxinas botulínicas. Se deberá informar a los pacientes con distonía cervical sobre la posibilidad de experimentar disfagia que puede ser leve, pero podría ser severa. Puede que la disfagia persista por dos a tres semanas después de la inyección, pero se ha reportado una duración de hasta 5 meses después de la inyección. Como consecuencia de la disfagia existe el potencial de que se presente aspiración, disnea y, ocasionalmente, la necesidad de alimentación con tubo. En casos raros se ha reportado disfagia seguida de neumonía por aspiración y muerte.

Las inyecciones en el elevador de la escápula pueden asociarse con un aumento del riesgo de infección de las vías respiratorias superiores y disfagia.

La disfagia ha contribuido a una disminución de la ingesta de alimento y agua que ha traído consigo pérdida de peso y deshidratación. Puede que los pacientes con disfagia subclínica presenten un mayor riesgo de experimentar disfagia más severa después de una inyección de Botox®.

Limitar la dosis inyectada en ambos músculos esternocleidomastoideos a menos de 100 U puede reducir la incidencia de disfagia. Se ha reportado que los pacientes con menor masa muscular en el cuello o los pacientes que reciben inyecciones bilaterales en los esternocleidomastoideos presentan mayor riesgo de disfagia. La disfagia es atribuible a la difusión localizada de la toxina a la musculatura esofágica.

Se deberá aconsejar a los pacientes o cuidadores que busquen atención médica inmediata de surgir trastornos de la deglución, del habla o de tipo respiratorio.

Espasticidad focal asociada con parálisis cerebral pediátrica y espasticidad focal de las extremidades superiores e inferiores (tobillo) asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

Botox® es un tratamiento para espasticidad focal que sólo ha sido estudiado en asociación con regímenes de atención estándar usuales y no tiene por propósito reemplazar dichas opciones de tratamiento. No es probable que Botox® sea eficaz para mejorar el rango de movimiento en una articulación afectada por una contractura fija.

No se debe usar Botox® para el tratamiento de la espasticidad focal de las extremidades inferiores en pacientes adultos que han sufrido un accidente cerebrovascular si no se espera que la reducción en el tono muscular produzca una función mejorada (por ejemplo, mejora en la marcha), o mejoría de los síntomas (por ejemplo, reducción del dolor) o facilite los cuidados que se le prestan al paciente.

Se debe proceder con cautela cuando se tratan pacientes con espasticidad secundaria a un accidente cerebrovascular los cuales pueden correr un mayor riesgo de sufrir caídas.

Se debe proceder con cautela cuando se usa Botox® para el tratamiento de la espasticidad focal en las extremidades inferiores en pacientes geriátricos que han sufrido un accidente cerebrovascular con co-morbilidades significativas y solo se debe iniciar el tratamiento si se considera que los beneficios superan los potenciales riesgos.

Ha habido reportes espontáneos raros de muerte, en ocasiones asociada con neumonía por aspiración, en niños con parálisis cerebral severa después del tratamiento con toxina botulínica. Se deberá tener precaución al tratar a pacientes pediátricos que presentan debilidad neurológica significativa, disfagia o un historial reciente de neumonía por aspiración o enfermedad pulmonar.

Disfonía espasmódica:

En general, el tratamiento de la disfonía espasmódica con Botox® deberá ser evitado en pacientes que habrán de someterse a una cirugía electiva que requerirá anestesia general, ya que Botox® relaja las cuerdas vocales, lo cual potencialmente incrementa el riesgo de aspiración perioperatoria, etc. Se recomienda que este procedimiento sea llevado a cabo por médicos

apropiadamente capacitados y en instalaciones preparadas para manejar el estridor reflejo que se llegara a presentar asociado con el procedimiento.

Hiperhidrosis:

Hiperhidrosis primaria de las axilas: Los pacientes deberán ser evaluados para detectar potenciales causas de hiperhidrosis secundaria (p. ej., hipertiroidismo o feocromocitoma) a fin de evitar el tratamiento sintomático de la hiperhidrosis sin diagnóstico y/o tratamiento de la enfermedad subyacente.

Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga:

Disfunción de la vejiga:

Se debe tener las precauciones médicas adecuadas al realizar la citoscopia.

En pacientes que no están cateterizados, el volumen de orina residual después de evacuar debe evaluarse 2 semanas después del tratamiento y periódicamente como es médicamente apropiado hasta 12 semanas. A los pacientes se les debe instruir para que contacten su médico en caso de experimentar dificultades al evacuar ya que puede ser necesaria la cateterización.

Debido al riesgo de retención urinaria, solamente deben ser considerados para el tratamiento los pacientes que estén dispuestos o sean aptos para iniciar cateterización post-tratamiento, en caso que se requiera.

Hiperactividad Neurogénica del Detrusor:

En estos pacientes, se puede presentar disreflexia autonómica asociado con el procedimiento, la cual podría hacer necesaria una terapia médica pronta.

Líneas Faciales Hiperfuncionales:

Arrugas en la parte superior del rostro – frente, canto lateral y glabellares: La reducción del parpadeo causada por la inyección de Botox® en el músculo orbicular del ojo puede ocasionar exposición de la córnea, defectos epiteliales persistentes y ulceración de la córnea, especialmente en pacientes con trastornos del nervio craneal VII. Se deberá tener precaución al utilizar tratamiento con Botox® en pacientes con inflamación en el sitio de inyección, asimetría facial pronunciada, ptosis, dermatocalasis excesiva, cicatrices dérmicas profundas o piel sebácea gruesa, o imposibilidad de disminuir sustancialmente las líneas glabellares extendiéndolas físicamente.

Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica:

Consulte las Advertencias y Precauciones precedentes, las cuales incluyen información específica para las inyecciones en cabeza y cuello, ya que los sitios de inyección son similares.

Reacciones adversas:

General:

En general, las reacciones adversas se presentan dentro de los primeros días posteriores a la inyección y, si bien suelen ser transitorias, pueden llegar a durar varios meses (o más tiempo en casos raros).

La debilidad muscular local representa la acción farmacológica esperada de la toxina botulínica en el tejido muscular. Sin embargo, se ha reportado debilidad de los músculos adyacentes y/o de músculos distantes del sitio de inyección.

Tal como cabe esperar para cualquier procedimiento de inyección, ha habido reportes de dolor localizado, inflamación, parestesia, hipoestesia, sensibilidad, hinchazón/edema, eritema, infección localizada, sangrado y/o formación de hematomas en asociación con la inyección. El dolor y/o la ansiedad relacionados con la aguja han traído consigo respuestas vasovagales que han incluido hipotensión sintomática transitoria y síncope.

Experiencia de estudios clínicos

Reacciones adversas – frecuencia por indicación:

A continuación se presenta la frecuencia de reacciones adversas documentada durante los estudios clínicos para cada indicación. La frecuencia es definida de la siguiente manera: muy comunes ($\geq 1/10$), comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco comunes ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$) raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) y muy raros ($< 1/10,000$).

Blefaroespasmos / espasmo hemifacial:

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de estudios clínicos controlados y de estudios abiertos que incluyeron a 1732 pacientes tratados con Botox®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas: Trastornos del sistema nervioso: Poco comunes: Mareos, parálisis facial; Trastornos oculares; Muy común: Ptosis del párpado; Comunes: Queratitis punteada, lagofthalmos, ojo seco, fotofobia, irritación ocular, aumento del lagrimeo; Poco comunes: Queratitis,

ectropión, diplopía, entropión, visión borrosa; Raros: Edema de los párpados; Muy raros: Queratitis ulcerativa, defecto epitelial corneal, perforación corneal. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos; Común: Equimosis; Poco común: Sarpullido. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Poco común: Fatiga.

Estrabismo:

En los datos de seguridad recopilados a partir de estudios clínicos controlados, los cuales incluyeron a aproximadamente 2058 pacientes tratados con Botox®, se reportaron las siguientes reacciones adversas: Trastornos oculares: Muy comunes: Ptosis del párpado, trastorno del movimiento ocular; Poco comunes: Hemorragias retrobulbares oculares, penetración en el ojo, pupila de Holmes-Adie ; Raros: Hemorragia vítrea.

Distonía:

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de un estudio doble ciego controlado con placebo que incluyó a 231 pacientes tratados con BOTOX®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas: Infecciones e infestaciones: Comunes: Rinitis, infección del tracto respiratorio superior. Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Mareos, hipertonía, hipoestesia, somnolencia, cefalea. Trastornos oculares; Poco comunes: Diplopía, ptosis del párpado. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Poco comunes: Disnea. Trastornos gastrointestinales: Muy común: Disfagia; Comunes: Boca seca, náuseas. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Muy común: Debilidad muscular; Común: Rigidez musculoesquelética. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Dolor; Comunes: Astenia, malestar, síndrome similar a resfriado; Poco común: Pirexia

Parálisis cerebral pediátrica:

Espasticidad de las extremidades superiores: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en 74 niños tratados para espasticidad de las extremidades superiores: Infecciones e infestaciones: Comunes: Influenza, neumonía. Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Torpeza, hipoquinesia. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Debilidad muscular, espasmos musculares, dedo en gatillo. Trastornos renales y urinarios: Común: Poliuria. Trastornos gastrointestinales: Comunes: Vómito. Lesión,

envenenamiento y complicaciones de procedimientos: Comunes: Dislocación de articulación, caída, contusión. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Molestia en el sitio de inyección; Comunes: Formación de hematomas en el sitio de inyección, dolor en el sitio de inyección

Espasticidad de las extremidades inferiores: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de dos estudios doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo y de un estudio de extensión abierto, los cuales incluyeron a aproximadamente 304 pacientes tratados con Botox®: Infecciones e infestaciones: Muy comunes: Infección viral, infección del oído. Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Somnolencia, alteración de la marcha, parestesia. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Común: Sarpullido. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Mialgia, debilidad muscular, dolor en extremidad. Trastornos renales y urinarios: Común: Incontinencia urinaria. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: Comunes: Caída. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Malestar, dolor en el sitio de inyección, astenia

Espasticidad focal de las extremidades superiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de estudios doble ciego y abiertos que incluyeron a 339 pacientes tratados con Botox®: Trastornos del sistema nervioso: Común: Hipertonía; Poco comunes: Hipoestesia, cefalea, parestesia. Trastornos vasculares: Poco comunes: Hipotensión ortostática. Trastornos gastrointestinales: Poco comunes: Náuseas. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Equimosis; Poco comunes: Dermatitis, prurito, sarpullido. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Dolor en extremidad, debilidad muscular; Poco comunes: Artralgia, bursitis. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Dolor en el sitio de inyección, pirexia, enfermedad similar a influenza; Poco comunes: Astenia, dolor, hipersensibilidad en el sitio de inyección, malestar.

Espasticidad focal de las extremidades inferiores (tobillo) asociada con accidente cerebrovascular en adultos: Las siguientes reacciones adversas, se reportaron con mayor frecuencia ($\geq 1\%$) en los pacientes tratados con Botox® y con mayor frecuencia que por pacientes tratados con placebo en ensayos clínicos doble ciego controlados por placebo para el tratamiento de la espasticidad de las

extremidades inferiores en adultos. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Común: Edema periférico. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Artralgia, rigidez musculoesquelética. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Común: Sarpullido. No se observó cambio en el perfil de seguridad general con la administración de dosis repetidas.

Disfonía espasmódica: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos con Botox®: Trastornos del sistema nervioso: Muy común: Disfonía. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Comunes: Aspiración, estridor; Poco comunes: Tos. Trastornos gastrointestinales: Muy común: Disfagia; Poco común: Náuseas. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Común: Dolor; Poco común: Enfermedad similar a influenza.

Hiperhidrosis: Hiperhidrosis axilar primaria: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de estudios doble ciego y abiertos, los cuales incluyeron a 397 pacientes tratados con Botox®: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea, parestesia. Trastornos vasculares: Común: Sofocos. Trastornos gastrointestinales: Común: Náuseas. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Hiperhidrosis, olor anormal de la piel, prurito, nódulo subcutáneo, alopecia. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Común: Dolor en extremidad. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Dolor en el sitio de inyección; Comunes: Dolor, edema en el sitio de inyección, hemorragia en el sitio de inyección, hipersensibilidad en el sitio de inyección, irritación en el sitio de inyección, astenia

Nota: Se reportó un incremento de la sudoración no axilar en 4.5% de los pacientes, dentro del mes posterior a la inyección sin que se observara un patrón en lo que se refiere a los sitios anatómicos afectados. Se observó una resolución en aproximadamente 30% de los pacientes dentro de un periodo de cuatro meses.

En un estudio abierto de Botox® (50 U por axila) en pacientes adolescentes de 12 a 17 años de edad (N = 144), los eventos adversos más comunes (reportados en >3% de los pacientes) incluyeron amigdalitis (3.5%), nasofaringitis (4.9%) e infección del tracto respiratorio superior (21.5%). Las reacciones adversas de

dolor en el sitio de inyección en hiperhidrosis fueron reportadas en dos pacientes cada uno. El perfil de seguridad de Botox® para el tratamiento de la hiperhidrosis en adolescentes fue similar al observado en la población adulta.

Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga:

Vejiga Hiperactiva: Las siguientes tasas fueron reportadas de los ensayos clínicos pivotaes doble-ciego, placebo-controlados, fase 3, durante el ciclo de tratamiento completo con Botox® 100 U:

Infecciones e infestaciones: Muy comunes: Infección del tracto urinario. Comunes: Bacteriuria. Trastornos renales y urinarios Muy comunes: Disuria. Comunes: Retención urinaria, volumen de orina residual*, polaquiuria.

*PVR elevado no requiere cateterización

Las reacciones adversas relacionadas al procedimiento que se presentaron con una frecuencia común fueron disuria y hematuria.

La cateterización fue iniciada en el 6.5% después del tratamiento con Botox 100 Unidades en comparación con 0.4% en el grupo placebo.

No se observaron cambios en el perfil general de seguridad con dosis repetidas.

Hiperactividad Neurogénica del Detrusor: Se reportaron las siguientes tasas en los estudios doble ciego sobre Botox® (200 U) durante el ciclo de tratamiento completo (duración media de la exposición: 44 semanas): Infecciones e infestaciones: Muy común: Infección del tracto urinario. Trastornos psiquiátricos: Común: Insomnio. Trastornos gastrointestinales: Común: Estreñimiento. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Debilidad muscular, espasmo muscular. Trastornos renales y urinarios: Muy común: Retención urinaria; Comunes: Hematuria*, disuria*, divertículo de la vejiga. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Fatiga, alteración de la marcha. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: Comunes: Disreflexia autonómica*, caída. * Reacciones adversas relacionadas con los procedimientos

No se observó un cambio del perfil de seguridad general con la administración de dosis repetidas.

No se observó una diferencia de la tasa anual de exacerbaciones de MS (número de eventos de exacerbación de MS por año-paciente) (Botox[®] = 0.23, placebo = 0.20) en los pacientes con MS enrolados en los estudios esenciales.

De los pacientes sin cateterización en la línea basal antes del tratamiento, se inició cateterización en 38.9% después del tratamiento con Botox[®] (200 U) en comparación con 17.3% con el placebo.

Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de dos estudios doble ciego controlados con placebo que incluyeron a 687 pacientes tratados con Botox[®]. Se reportaron las siguientes reacciones adversas: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea, migraña, parestia facial. Trastornos oculares: Comunes: Ptosis del párpado. Trastornos gastrointestinales: Poco comunes: Disfagia. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Dolor en el sitio de inyección. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Prurito, salpullido; Poco comunes: Dolor de la piel. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Dolor del cuello, rigidez musculoesquelética, debilidad muscular, mialgia, dolor musculoesquelético, espasmos musculares, tirantez muscular; Poco comunes: Dolor en la mandíbula. Se reportó migraña (incluyendo empeoramiento de migraña) en 3.8% de los pacientes tratados con Botox[®] y 2.6% de quienes recibieron un placebo, típicamente dentro del primer mes posterior al tratamiento. Estas reacciones no volvieron a presentarse en forma constante con los ciclos de tratamiento subsecuentes y la incidencia general disminuyó con las repeticiones del tratamiento.

La tasa de discontinuaciones debidas a eventos adversos en estos estudios de Fase 3 fue de 3.8% con Botox[®] vs. 1.2% con placebo.

Líneas faciales Hiperfuncionales:

Líneas glabellares: Se reportaron los siguientes eventos adversos en los datos de seguridad recopilados a partir de dos estudios doble ciego, multicéntricos y controlados con placebo que incluyeron a 405 pacientes tratados con Botox[®]: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea, parestesia, paresis facial. Trastornos oculares: Común: Ptosis del párpado. Trastornos gastrointestinales: Común: Náuseas: Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes:

Eritema, tirantez de la piel. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Común: Debilidad muscular. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Dolor facial, edema en el sitio de inyección, equimosis, dolor en el sitio de inyección, irritación en el sitio de inyección

Frente: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos en pacientes tratados con Botox®:

Trastornos del sistema nervioso: Muy común: Cefalea. Trastornos oculares: Muy común: Edema de los párpados. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy comunes: Formación de hematomas en el sitio de inyección, prurito en el sitio de aplicación, dolor facial

Canto lateral (patas de gallo): Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos en pacientes tratados con Botox®: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea : Trastornos oculares: Comunes: Ptosis del párpado, edema del párpado; Raros: Diplopía. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Raros: Debilidad muscular. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Formación de hematomas en el sitio de inyección; Comunes: Dolor facial

No se reportaron eventos adversos con la administración simultánea de 44U para el tratamiento de las líneas de patas de gallo y líneas glabellares.

Experiencia post-marketing:

Después del tratamiento con Botox®, ha habido raros reportes espontáneos de muerte, algunos asociados con disfagia, neumonía, y/o otras debilidades significativas.

Reacciones graves y/o inmediatas de hipersensibilidad como, anafilaxis y enfermedad del suero, han sido reportadas en raras ocasiones, como también lo han sido otras manifestaciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria, edema de tejidos blandos y disnea. Algunas de estas reacciones han sido reportadas después del uso de Botox® ya sea por sí solo o en conjunción con otros productos asociados con reacciones similares. Se reportó un caso fatal de anafilaxis en el cual el paciente murió después de que se le inyectara Botox® diluido inapropiadamente en 5 mL de lidocaína al 1%. El papel causal de Botox®,

de la lidocaína o de ambos no ha sido determinado.

Ha habido reportes raros de eventos adversos relacionados con el sistema cardiovascular (incluyendo arritmia e infarto del miocardio, algunos de ellos con desenlace fatal) después del tratamiento con Botox®. Algunos de los pacientes en cuestión presentaban factores de riesgo incluyendo enfermedad cardiovascular.

También se han reportado crisis convulsivas de nueva aparición o recurrentes después del tratamiento con Botox®, típicamente en pacientes con predisposición para sufrir estos eventos.

Se ha reportado glaucoma por cierre angular en muy raras ocasiones después del tratamiento con Botox® para blefaroespasmos.

Se ha reportado lagofthalmos después de la inyección con Botox® en las líneas glabellares o en las patas de gallo.

La siguiente lista incluye reacciones medicamentosas adversas u otros eventos adversos médicamente relevantes que han sido reportados desde que el fármaco fue comercializado: denervación/atrofia muscular, depresión respiratoria y/o insuficiencia respiratoria, disnea y neumonía por aspiración, disartria, boca seca, estrabismo, neuropatía periférica, dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómito, pirexia, anorexia, visión borrosa, alteración visual, hipoacusia, tinnitus, vértigo, parálisis facial, paresia facial, plexopatía braquial, radiculopatía, síncope, hipoestesia, malestar, mialgia, miastenia grave, parestesia, sarpullido, eritema multiforme, prurito, dermatitis psoriasiforme, hiperhidrosis y alopecia incluyendo madarosis

Interacciones:

En teoría, el efecto de la toxina botulínica tipo A podría ser potenciado por los antibióticos aminoglucósidos o por medicamentos que interfieren con la transmisión neuromuscular (p. ej., agentes bloqueadores neuromusculares). No se han realizado pruebas específicas para establecer la posibilidad de interacción clínica con otros productos medicamentosos. No se han reportado interacciones medicamentosas de significancia clínica.

El efecto de la administración de diferentes serotipos de neurotoxina botulínica al mismo tiempo o con pocos meses de separación entre ellas es desconocido. Es posible que la debilidad excesiva se vea potenciada por la administración de una

toxina botulínica antes de que los efectos de otra toxina botulínica administrada previamente se hayan resuelto.

Vía de administración: intramuscular, intradérmico o intradetrusor

Dosificación y grupo etario:

Vía de Administración: Botox® está indicado para uso intramuscular, intradérmico o intradetrusor de acuerdo al uso indicado

General:

Botox® debe ser administrado solo por médicos con la calificación apropiada y con experiencia en el tratamiento y en el uso del equipo necesario.

Los niveles de dosis óptimos y el número de sitios de inyección por músculo no han sido establecidos para todas las indicaciones. La dosis exacta y el número de sitios de inyección deberán ser determinados de acuerdo con las necesidades del paciente con base en el tamaño, el número y la ubicación de los músculos involucrados, en la severidad de la enfermedad, en la presencia de debilidad muscular local, en la respuesta al tratamiento previo y en la condición médica del paciente.

Como con cualquier tratamiento con medicamento, la administración inicial en un paciente sin experiencia previa al tratamiento deberá comenzar con la dosis más baja recomendada. Si fuese necesario, dicha dosis puede ser incrementada gradualmente en tratamientos subsecuentes hasta alcanzar la dosis máxima generalmente estudiada o indicada.

En general, Botox® no deberá ser inyectado con una frecuencia mayor a un tratamiento cada tres meses. Se deben seguir las indicaciones específicas con respecto a la dosis y a la administración. Si bien no hay datos disponibles derivados de estudios clínicos controlados acerca del tratamiento concurrente de múltiples indicaciones, en general, como consideración práctica al tratar a pacientes adultos (incluyendo el tratamiento para múltiples indicaciones), la dosis acumulativa máxima no deberá exceder 400 U en un intervalo de 3 meses. En el tratamiento de paciente pediátricos, la dosis acumulativa máxima en un intervalo de 3 meses, generalmente no deberá exceder 8 U/kg de peso corporal o 300 U, eligiendo el menor de los dos valores. Los resultados clínicos (incluyendo

los riesgos) para dosis más elevadas en los diferentes grupos de edad no han sido establecidos completamente.

El término “Unidad” (U) en el cual se basa la dosis es una medición específica de la actividad de la toxina que es propia de la formulación de toxina botulínica tipo A de Allergan. Por lo tanto, las U utilizadas para describir la actividad de Botox® son diferentes de las utilizadas para describir la actividad de otras preparaciones de toxina botulínica y las U representativas de la actividad de Botox®, no son intercambiables con las U de otros productos.

Las dosis para los pacientes mayores de 65 años son las mismas que para los adultos más jóvenes. La administración inicial deberá comenzar con la dosis más baja recomendada para la indicación específica.

La seguridad y eficacia de Botox® no ha sido establecida en niños menores de 2 años, para la indicación de espasticidad de las extremidades superiores e inferiores asociada con parálisis cerebral; en niños menores de 12 años para las indicaciones de blefaroespasma, espasmo hemifacial, distonía cervical, estrabismo o disfonía espasmódica ni en pacientes menores de 18 años para las indicaciones de hiperhidrosis, espasticidad de las extremidades superiores e inferiores (tobillo) asociada con accidente cerebrovascular, cefaleas en migraña crónica, vejiga hiperactiva, hiperactividad neurogénica del detrusor o arrugas en la parte superior del rostro.

En investigaciones clínicas, Botox® reconstituido ha sido inyectado utilizando una aguja estéril calibre 25 a 30, de longitud apropiada para el músculo esquelético y para las indicaciones dermatológicas. La localización del músculo objetivo mediante guía electromiográfica, estimulación del nervio o técnicas ecográficas pueden ser útil. La inyecciones intradetrusor son realizadas bajo visualización directa vía cistoscopio con una aguja apropiada.

Se recomienda que Botox® sea usado para un único uso y en una única sesión de tratamiento. Para instrucciones más específicas sobre la dilución, manejo y disposición de residuos del producto.

Blefaroespasma:

La dosis recomendada inicial es de 1.25 a 2.5 U (volumen de 0.05 mL a 0.1 mL en cada sitio) inyectadas en el orbicular medial y lateral del párpado superior y en el orbicular lateral del párpado inferior.

El evitar la inyección cerca del elevador palpebral superior puede reducir la incidencia de ptosis del párpado. El evitar la inyección en el párpado inferior medial (reduciendo así la difusión al oblicuo inferior) reduzca la incidencia de diplopía. Puede presentarse con frecuencia equimosis en los tejidos blandos de los párpados. Ello puede ser minimizado aplicando presión ligera al sitio de inyección inmediatamente después de la administración.

En general, el efecto inicial de las inyecciones es observado dentro de 3 días y el efecto pico es alcanzado una a dos semanas después del tratamiento. Cada tratamiento dura aproximadamente 3 meses, una vez transcurridos los cuales, el procedimiento puede ser repetido según sea necesario.

La dosis inicial no deberá exceder 25 U por ojo. En las sesiones de tratamiento sucesivas, la dosis puede ser incrementada al doble en comparación con la dosis administrada previamente, si se considera que la respuesta al tratamiento inicial fue insuficiente (definida como un efecto que dura menos de dos meses). Sin embargo en la mayoría de las situaciones, parece haber un aumento mínimo del beneficio al inyectar más de 5 U por sitio.

En general, la dosis acumulativa de Botox® para el tratamiento del blefaroespasma no deberá exceder 200 U en un periodo de 2 meses.

Espasmo Hemifacial:

Los pacientes con espasmo hemifacial o trastornos del nervio craneal VII deberán ser tratados como los pacientes con blefaroespasma unilateral, inyectándose otros músculos faciales afectados (corrugador, cigomático mayor, orbicular de la boca) según sea necesario.

En general, la dosis acumulativa de Botox® para el tratamiento de espasmo hemifacial no deberá exceder 200 U en un periodo de 2 meses.

Estrabismo:

Botox® debe ser inyectado, en los músculos extraoculares, siendo necesaria orientación electromiográfica. Para preparar el ojo para una inyección de Botox®, se recomienda la administración de varias gotas de un anestésico local y un descongestionante ocular varios minutos antes de la inyección.

Dosis iniciales: utilícnese las dosis más bajas para el tratamiento de desviaciones leves y dosis más elevadas para desviaciones más pronunciadas.

1. Para músculos verticales y para estrabismo horizontal de menos de 20 dioptrías de prisma: 1.25 a 2.5 U (0.05 a 0.10 mL) en cualquier músculo individual dado.
2. Para estrabismo horizontal de 20 a 50 dioptrías de prisma: 2.5 a 5 U (0.10 a 0.20 mL) en cualquier músculo individual dado.
3. Para parálisis del nervio craneal VI que persiste durante un mes o más: 1.25 a 2.5 U (0.05 a 0.10 mL) en el recto medial.

Las dosis iniciales de Botox® suelen inducir parálisis de los músculos inyectados uno a dos días después de la inyección. La intensidad de la parálisis se incrementa durante la primera semana. La parálisis dura 2 a 6 semanas y se resuelve gradualmente a lo largo de un periodo similar. Las correcciones excesivas de más de 6 meses de duración han sido raras.

Aproximadamente la mitad de los pacientes tratados necesitará dosis adicionales debido a una respuesta clínica inadecuada del músculo después de la dosis inicial o debido a factores mecánicos tales como restricciones o desviaciones altas, o a la falta de fusión motora binocular para estabilizar la alineación.

Se recomienda que los pacientes sean valorados 7-14 días después de cada inyección para evaluar el efecto de la dosis aplicada.

Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten parálisis completa del músculo objetivo deberán ser comparables a la dosis inicial. Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten parálisis incompleta del músculo objetivo pueden ser incrementadas hasta dos veces, en comparación con la dosis administrada previamente. No se deberán administrar nuevas inyecciones hasta que los efectos de la dosis anterior hayan desaparecido, como lo evidencia el retorno de la función del músculo inyectado y de los músculos adyacentes.

La dosis máxima recomendada en forma de una inyección única para cualquier músculo individual determinado es de 25 U. El volumen recomendado de inyección de Botox® para el tratamiento del estrabismo es de 0.05 mL a 0.15 mL por músculo.

Distonia Cervical:

El tratamiento de la distonía cervical puede incluir, aunque sin limitarse a, la inyección de Botox® en el esternocleidomastoideo, el elevador de la escápula, los escalenos, el esplenio de la cabeza, el semiespinal, el largo y/o el trapecio o trapecios. En caso de haber cualquier dificultad para aislar los músculos individuales, las inyecciones deberán ser realizadas por un médico experimentado empleando asistencia electromiográfica.

En un estudio clínico controlado, las dosis variaron entre 95 y 360 U (con una media aproximada de 240 U). Como es el caso con cualquier tratamiento con un fármaco, la dosis inicial en un paciente sin experiencia previa al tratamiento deberá comenzar con la dosis más baja recomendada. No se deberán administrar más de 50 U en un sitio individual determinado. Puede que el limitar la dosis total inyectada en los músculos esternocleidomastoideos a 100 U o menos reduzca la incidencia de disfagia. El número óptimo de sitios de inyección depende del tamaño del músculo.

Por lo general, la mejoría clínica suele tener lugar dentro de las primeras dos semanas después de la inyección. El beneficio clínico máximo suele presentarse antes de que transcurran seis semanas después de la inyección. No se recomienda que los intervalos de tratamiento sean menores a dos meses. La duración del efecto benéfico reportada en estudios clínicos ha mostrado una variación sustancial (de 2 a 32 semanas) y típicamente ha sido de 12 a 16 semanas, aproximadamente.

En general, la dosis acumulativa máxima para distonía cervical no deberá exceder 360 U en un intervalo de 3 meses.

Espasticidad focal en niños de \geq 2 años de edad:

Antes de la inyección de Botox® deberá realizarse identificación de los objetivos del tratamiento y de los músculos específicos responsables del patrón limitante de espasticidad. Es necesario un examen clínico para evaluar a los músculos en un patrón de espasticidad focal y es posible que el uso de electromiografía, ultrasonido muscular o estimulación eléctrica aumente la precisión de las inyecciones de Botox®.

En pacientes pediátricos, la máxima dosis acumulativa en un intervalo de 3 meses por lo general no debe exceder 8.0 U/kg de peso corporal o 300 U, eligiendo el menor de los dos valores.

En estudios clínicos para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades superiores, la dosis por músculo varió entre 0.5 y 2.0 U/kg de peso corporal en las extremidades superiores por sesión de tratamiento. La dosis total varió entre 3.0 y 8.0 U/kg de peso corporal y no excedió de 300 Unidades dividido entre los músculos seleccionados en cualquier sesión de tratamiento.

En estudios clínicos para el tratamiento de la deformidad en pie equino, la dosis por músculo varió de 2.0 a 4.0 Unidades/kg de peso corporal en las extremidades inferiores por sesión de tratamiento. La dosis total fue de 4.0 U/kg de peso corporal ó 200 Unidades (la que fuera menor) dividida entre uno o dos sitios en el músculo gastrocnemio medial y lateral de una o las dos piernas en cualquier sesión de tratamiento. Puede que, después de la inyección inicial en el músculo gastrocnemio, sea necesario considerar incluir al tibial anterior o al tibial posterior para una mejoría adicional de la posición del pie al golpear el talón y al permanecer de pie.

La siguiente tabla busca suministrar lineamientos de dosificación para la inyección de Botox® en el tratamiento de la espasticidad focal en niños de 2 años y mayores.

Músculos de extremidad superior	Dosis en unidades/kg/músculo	Número de inyecciones por músculo
Bíceps Braquial	0.5 - 2.0	2-4 sitios
Braquialis	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Braquiorradial	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Flexor ulnar del carpo	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Flexor radial del carpo	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Pronador redondo	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Pronador cuadrado	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Flexor profundo de los dedos	0.5 - 2.0	1 sitio
Flexor superficial de los dedos	0.5 - 2.0	1 sitio
Flexor largo del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio
Flexor corto del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio
Oponente del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio
Aductor del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio

Músculos de extremidad inferior	Dosis en unidades/kg/músculo	Número de inyecciones por músculo
Aductores de la cadera (aductor largo, aductor corto, aductor magno, isquiotibiales mediales)	4.0	2 sitios
Gastrocnemios Medial	2.0	1-2 sitios

Lateral	2.0	1-2 sitios
---------	-----	------------

Por lo general, la mejoría clínica se presenta dentro de las dos primeras semanas después de la inyección. Se deberán administrar nuevas dosis cuando el efecto clínico de una inyección previa haya disminuido, pero típicamente la frecuencia de inyección no deberá exceder un tratamiento cada tres meses. El grado de espasticidad muscular en el momento de la reinyección puede llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de Botox® y de los músculos a inyectar.

Espasticidad focal de las extremidades superiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

En estudios clínicos controlados y abiertos se utilizaron las siguientes dosis para los músculos individuales (dosis máxima total de 400 U por sesión de tratamiento):

Músculo	Dosis Total; Número de Sitios
Bíceps braquial	100 – 200 U; 1 a 4 sitios
Flexor profundo de los dedos	15 – 50 U; 1-2 sitios
Flexor superficial de los dedos	15 – 50 U; 1-2 sitios
Flexor radial del carpo	15 – 60 U; 1-2 sitios
Flexor ulnar del carpo	10 – 50 U; 1-2 sitios
Aductor del pulgar	20 U; 1-2 sitios
Flexor largo del pulgar	20 U; 1-2 sitios

En estudios clínicos controlados y abiertos y en estudios no controlados se administraron dosis que usualmente variaron entre 200 y 240 U en los músculos flexores y de la muñeca (las cuales fueron divididas entre los músculos seleccionados) en una sesión de tratamiento dada.

En estudios clínicos controlados, la mejoría del tono muscular se presentó dentro de las primeras dos semanas, observándose por lo general el efecto pico dentro de un periodo de 4 a 6 semanas. En un estudio de continuación abierto no controlado, la mayoría de los pacientes recibió una nueva inyección después de un intervalo de 12 a 16 semanas, cuando el efecto sobre el tono muscular había disminuido. Los pacientes en cuestión recibieron hasta cuatro inyecciones (con una dosis acumulativa máxima de 960 U) a lo largo de 54 semanas. Si el médico tratante lo considera apropiado, es posible administrar nuevas dosis cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido. Por lo general, las nuevas

inyecciones no deberán ser administradas antes de 12 semanas. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de Botox® y de los músculos a inyectar. Se deberá utilizar la dosis eficaz más baja.

Espasticidad Focal de las extremidades inferiores (tobillo) asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

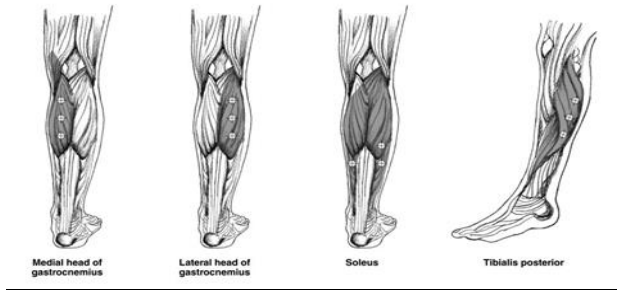
La dosis recomendada para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores que involucra el tobillo en adultos es de 300 U, distribuidas en 3 músculos.

Si el médico tratante lo considera apropiado, se puede repetir el tratamiento con Botox® cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido, pero no antes de que hayan transcurrido 12 semanas desde la administración de la inyección anterior.

Tabla: Dosificación de Botox® por músculo para espasticidad de las extremidades inferiores en adultos

Músculo	Dosis recomendada
	Dosificación total; Número de sitios
Gastrocnemio	
Cabeza medial	75 Unidades; 3 sitios
Cabeza lateral	75 Unidades; 3 sitios
Soleo	75 Unidades; 3 sitios
Tibial posterior	75 Unidades; 3 sitios

Figura: Sitios de inyección para espasticidad de las extremidades inferiores en adultos



Cabeza medial del gastroc nemio	Cabez a lateral del gastro cnemi o	Soleo	Tibial posteri or
--	---	--------------	----------------------------------

Disfonía Espasmódica:

A menos que la inyección sea realizada bajo visualización directa, se utiliza una aguja electromiográfica recubierta con Teflón y la inyección es realizada empleando orientación electromiográfica. Para la disfonía espasmódica aductora, la dosis inicial recomendada es de 1.0 a 2.5 U en un volumen de 0.1 mL inyectado en cada músculo tiroaritenideo. En los tratamientos subsecuentes, la dosis puede ser ajustada alterando la concentración de acuerdo a las características del paciente y de la respuesta a la terapia previa. Puede que en ocasiones un paciente necesite hasta 3 U por cuerda vocal. Sin embargo, con el paso de los años de tratamiento, muchos pacientes han reducido su dosis hasta una dosis tan baja como 0.2 U por músculo tiroaritenideo.

Para el tratamiento de la disfonía espasmódica abductora se suelen inyectar 2.0 a 5.0 U de Botox® unilateralmente en un músculo cricoaritenideo posterior a través de un abordaje transcricoideo, supracrικοideo o retrocricoideo lateral.

La inyección suele ser administrada con el paciente en posición supina y con una almohada pequeña colocada bajo los hombros para mejorar la exposición laríngea. Para la disfonía espasmódica aductora se identifican los puntos de referencia de la superficie laríngea, incluyendo el cartílago tiroides y cricoides, y en particular el pequeño hueco de la membrana cricotiroides. La identificación

precisa de los puntos de referencia es una parte crítica de este procedimiento y puede llegar a resultar difícil en los individuos con cuello grueso.

También para el tratamiento de la disfonía espasmódica aductora, la aguja de registro EMG es avanzada en la línea media a través de la membrana cricotiroidea, dirigiendo la aguja en dirección rostral y con un ángulo aproximado de 30° en dirección lateral hacia el músculo tiroaritenosoide designado. Para un procedimiento bilateral, la aguja es redirigida hacia el músculo contralateral correspondiente. Una vez dentro del músculo, la actividad electromiográfica de inserción es audible y la colocación puede ser confirmada pidiendo al paciente que articule una “e”. Una vez confirmada la colocación de la aguja se inyecta la dosis requerida de Botox® en un volumen de 0.1 mL (por lo general sin exceder 5 U).

En todos los casos de disfonía espasmódica abductora, se deberá realizar una endoscopia antes de cada tratamiento para evaluar la actividad dinámica de cada cuerda vocal y el tamaño de la vía aérea al nivel de la glotis. Típicamente se elige al músculo cricoaritenosoide posterior (PCA) del lado más activo para la terapia. Se deberá utilizar un abordaje retrocricoideo en el cual la aguja de inyección, la cual contiene entre 2 y 5 U de Botox® en un volumen de 0.1 mL, es dirigida hacia el PCA describiendo una curva al nivel del cartílago cricoides para posicionarla detrás de la laringe. La laringe puede ser rotada lateralmente en el lado apropiado para mejorar el acceso. Para confirmar la colocación de la aguja, el paciente inhala con fuerza para activar el PCA, lo cual produce un patrón de interferencia EMG característico. A continuación se efectúa la inyección de Botox®. Se recomienda realizar exclusivamente inyecciones unilaterales en cada sesión de tratamiento. La determinación del PCA que debe ser inyectado en una sesión de tratamiento dada es realizada a través de una revisión endoscópica previa. Las sesiones de tratamiento son llevadas a cabo exclusivamente cuando la cuerda no inyectada presenta suficiente movimiento para prevenir estridor en el caso de que la cuerda inyectada se vuelva inmóvil. Ocasionalmente, un paciente con disfonía espasmódica abductora presentará un aumento de la actividad del músculo cricotiroideo —la cual también puede ser evaluada por EMG— y posiblemente se beneficiará de inyecciones suplementarias en dicho músculo.

Por lo general, el efecto pico es observado dentro de los 7 días posteriores a una inyección.

Hiperhidrosis:

Hiperhidrosis axilar primaria: La dosis inicial recomendada es de 50 U de Botox® es inyectada intradérmicamente utilizando una aguja calibre 30 en alícuotas de 0.1 a 0.2 mL distribuidas uniformemente en múltiples sitios (10-15) con una separación aproximada de 1-2 cm entre sí dentro del área hiperhidrótica de cada axila. El área hiperhidrótica puede ser definida utilizando técnicas de tinción estándar, por ejemplo, la prueba de yodo-almidón de Minor. Botox® es reconstituido con solución salina al 0.9% libre de preservantes (100 U/4 mL). Cada dosis es inyectada a una profundidad aproximada de 2 mm y en un ángulo de 45 grados respecto a la superficie de la piel con el lado del bisel hacia arriba para minimizar la filtración y para asegurar que el líquido inyectado permanezca dentro de la dermis.

Por lo general, la mejoría clínica suele presentarse dentro de la primera semana posterior a la inyección. La duración media de la respuesta después de tratamientos repetidos (hasta 4 tratamientos en pacientes tratados con 50 U de Botox®) fue de 6-8 meses.

Es posible administrar una nueva inyección de Botox® cuando el efecto clínico de una inyección previa haya disminuido y el médico tratante lo considere necesario. Las inyecciones no deberán ser repetidas con una frecuencia que exceda un tratamiento cada dos meses.

Hiperactividad del Músculo Detrusor de la Vejiga:

Trastornos de la vejiga:

Los pacientes no deberán presentar infección en el tracto urinario antes del tratamiento. Deberán administrarse antibióticos profilácticos 1-3 días antes del tratamiento, en el día del tratamiento, y 1-3 días después del tratamiento.

Generalmente se recomienda que los pacientes discontinúen el tratamiento antiplaquetario al menos tres días antes del procedimiento de inyección. Los pacientes con terapia anti-coagulante deben ser controlados adecuadamente para disminuir el riesgo de sangrado.

Vejiga Hiperactiva:

Debe realizarse una instilación intravesical de anestésico local diluido con o sin sedación antes de la inyección, de conformidad con la práctica local. Si se realiza una instilación local de anestésico, la vejiga debe ser drenada e irrigada con

solución salina estéril antes de la inyección.

La dosis recomendada es 100 Unidades de Botox®. La dilución recomendada es 100 Unidades/10 mL con solución salina no preservada 0.9%. Elimine cualquier sobrante de solución salina.

El Botox® reconstituido (100 Unidades/10 mL) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un citoscopio flexible o rígido, evitando el trígono. La vejiga debe ser instilada con suficiente solución salina para lograr una adecuada visualización para las inyecciones, pero debe evitarse la sobredistensión.

La aguja de inyección deberá llenarse con aproximadamente 1 mL de BOTOX® reconstituido antes de iniciar las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para remover el aire atrapado.

La aguja deberá ser insertada aproximadamente 2 mm en el detrusor y se deberán realizar 20 inyecciones de 0.5 mL cada una (para un volumen total de 10 mL) con una separación aproximada de 1 cm entre sí (vea la figura). Para la inyección final, se deberá inyectar aproximadamente 1 mL de solución salina normal estéril para administrar la dosis completa. Después de la administración de las inyecciones, la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga no deberá ser drenada para que los pacientes puedan demostrar su capacidad de evacuar antes de abandonar la clínica. El paciente deberá ser observado durante 30 minutos como mínimo después de las inyecciones y hasta que haya ocurrido una evacuación espontánea.

La mejoría clínica puede presentarse dentro de un periodo de 2 semanas. Los pacientes deberán ser considerados para una nueva administración cuando el efecto clínico de las inyecciones previas haya disminuido (la duración media, en estudios clínicos de Fase 3, fue de 166 días [~24 semanas]), pero no antes de 3 meses después de la administración anterior, en la vejiga.

Hiperactividad Neurogénica del Detrusor:

Es posible utilizar una instilación intravesical de un anestésico local diluido con o sin sedación, o anestesia general antes de la inyección de conformidad con la práctica local. Si se lleva a cabo una instilación de un anestésico local, la vejiga deberá ser drenada e irrigada con solución salina estéril antes de la inyección.

La dosis recomendada es de 200 U de Botox®.

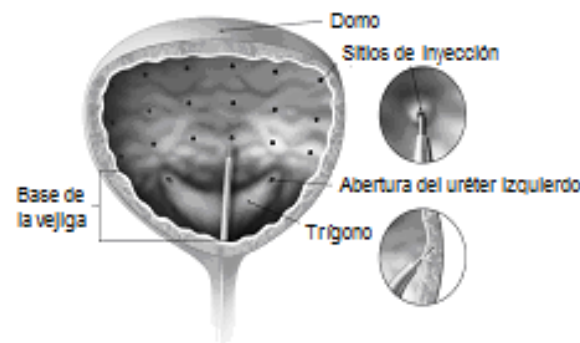
Reconstituya un vial de 200 U de Botox® con 6 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes y mezcle suavemente el contenido del vial. Extraiga 2 mL del vial

a cada una de tres jeringas de 10 mL. Complete la reconstitución añadiendo 8 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes a cada una de las jeringas de 10 mL y mezcle con cuidado. Siguiendo el procedimiento anterior se obtendrán tres jeringas de 10 mL que contendrán 10 mL (~67 U) cada una, para un total de 200 U de Botox® reconstituido. Utilice el producto inmediatamente después de su reconstitución en la jeringa. Deseche toda solución salina no utilizada.

Botox® reconstituido (200 U/30 mL) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un cistoscopio flexible o rígido evitando el trigono. La vejiga deberá ser instilada con suficiente solución salina para obtener una visualización adecuada para las inyecciones, pero se deberá evitar una distensión excesiva.

La aguja de inyección deberá ser llenada con aproximadamente 1 mL, antes del inicio de las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para eliminar todo aire presente. La aguja deberá ser insertada aproximadamente 2 mm en el detrusor y se deberán realizar 30 inyecciones de 1 mL cada una (para un volumen total de 30 mL) con una separación aproximada de 1 cm entre sí. Para la inyección final, se deberá inyectar aproximadamente 1 mL de solución salina normal estéril para administrar la dosis completa. Después de la administración de las inyecciones, la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga deberá ser drenada. El paciente deberá ser observado durante 30 minutos como mínimo después de las inyecciones.

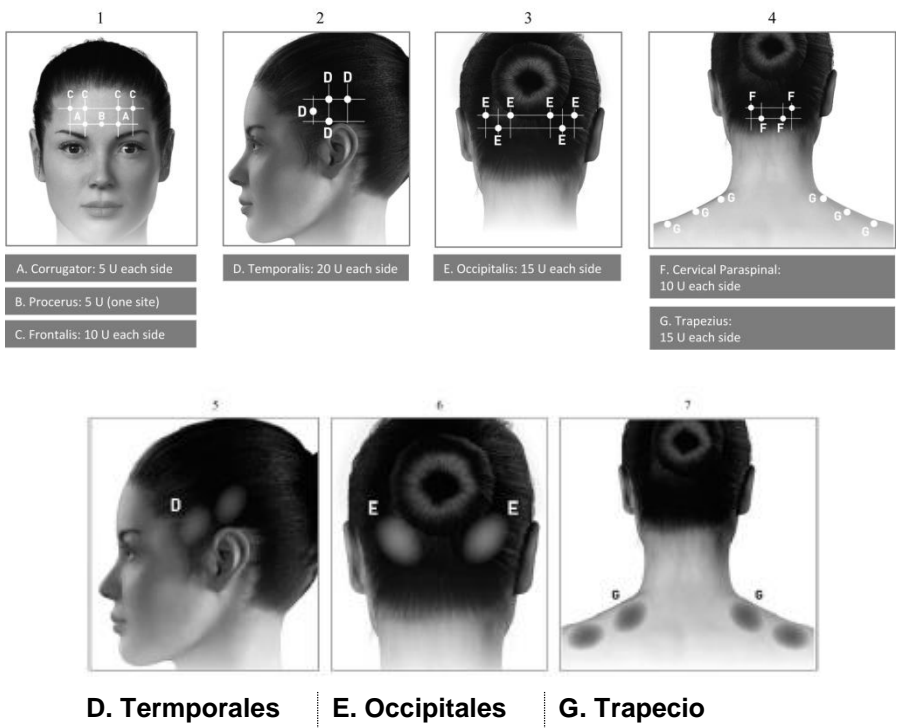
La mejoría clínica puede presentarse dentro de un periodo de 2 semanas. Los pacientes deberán ser considerados para una nueva administración cuando el efecto clínico de las inyecciones previas haya disminuido (la duración media, en estudios clínicos de Fase 3, fue de 256-295 días ó 36-42 semanas para Botox® 200 U), pero no antes de 3 meses después de la administración anterior, en la vejiga.



Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica

La dilución recomendada es de 100 unidades/2 mL, con una concentración final de 5 unidades por 0.1 mL. La dosis recomendada para tratar la migraña crónica es de 155 a 195 unidades administradas intramuscularmente (IM) utilizando una aguja calibre 30 estéril de 0.5 pulgadas en inyecciones de 0.1 mL (5 unidades) por sitio. Las inyecciones deberán ser divididas entre 7 áreas específicas de los músculos de la cabeza/cuello según se especifica en la siguiente tabla. Puede ser necesario utilizar una aguja de 1 pulgada en la región del cuello en el caso de los pacientes con músculos del cuello gruesos. Con excepción del músculo procerus, el cual deberá ser inyectado en un sitio (línea media), todos los músculos deberán ser inyectados bilateralmente utilizando la dosis mínima por músculo señalada en la siguiente tabla, ubicándose la mitad del número de sitios de inyección en el lado derecho y la otra mitad en el lado izquierdo de la cabeza y el cuello. Se recomienda repetir el tratamiento cada 12 semanas. De haber una ubicación (o ubicaciones) del dolor predominante(s), es posible administrar inyecciones adicionales en uno o ambos lados en un máximo de 3 grupos de músculos específicos (occipital, temporal y trapecio) hasta alcanzar la dosis máxima por músculo indicada en la siguiente tabla.

Sitios recomendados de inyección para la migraña crónica:



5 U /sitio (≤2 sitios adicionales)	5 U /sitio (≤2 sitios adicionales)	4 U /sitio (≤2 sitios adicionales)
------------------------------------	------------------------------------	------------------------------------

Dosis de Botox® por Músculo para la Migraña Crónica

Área de la Cabeza/Cuello	Dosis Recomendada Número Total de Unidades (número de sitios de inyección IM ^a)
Corrugador ^b	10 unidades (2 sitios)
Prócer	5 unidades (1 sitio)
Frontal ^b	20 unidades (4 sitios)
Temporal ^b	40 unidades (8 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)
Occipital ^b	30 unidades (6 sitios); máximo: 40 unidades (hasta 8 sitios)
Grupo de músculos paraespinales cervicales ^b	20 unidades (4 sitios)
Trapezio ^b	30 unidades (6 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)
Rango de Dosis Total:	155 unidades a 195 unidades

^a Cada sitio de inyección IM = 0.1 mL = 5 unidades de Botox®

^b Dosis distribuida bilateralmente en el caso de la dosis mínima

Líneas Faciales Hiperfuncionales:

Líneas glabellares: Botox® reconstituido (50 U/1.25 mL ó 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Se administra un volumen de 0.1 mL (4 U) en cada uno de los cinco sitios de inyección: dos inyecciones en cada músculo corrugador y una inyección en el músculo procerus para una dosis total de 20 U.

A fin de reducir la incidencia de ptosis, evítense las inyecciones cerca del músculo elevador palpebral superior, particularmente en los pacientes con complejos depresores del entrecejo de mayor tamaño. Las inyecciones en la parte medial del corrugador y en la parte central de la ceja deberán ser aplicadas al menos 1 cm por encima del reborde óseo supraorbitario.

La mejoría de las líneas verticales entre las cejas (líneas glabellares) suele comenzar dentro de un periodo de 1 a 2 días, incrementándose en intensidad

durante la primera semana posterior al tratamiento. La duración del efecto es de aproximadamente 3-4 meses en la mayoría de los pacientes. En algunos pacientes se ha reportado una duración del efecto de hasta 6 meses. La frecuencia de tratamiento no deberá exceder un tratamiento cada tres meses.

Líneas en la frente: Botox® reconstituido (50 U/1.25 mL ó 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se inyectan 2-6 U intramuscularmente en cada uno de los 4 sitios de inyección en el músculo frontal (cada 1-2 cm a lo largo de cualquiera de los lados de un pliegue profundo de la piel de la frente, 2-3 cm por encima de la ceja) para una dosis total de hasta 24 U.

Líneas Laterales del canto (patas de gallo): Botox® reconstituido (50 U/1.25 mL ó 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se deben inyectar 2-6 U bilateralmente en cada uno de los sitios de inyección (1-3 sitios) a una profundidad de 2-3 mm lateralmente con respecto al reborde orbitario lateral, donde se observa la mayoría de las líneas de una sonrisa forzada. Las inyecciones deben ser aplicadas al menos 1 cm fuera de la órbita ósea y no deben ser aplicadas en la parte medial de la línea vertical que atraviesa al canto lateral, ni tampoco cerca del margen inferior del cigoma.

Todas las indicaciones

En ausencia del efecto deseado después de la primera sesión de tratamiento (es decir, ausencia de mejoría clínica significativa con respecto a la línea basal antes de que transcurra un mes después de la inyección), se deberán tener en consideración las siguientes acciones:

- Verificación clínica del efecto de la toxina sobre el músculo (o músculos) inyectado(s), lo cual puede incluir un examen electromiográfico por parte de un especialista experimentado en electromiografía.
- Análisis de las potenciales causas de la falta de efecto, por ejemplo, selección inapropiada de los músculos a inyectar, dosis insuficiente, técnica de inyección deficiente, contractura fija, debilidad relativa de los músculos antagonistas y/o formación de anticuerpos neutralizantes contra la toxina;
- Reevaluación de la idoneidad del tratamiento con toxina botulínica tipo A.

Para la segunda sesión de tratamiento, en ausencia de efectos no deseados después de la primera sesión de tratamiento, el médico deberá tener en consideración lo siguiente:

- Ajuste de la dosis tomando en cuenta el análisis de la falla del tratamiento previo;
- Uso de orientación EMG según sea apropiado;
- Mantenimiento de un intervalo de tres meses entre las dos sesiones de tratamiento.

En caso de falla en el tratamiento o una disminución del efecto después de un nuevo tratamiento, tomando en cuenta los ajustes de la dosis y los objetivos de las inyecciones, se deberán tener en consideración métodos de tratamiento alternativos.

Grupo etario:

Uso pediátrico:

Ha habido reportes espontáneos raros de muerte, en ocasiones asociada con neumonía por aspiración, en niños con parálisis cerebral severa después del tratamiento con toxina botulínica. No se ha establecido una asociación causal con Botox® en estos casos. Ha habido reportes posteriores a la comercialización sumamente raros de posibles efectos distantes del sitio de inyección en pacientes pediátricos con comorbilidades, predominantemente con parálisis cerebral, que han recibido >8 U/kg. Se deberá tener precaución extrema al tratar a pacientes pediátricos con debilidad neurológica significativa, disfagia o historial reciente de neumonía por aspiración o enfermedad pulmonar.

La seguridad y la eficacia de Botox® no han sido establecidas en niños menores de 2 años para la indicación de parálisis cerebral, en niños menores de 12 años para las indicaciones de blefarospasmo, espasmo hemifacial, estrabismo, disfonía espasmódica o distonía cervical idiopática, ni en pacientes menores de 18 años para las indicaciones de hiperhidrosis, espasticidad de las extremidades superiores e inferiores (tobillo) asociada con accidente cerebrovascular, cefaleas en migraña crónica, vejiga hiperactiva, hiperactividad neurogénica del detrusor o arrugas faciales del tercio superior.

Uso Geriatrico:

Los estudios adecuados como dosificación para pacientes geriátricos aún no se han llevado a cabo. La selección de la dosis debe ser la misma; sin embargo, se recomienda utilizar la dosis efectiva más baja posible.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 11.3.14.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión: B50200CDS17JUL2014, para el producto de la referencia

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

3.1.3.7 ALBURAAS 20 %

Expediente : 19963037
 Radicado : 2015171512
 Fecha : 17/12/2015
 Interesado : Laboratorios Delta S.A.
 Fabricante : Shanghal RAAS

Composición: Cada vial de 100 ml contiene 2 g de albumina humana

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Shock hipovolemico. Sustitución en hipoproteinemia particularmente en hipoalbumina. Pérdidas abundantes de plasma o sangre, quemaduras graves.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la albumina o a cualquiera de los componentes del medicamento. Hipervolemia, insuficiencia renal, insuficiencia cardiaca .adminístrese con precaución a pacientes con hipertensión, infección pulmonar severa, anemia crónicas y pacientes deshidratados. .advertencias: se debe manipular asépticamente y después de 4 horas de haberse puncionado para su administración no debe utilizarse. Desechar cualquier remanente que quede en el frasco. En perfusiones debe hacerse

lentamente, a una velocidad no mayor de 3 ml por minuto (aproximadamente 50 gotas por minuto).

Precauciones y advertencias: El producto no debe ser usado si la solución esta turbia o contiene algún sedimento o material extraño, o si el vial presenta alguna fractura o la tapa esta desprendida.

El vial debe ser usado para una sola infusión y no debe ser usado para infusiones en otros pacientes.

Si el paciente presenta alguna reacción durante la administración, este debe ser suspendida inmediatamente.

No debe congelarse durante su almacenamiento y transporte.

Reacciones adversas: Las reacciones adversas son raras, en ellas se encuentra: fiebre, escalofrío, enrojecimiento, urticaria, náusea, vómito. La infusión muy rápida puede causar sobrecarga circulatoria y edema pulmonar. Pueden ocurrir reacciones alérgicas.

Interacciones: N/A

Vía de administración: IV – Intravenosa.

Dosificación y grupo etario: La dosis deber ser descrita por el médico tratante. Generalmente en casos de shock debido a severas quemaduras o pérdida de sangre, pueden ser infundidos de 5 a 20 gr del producto y la infusión debe repetirse en 4 a 6 horas. En el tratamiento de la deficiencia crónica de albumina, como en síndrome nefrótico o cirrosis de hígado, diariamente se deben infundir 5 a 10 gramos del producto hasta que el edema disminuya los niveles de albumina sean normales.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

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

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

3.1.3.8 CIMZIA®

Expediente : 20014965
 Radicado : 2015168993
 Fecha : 16/12/2015
 Interesado : Laboratorios Biopas S.A

Composición: Cada vial de 1 mL contiene 200 mg de certolizumab pegol

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Artritis reumatoide

Cimzia está indicado para el tratamiento coadyuvante de adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa.

Espondilo-artritis axial

Cimzia está indicado para el tratamiento coadyuvante de pacientes adultos con espondilo-artritis axial activa, incluyendo aquellos pacientes con espondilitis anquilosante y pacientes con espondilo-artritis axial no-radiográfica

Artritis Psoriásica

Cimzia está indicado en combinación con metotrexate para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa cuando el tratamiento con FAMES (Farmacos activos modificadores de enfermedad) ha sido inadecuado. Puede administrarse en monoterapia cuando no resulte apropiado el tratamiento con metotrexato.

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

Tuberculosis activa u otras infecciones severas tales como sepsis, abscesos e infecciones por oportunistas. Embarazo y Lactancia

Insuficiencia cardiaca moderada a severa (clases III/IV según la clasificación de la NHYA).

Precauciones y advertencias:

Infecciones Serias

Con el uso de bloqueadores del TNF se han reportado infecciones oportunistas debidas a patógenos bacterianos, micobacterianos, fúngicos invasivos, virales, parásitos u otros

patógenos oportunistas, los cuales incluyen aspergilosis, blastomicosis, candidiasis, coccidioidomicosis, histoplasmosis, legionelosis, listeriosis, neumocistosis y tuberculosis. Con frecuencia, los pacientes han presentado la enfermedad diseminada en lugar de enfermedad localizada.

Los pacientes tratados con bloqueadores de TNF están en mayor riesgo de desarrollar infecciones graves que pueden afectar múltiples órganos produciendo así una hospitalización o incluso la muerte.

No inicie el tratamiento con Cimzia en los pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas. Se debe monitorear al paciente observando si existen signos y síntomas de infección durante o después del tratamiento con Cimzia. Los pacientes que desarrollan una nueva infección durante o después del tratamiento con Cimzia, deben ser monitoreados estrechamente. Suspender la administración de Cimzia si un paciente desarrolla una infección grave. Tenga precaución cuando considere el uso de Cimzia en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes, terapia concomitante de inmunosupresores o condiciones subyacentes que puedan predisponerlos a infecciones, o en pacientes que hayan vivido y/o viajado a regiones donde son endémicas la tuberculosis y las micosis (histoplasmosis entre otras). Los beneficios y riesgos del tratamiento con Cimzia deben considerarse cuidadosamente antes de iniciar la terapia con Cimzia. Pacientes mayores de 65 años de edad y los pacientes que toman inmunosupresores concomitantes pueden estar en mayor riesgo de infección.

La terapia empírica anti fúngica debe ser considerada en pacientes con riesgo de infecciones fúngicas invasivas que desarrollan una enfermedad sistémica grave.

Los pacientes con artritis reumatoide podrían no manifestar los síntomas típicos relacionados con la infección. Por lo tanto, la detección temprana de cualquier infección, incluyendo el reconocimiento de presentaciones atípicas de infecciones serias, es crítica para minimizar los retrasos en el diagnóstico e inicio del tratamiento.

Tuberculosis

Como se ha observado con otros antagonistas del TNF, se han reportado casos de reactivación o nuevas infecciones de tuberculosis (incluyendo las formas pulmonar, extrapulmonar y diseminada), en pacientes que recibieron Cimzia, incluyendo muertes.

Antes de iniciar la terapia con Cimzia, y periódicamente durante el tratamiento todos los pacientes deben ser evaluados para la tuberculosis activa y prueba de la infección latente.

Si se diagnostica tuberculosis activa, no debe iniciarse la terapia con Cimzia.

Si se diagnostica una infección latente, iniciar el tratamiento apropiado de acuerdo con las recomendaciones locales.

Inicie el tratamiento de infecciones latentes de tuberculosis antes de iniciar la terapia con Cimzia. Cuando se realice la prueba cutánea de la tuberculina para la evaluación de infección de tuberculosis latente, debe considerarse positiva una induración de 5 mm o mayor, aún si hubo una vacuna BCG (Bacilo de Calmette y Guerin) previa.

Considerar la posibilidad de una tuberculosis latente no detectada, especialmente en pacientes que han inmigrado de o han viajado a países con una alta prevalencia de tuberculosis o tuvieron contacto cercano con personas con tuberculosis activa. A todos los pacientes tratados con Cimzia se les debe realizar una historia clínica minuciosa antes de iniciar la terapia.

Antes de iniciar el tratamiento con Cimzia considerar la profilaxis antituberculosis en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa, en quienes no puede confirmarse que hayan recibido un curso de tratamiento adecuado. También debe considerarse la profilaxis antituberculosis antes de iniciar el tratamiento con Cimzia en pacientes que tienen varios factores de riesgo o factores altamente significativos para la infección de tuberculosis, y tienen una prueba negativa para tuberculosis latente. La decisión de iniciar la profilaxis antituberculosis en estos pacientes, sólo debe tomarse después de tener en cuenta tanto el riesgo de una infección de tuberculosis latente como los riesgos de profilaxis antituberculosis. Si es necesario, consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis.

A pesar del tratamiento profiláctico previo o concomitante para la tuberculosis, han ocurrido casos de tuberculosis activa en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluyendo Cimzia. Algunos pacientes que han recibido un tratamiento exitoso para tuberculosis activa han vuelto a desarrollar la tuberculosis mientras que están siendo tratados con antagonistas del TNF, incluyendo Cimzia.

Se debe monitorear a los pacientes que reciben Cimzia si existen signos y síntomas de tuberculosis activa, particularmente debido a que las pruebas para infección de tuberculosis latente pueden dar resultados falsos negativos. Indicar a los pacientes que consulten al médico si los signos/síntomas (tos persistente, debilidad, pérdida de peso, fiebre baja) sugestivos de una infección de tuberculosis. Si se diagnostica tuberculosis activa, se debe detener la terapia con Cimzia e iniciar la terapia antituberculosis adecuada, de acuerdo con las recomendaciones locales.

Reactivación del Virus de la Hepatitis B (VHB)

Ha ocurrido reactivación de la hepatitis B en pacientes que reciben un antagonista del TNF, incluyendo Cimzia, y son portadores crónicos de este virus (esto es, positivo al antígeno de superficie). En algunos casos, la reactivación del VHB que ocurre en forma conjunta con la terapia antagonista del TNF, ha sido fatal. La mayoría de los reportes han ocurrido en pacientes que reciben concomitantemente otros medicamentos que suprimen el sistema inmunológico, que también puede contribuir a la reactivación del VHB.

Se deben realizar pruebas de infección por HBV antes de iniciar el tratamiento con Cimzia. Para los pacientes con un resultado positivo de la prueba para la infección por VHB, se recomienda la consulta con un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B. No se dispone de información adecuada sobre la seguridad y eficacia del tratamiento en pacientes que son portadores del VHB que reciben terapia antiviral en forma conjunta con la terapia antagonista del TNF, para prevenir la reactivación del VHB. Los pacientes que son portadores del VHB y requieren de tratamiento con Cimzia, deben ser monitoreados estrechamente observando signos clínicos y de laboratorio de infección activa por VHB, a lo largo de la terapia y después de varios meses de terminar la misma.

En los pacientes que desarrollen una reactivación del VHB, se debe suspender la terapia con Cimzia e iniciar la terapia antiviral efectiva con el tratamiento de soporte apropiado. La seguridad de reiniciar la terapia antagonista del TNF después de controlar la reactivación del VHB, es desconocida. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se considere reiniciar la terapia con Cimzia en estos casos y se debe monitorear estrechamente al paciente.

Neoplasias

No se conoce el papel potencial de los antagonistas del TNF en el desarrollo de neoplasias. En los estudios clínicos con Cimzia y otros antagonistas del TNF, se han reportado más casos de linfoma y otras neoplasias entre pacientes que recibieron antagonistas del TNF, en comparación a los pacientes del grupo control que recibieron placebo. El tamaño del grupo de control y la duración limitada de las fases controladas de los estudios, impiden obtener conclusiones determinantes.

No se han realizado estudios que incluyan a pacientes con antecedentes de neoplasias o que se continúe el tratamiento en pacientes que desarrollan neoplasia mientras reciben Cimzia. Por tal motivo se debe tener particular precaución al considerar el tratamiento con Cimzia en estos pacientes.

Los pacientes con Artritis reumatoide, en particular aquellos con enfermedad altamente activa, tienen un riesgo mayor de desarrollar linfoma.

Se han reportado casos de leucemia aguda y crónica en asociación con el uso de un antagonista TNF en artritis reumatoide y otras indicaciones. Aún en ausencia de terapia antagonista de TNF, los pacientes con artritis reumatoide pueden estar en mayor riesgo (aproximadamente 2 veces) en comparación a la población general para el desarrollo de leucemia.

Con los conocimientos actuales, no puede excluirse un posible riesgo de desarrollar linfoma u otras neoplasias en pacientes tratados con antagonistas del TNF.

Se han reportado neoplasias, algunas fatales, entre los niños, adolescentes y adultos jóvenes quienes recibieron el tratamiento con antagonistas del TNF (inicio de la terapia < 18 años de edad), de los cuales Cimzia es un miembro. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas, incluyendo el linfoma de Hodgkin y el linfoma no Hodgkin. Los otros casos representaron una gran variedad de diferentes neoplasias e incluyeron neoplasias raras generalmente asociadas con inmunosupresión y neoplasias que generalmente no se observan en niños y adolescentes. Las neoplasias se presentaron después de un promedio de 30 meses de terapia (rango de 1 a 84 meses). La mayoría de los pacientes estaban recibiendo concomitantemente agentes inmunosupresores. Estos casos fueron reportados en el periodo de post-comercialización y se derivan de una gran variedad de fuentes, incluyendo registros y reportes espontáneos post-marketing. Cimzia no está indicado para utilizarse en pacientes pediátricos.

En pacientes tratados con antagonistas del TNF se han reportado casos post-comercialización de linfoma hepatoesplénico de las células T (HSTCL, por sus siglas en inglés), un tipo raro de linfoma de las células T que tiene un curso de la enfermedad muy agresivo y usualmente es fatal. La mayoría de los casos de antagonistas del TNF reportados ocurrieron en adolescentes y adultos masculinos jóvenes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa. Casi la totalidad de dichos pacientes habían recibido tratamiento con los inmunosupresores azatioprina y/o 6-mercaptopurina de forma concomitante con un antagonista del TNF en el momento o previo al diagnóstico.

Cánceres de piel

Se ha reportado melanoma y carcinoma de las células de Merckel en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluyendo Cimzia. Se recomiendan exámenes periódicos en piel para todos los pacientes, en particular para aquellos con factores de riesgo a cáncer en piel.

En un estudio clínico exploratorio que evaluó el uso de otro antagonista del TNF en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) de moderada a grave,

se reportaron más neoplasias, principalmente en pulmones o cabeza y cuello, en los pacientes con tratamiento activo en comparación con los pacientes del grupo control. Todos los pacientes tuvieron un historial de tabaquismo. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se utilice cualquier antagonista del TNF en pacientes con EPOC, así como en pacientes con incremento en el riesgo de neoplasias debido a tabaquismo en exceso.

Insuficiencia Cardíaca Congestiva

Se han reportado casos de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) así como el inicio de nuevos casos de ICC con los antagonistas del TNF, incluyendo Cimzia. Cimzia no ha sido estudiado formalmente en pacientes con ICC; sin embargo, en los estudios clínicos realizados en pacientes con ICC tratados con otros antagonistas del TNF, se observó empeoramiento de la ICC e incremento en la mortalidad debido a ICC. Se debe tener precaución cuando se utilice Cimzia en pacientes que tienen insuficiencia cardíaca y vigilarlos cuidadosamente.

Reacciones de Hipersensibilidad

En raras ocasiones se han reportado los siguientes síntomas que pudieron ser compatibles con reacciones de hipersensibilidad, después de la administración de Cimzia a los pacientes: angioedema, disnea, hipotensión, exantema, enfermedad del suero y urticaria. Algunas de estas reacciones ocurren después de la primera administración de Cimzia. Si se presentan estas reacciones, se debe suspender la administración de Cimzia e iniciar la terapia apropiada. No existe información sobre los riesgos del uso de Cimzia en pacientes que han experimentado una severa reacción de hipersensibilidad a la terapia con otros antagonistas del TNF; en estos pacientes se debe tener precaución.

Reacciones Neurológicas

El uso de antagonistas del TNF se ha asociado en raras ocasiones con el inicio o exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante, incluyendo esclerosis múltiple. Se debe tener precaución al considerar el uso de Cimzia en pacientes con trastornos desmielinizantes preexistentes o afecciones de reciente inicio del sistema nervioso central. Se han reportado casos extraños de trastornos neurológicos, incluyendo trastornos convulsivos, neuritis de los nervios craneales, neuropatía periférica y mielitis transversa en pacientes tratados con Cimzia; la relación causal con Cimzia permanece poco clara.

Reacciones Hematológicas

En raras ocasiones se han reportado casos de pancitopenia, incluyendo anemia aplásica, con los antagonistas del TNF. De forma poco frecuente, se han reportado

reacciones adversas del sistema hematológico, incluyendo citopenia clínicamente significativa (leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia) con Cimzia. La relación causal de estos eventos con Cimzia permanece poco clara.

Aunque no se ha identificado un grupo con alto riesgo, se debe tener precaución en los pacientes que son tratados con Cimzia y que padecen o tienen antecedentes de anomalías hematológicas significativas. Se debe aconsejar a los pacientes que busquen inmediatamente atención médica si desarrollan signos y síntomas que sugieran discrasias sanguíneas o infección (por ej. fiebre persistente, hematomas, hemorragias, palidez) durante el tratamiento con Cimzia. En pacientes que presenten anomalías hematológicas confirmadas significativas, se debe considerar la suspensión del tratamiento con Cimzia.

Uso con Fármacos Biológicos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad (FARMEs Biológicos)

En estudios clínicos se observaron infecciones severas con el uso concomitante de anakinra (un antagonista de interleucina-1) y otro antagonista del TNF, etanercept, sin un beneficio adicional en comparación con el etanercept sólo. También se observó un riesgo mayor de infección con el uso combinado de los antagonistas del TNF, abatacept y rituximab. Debido a la naturaleza de los eventos adversos observados con esta terapia de combinación, se pueden producir toxicidades similares con el uso de Cimzia en estas combinaciones. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Cimzia en combinación con otros FARMEs biológicos.

Autoinmunidad

El tratamiento con Cimzia puede resultar en la formación de autoanticuerpos y en forma poco común, el desarrollo de un síndrome tipo lupus. También se han reportado casos raros de sarcoidosis. Si un paciente desarrolla síntomas sugerentes al síndrome tipo lupus o sarcoidosis después de iniciar el tratamiento con Cimzia, se debe suspender el tratamiento.

Inmunizaciones

Los pacientes en tratamiento con Cimzia pueden recibir vacunas, con excepción de vacunas vivas o vivas atenuadas. No existe información disponible sobre la respuesta a las vacunas o la transmisión secundaria de infección por medio de vacunas vivas en pacientes que reciben Cimzia. No administre vacunas vivas o vacunas atenuadas concomitantemente con Cimzia.

En un estudio clínico controlado con placebo en pacientes con artritis reumatoide, no se detectó diferencia en la respuesta de anticuerpos entre los grupos de tratamiento con

Cimzia y con placebo al aplicar la vacuna neumococcica polisacárida y la vacuna de la influenza de forma simultánea con Cimzia. Proporciones similares de pacientes desarrollaron niveles protectores de anticuerpos entre los grupos en tratamiento con Cimzia y con el placebo; sin embargo, los pacientes que recibieron Cimzia y metotrexato concomitante, tuvieron una respuesta humoral menor en comparación con los pacientes que recibieron Cimzia sólo. Se desconoce la significancia clínica de esto. Cimzia no suprime la respuesta inmune humoral a la vacuna de polisacáridos de neumococo o a la vacuna de la influenza.

Inmunosupresión

Debido a que el Factor de Necrosis Tumoral α (TNF α) interviene en el proceso de inflamación y modula las respuestas celulares inmunes, existe la posibilidad de que los antagonistas del TNF, incluyendo Cimzia, puedan afectar las defensas del huésped en contra de infecciones y neoplasias. El impacto del tratamiento con Cimzia en el desarrollo y curso de las neoplasias, así como de infecciones activas y/o crónicas, no está claramente entendido.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

Reacciones adversas:

La mayoría de las reacciones adversas serias observadas en los estudios clínicos con CIMZIA fueron infecciones serias, patologías malignas e insuficiencia cardiaca.

En los estudios controlados pre-comercialización de todas las poblaciones de pacientes combinadas, las reacciones adversas más comunes (> 8%) fueron infecciones de las vías respiratorias superiores (18%), rash cutáneo (9%) e infecciones de las vías urinarias (8%).

Artritis reumatoide

Cimzia se estudió en 4.049 pacientes con artritis reumatoide en estudios controlados y de diseño abierto durante 92 meses. Los datos de la tabla 1 están basados principalmente en ensayos controlados con placebo que abarcan 2.965 pacientes tratados con Cimzia y 1.137 pacientes tratados con placebo durante el periodo controlado.

En los estudios controlados con placebo, los pacientes que recibieron Cimzia tuvieron una exposición con una duración aproximadamente 4 veces mayor en comparación con el grupo placebo. Esta diferencia en la exposición probablemente se debe a que los

pacientes que recibieron placebo, se retiraron más tempranamente. Además, los estudios RA-I y RA-II tuvieron un retiro forzoso de los pacientes que no respondieron al tratamiento en la Semana 16, de los cuales la mayoría recibía placebo.

Durante los ensayos clínicos controlados, la proporción de pacientes con eventos adversos serios fue de 8.8 % con Cimzia y de 5.4 % con placebo.

Las reacciones adversas más comunes reportadas en los estudios clínicos controlados, consistieron en Infecciones e Infestaciones de acuerdo a la clasificación de órganos y sistemas, reportadas en el 14.4% de los pacientes en tratamiento con Cimzia y en 8.0 % de los pacientes tratados con placebo, los Trastornos Generales y las afecciones en el Sitio de Administración reportados en el 8.8 % de los pacientes que recibieron Cimzia y el 7.4 % de los pacientes tratados con placebo, y Trastornos de la Piel y tejido subcutáneo, reportados en el 7.0% de los pacientes con Cimzia y 2.4% de los pacientes con placebo.

La proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a reacciones adversas en los estudios clínicos controlados, fue del 2.8 % de los pacientes tratados con Cimzia y el 1.0 % de los pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la suspensión de Cimzia fueron tuberculosis (0.3 %), pirexia, urticaria, neumonía y exantema (0.2 %).

Espondiloartritis axial

Se estudió Cimzia en 325 pacientes con espondiloartritis axial en un estudio controlado por placebo. El perfil de seguridad para los pacientes con espondiloartritis axial tratados con Cimzia fue consistente con el perfil de seguridad en la artritis reumatoide y con la experiencia previa con Cimzia.

Artritis psoriásica

Se estudió Cimzia en 409 pacientes con artritis psoriásica en un estudio controlado por placebo. El perfil de seguridad para los pacientes de artritis psoriásica tratados con Cimzia fue consistente con el perfil de seguridad en la artritis reumatoide y con la experiencia previa con Cimzia.

Listado de las Reacciones Adversas Reportadas (ADR's)

La Tabla 1 enumera las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos de artritis reumatoide y los casos post-comercialización.

Dentro de la clasificación de órganos y sistemas, las reacciones adversas en las que al menos una causalidad “posible” relacionada con certolizumab pegol, se listan de acuerdo a la frecuencia (número de pacientes que se espera experimenten la

reacción), utilizando las siguientes categorías: (muy común $\geq 1/10$; común $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco común $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; raro $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$; muy raro $< 1/10.000$), no conocido (no puede estimarse con los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos indeseables están presentados en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1: Reacciones Adversas en los Estudios Clínicos y de experiencia post-comercialización:

Clasificación de Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacciones Adversas
Infecciones e infestaciones	Común	infecciones bacterianas (incluyendo abscesos), infecciones virales (incluyendo herpes zoster, virus del papiloma, influenza)
	Poco Común	sepsis (incluyendo alteración de múltiples órganos, shock séptico), tuberculosis (pulmonar, extrapulmonar y diseminada) infecciones fúngicas (incluye oportunistas)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	Poco Común	neoplasias del sistema sanguíneo y linfático (incluyendo linfoma y leucemia), tumor de órgano sólido, cáncer de piel no melanoma, lesiones precancerosas (incluyendo leucoplaquia oral, nevus melanocítico) tumor benigno y quistes (incluyendo papiloma cutáneo)
	Raro	tumores gastrointestinales, melanoma
	No conocida	Carcinoma de células de Merkel*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Común	trastornos eosinofílicos, leucopenia (incluyendo neutropenia, linfopenia)
	Poco Común	anemia, linfadenopatía, trombocitopenia, trombocitosis)
	Raro	pancitopenia, esplenomegalia, eritrocitosis, morfología anormal de glóbulos blancos
Trastornos del sistema inmunológico	Poco Común	vasculitis, lupus eritematoso, hipersensibilidad al fármaco (incluyendo shock anafiláctico), trastornos alérgicos, autoanticuerpos positivos
	Raro	edema angioneurótico, sarcoidosis, enfermedad del suero, paniculitis (incluyendo eritema nodoso)
Trastornos endocrinos	Raro	trastornos tiroideos
Trastornos del metabolismo y nutrición	Poco Común	desequilibrio electrolítico, dislipidemia, trastornos del apetito, cambio de peso
	Raro	hemosiderosis
Trastornos psiquiátricos	Poco Común	ansiedad y cambios de humor (incluyendo síntomas asociados)

Clasificación de Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacciones Adversas
	Raro	intento de suicidio, delirio, trastorno mental,
Trastornos del sistema nervioso	Común	cefalea (incluyendo migraña), alteraciones sensitivas
	Poco Común	neuropatías periféricas, mareo, temblor
	Raro	convulsión, inflamación de nervios craneales, afectación de la coordinación o equilibrio
	Desconocido	esclerosis múltiple*, Síndrome de Guillain-Barré*
Trastornos oculares	Poco Común	trastorno visual (incluyendo disminución de la visión), inflamación del ojo y del párpado, trastorno del lagrimal
Trastornos del oído y laberinto	Poco Común	tinnitus, vértigo
Trastornos cardiacos	Poco Común	cardiomiopatías (incluyendo insuficiencia cardiaca), enfermedad cardiaca isquémica, arritmias (incluyendo fibrilación auricular), palpitaciones
	Raro	pericarditis, bloqueo de la conducción
Trastornos vasculares	Común	hipertensión
	Poco Común	hemorragia o sangrado (cualquier zona), hipercoagulación (incluyendo tromboflebitis, embolia pulmonar.), síncope, edema (incluyendo periférico, facial), equimosis (incluyendo hematoma, petequias)
	Raro	accidente cerebrovascular, arteriosclerosis, fenómeno de Raynaud, <i>livedo reticularis</i> , telangiectasia
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Poco Común	asma y síntomas relacionados, derrame pleural (y síntomas relacionados), congestión de vías respiratorias e inflamación y tos
	Raro	enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis
Trastornos gastrointestinales	Común	nausea
	Poco Común	ascitis, úlcera gastrointestinal y perforación, inflamación del tracto gastrointestinal (en cualquier sitio), estomatitis, dispepsia, distensión abdominal, resequedad oro-faríngea
	Raro	odinofagia, hipermovilidad
Trastornos hepatobiliares	Común	hepatitis (incluyendo el incremento de enzimas hepáticas)
	Poco Común	hepatopatía (incluyendo cirrosis), colestasis, incremento de la bilirrubina sanguínea
	Raro	colecistitis
Trastornos de la piel y del	Común	exantema

Clasificación de Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacciones Adversas
tejido subcutáneo	Poco Común	alopecia, nueva aparición o empeoramiento de la psoriasis (incluyendo psoriasis pustulosa palmoplantar) y enfermedades relacionadas dermatitis y eccema, trastornos de la glándula sudorípara, úlceras de la piel, foto sensibilidad, acné, decoloración de la piel, resequedad en la piel trastornos de las uñas y los lechos ungueales
	Raro	exfoliación y descamación de la piel, afectaciones con ampollas, trastorno en la textura del pelo
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseo	Poco Común	trastorno muscular, incremento en la creatinina fosfocinasa sanguínea
	Poco Común	insuficiencia renal, hematuria, síntomas en la vejiga y uretra
Trastornos renales y urinarios	Raro	nefropatía (incluyendo nefritis)
	Poco Común	trastorno hemorrágico uterino y del ciclo menstrual y (incluyendo amenorrea), trastornos de la mama
Trastornos del aparato reproductor y de mama	Raro	disfunción sexual
	Común	pirexia, dolor (cualquier lugar), astenia, prurito (cualquier lugar), reacción en el lugar de la inyección
Trastornos generales y afectaciones del lugar de administración	Poco Común	escalofríos, enfermedad tipo influenza, alteración en la percepción de la temperatura, sudoración nocturna, bochornos
	Raro	fístula (cualquier sitio)
Exploraciones complementarias	Poco Común	incremento de la fosfatasa alcalina sanguínea, prolongación del tiempo de coagulación
	Raro	incremento del ácido úrico sanguíneo
Lesión, intoxicación y complicaciones en el procedimiento	Poco Común	lesiones cutáneas, problemas de cicatrización

Estos eventos se han relacionado con la clase de los antagonistas del TNF, pero la incidencia con certolizumab pegol no es conocida.

Se han observado casos poco frecuentes de Reacciones Adversas adicionales de Cimzia en otras indicaciones: estenosis gastrointestinal y obstrucciones, deterioro general de la salud física, aborto espontáneo y azoospermia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

La tasa de incidencia de nuevos casos de infecciones en los ensayos clínicos controlados en la artritis reumatoide, fue del 1.03 por paciente-año en todos los pacientes tratados con Cimzia y del 0.92 por paciente año en los pacientes tratados con placebo. Las infecciones consistieron principalmente en infecciones de vías respiratorias superiores, infecciones de vías urinarias, infecciones en las vías respiratorias inferiores e infecciones por herpes. En los estudios clínicos controlados en artritis reumatoide, se presentaron más casos nuevos de infecciones serias en el grupo de tratamiento con Cimzia (0.07 por paciente-año, todas las dosis), en comparación al grupo placebo (0.02 por paciente-año). Las infecciones graves más frecuentes incluyeron neumonía y tuberculosis. No existe evidencia de un incremento en el riesgo de infecciones con la exposición continua a lo largo del tiempo.

En los estudios clínicos terminados y en curso, en todas las indicaciones que incluyeron a 5.118 pacientes tratados con Cimzia, la tasa global de tuberculosis fue de aproximadamente 0.61 por 100 paciente-año para todas las indicaciones. La mayoría de los casos se presentaron en países con altas tasas endémicas de tuberculosis. Los reportes incluyen casos de tuberculosis pulmonar, extrapulmonar y diseminada. En estos estudios clínicos también se han reportado casos de infecciones producidas por microorganismos oportunistas. Algunos casos de tuberculosis e infecciones oportunistas han sido mortales.

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

En las etapas controladas de los estudios clínicos de algunos antagonistas del TNF, se han observado más casos de patologías malignas entre los pacientes que reciben antagonistas del TNF en comparación con los pacientes de control.

En las etapas controladas de los estudios clínicos de todos los antagonistas del TNF, se han observado más casos de linfoma entre los pacientes que reciben los antagonistas del TNF en comparación con los pacientes de control.

En los estudios clínicos de Cimzia en artritis reumatoide (controlados con placebo y de diseño abierto) se observó un total de cinco casos de linfoma entre 4.049 pacientes. Los pacientes con AR, particularmente aquellos con enfermedad muy activa, se encuentran en un riesgo mayor de desarrollar linfoma.

Las tasas en los estudios clínicos para CIMZIA no pueden ser comparadas con las tasas de los ensayos clínicos de otros bloqueadores del TNF y pueden no predecir las tasas observadas cuando se utilice CIMZIA en una población de pacientes más amplia.

Insuficiencia cardíaca

En los estudios clínicos de artritis reumatoide controlados con placebo y de diseño abierto, se han reportado nuevos casos de insuficiencia cardiaca o el empeoramiento de la misma, en los pacientes tratados con CIMZIA. La mayoría de estos casos fueron leves a moderados y se presentaron durante el primer año de exposición.

Inmunogenicidad

Artritis Reumatoide

El porcentaje general de pacientes con anticuerpos para Cimzia detectables en al menos una ocasión fue del 9.6 % en los estudios clínicos de AR controlados con placebo. Aproximadamente un tercio de los pacientes con resultados positivos para anticuerpos, tuvieron anticuerpos con actividad neutralizadora in vitro. Los pacientes tratados concomitantemente con inmunosupresores (MTX), tuvieron una tasa más baja de desarrollo de anticuerpos que los pacientes que no tomaron inmunosupresores en el control basal. La formación de anticuerpos fue asociada con una disminución de la concentración plasmática del fármaco y en algunos pacientes, con una reducción en la eficacia.

Espondiloartritis axial

El porcentaje en general de pacientes con anticuerpos contra Cimzia detectables en al menos una ocasión hasta la Semana 24 fue del 4.4% en el estudio controlado por placebo de Fase III en pacientes con espondiloartritis axial. La formación de anticuerpos se asoció con una concentración plasmática disminuida del fármaco. El número de pacientes con anticuerpos contra Cimzia en dicho estudio fue demasiado pequeño para hacer una evaluación válida del impacto de la formación de anticuerpos sobre la eficacia.

Artritis psoriásica

El porcentaje en general de los pacientes con anticuerpos contra Cimzia detectables al menos en una ocasión hasta la Semana 24 fue del 11.7% en el estudio controlado por placebo de Fase III en pacientes con artritis psoriásica. La formación de anticuerpos se asoció con una concentración plasmática disminuida del fármaco. El número de pacientes con anticuerpos contra Cimzia en dicho estudio fue demasiado pequeño para hacer una evaluación válida del impacto de la formación de anticuerpos sobre la eficacia.

Los datos reflejan el porcentaje de pacientes cuyos resultados de la prueba fueron considerados positivos para anticuerpos para certolizumab pegol en un ELISA, y son altamente dependientes de la sensibilidad y especificidad de la prueba. La incidencia

observada de la positividad de anticuerpos (incluyendo anticuerpos neutralizantes) en un ensayo es altamente dependiente de varios factores, que incluyen la sensibilidad y especificidad del ensayo, la metodología del ensayo, el manejo de las muestras, el tiempo de la toma de muestras, medicamentos concomitantes y enfermedad subyacentes. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra certolizumab pegol con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser confusa.

Autoanticuerpos

En los estudios clínicos de antagonistas del TNF, incluyendo a Cimzia, en pacientes con AR, algunos pacientes desarrollaron autoanticuerpos. En los estudios clínicos de seguimiento con control con placebo y de diseño abierto en la artritis reumatoide, fueron poco comunes los casos reportados de síndrome tipo lupus. Se desconoce el impacto del tratamiento a largo plazo con CIMZIA® en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Reacciones de Hipersensibilidad

Se han reportado los siguientes síntomas que pudieron ser compatibles con reacciones de hipersensibilidad a CIMZIA después de la administración a pacientes: angioedema, dermatitis alérgica, urticaria, disnea, eritema, hipotensión, reacciones en el lugar de la inyección, malestar general, pirexia, exantema, enfermedad del suero y síncope (vasovagal).

Población Especial

No disponible.

Interacciones: El tratamiento concomitante con metotrexato, corticoesteroides, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos, análogos del ácido 5-aminosalicílico o antiinfecciosos, no tuvo efecto en la farmacocinética del Cimzia.

La farmacocinética del certolizumab pegol se evaluó en un estudio de interacción farmacocinética en 16 pacientes con artritis reumatoide que recibieron dosis estables de metotrexato (variando entre 5 a 17.5 mg por semana). La coadministración de certolizumab pegol con metotrexato no tuvo un efecto significativo en la farmacocinética del metotrexato, mientras que la farmacocinética del certolizumab pegol fue similar a aquella observada previamente en sujetos sanos.

La farmacocinética de metotrexato y su metabolito 7-hidroxi metotrexato, también fue evaluada en un estudio de eficacia clínica y seguridad en pacientes con artritis reumatoide. Aunque fue pequeña la cantidad de pacientes que proporcionó muestras para las evaluaciones farmacocinéticas (entre 8 y 22 en cada punto de tiempo), no hubo

evidencia de efectos de Cimzia sobre las concentraciones plasmáticas del metotrexato o 7-hidroxi metotrexato.

Vía de administración: Sub-cutánea.

Dosificación y grupo etario:

Dosis de carga

La dosis de carga recomendada de Cimzia para pacientes adultos es 400 mg (administrada en 2 inyecciones de 200 mg cada una por vía sub-cutánea) inicialmente (semana 0) y en las semanas 2 y 4.

- Dosis de mantenimiento

Artritis reumatoide

Después de la dosis de carga, la dosis de mantenimiento recomendada de Cimzia para adultos con artritis reumatoide es 200 mg cada dos semanas. De forma alterna, se puede considerar una aplicación de Cimzia 400 mg cada 4 semanas.

Espondiloartritis axial

Después de la dosis de carga, la dosis de mantenimiento recomendada de Cimzia para pacientes adultos con espondiloartritis axial es de 200 mg cada dos semanas o 400 mg cada 4 semanas.

Artritis Psoriásica

Después de la dosis de carga, la dosis de mantenimiento recomendada de Cimzia para adultos con artritis psoriásica es 200 mg cada dos semanas. De forma alterna, se puede considerar una aplicación de Cimzia 400 mg cada 4 semanas.

Medicamentos concomitante

Cimzia puede ser utilizado como monoterapia o concomitantemente con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) no biológicos. En el registro de los estudios clínicos de artritis reumatoide, los pacientes bajo terapia con Cimzia también tomaron metotrexato (MTX) concomitantemente con la dosis recomendada de Cimzia de 200 mg cada dos semanas. En los estudios clínicos de la artritis psoriásica y de la espondiloartritis axial, se permitieron los corticoesteroides orales, los DMARDs (metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, hidroxicloroquina) (estudio clínico de la espondiloartritis axial exclusivamente) y AINEs como terapia concomitante.

Pacientes en Edad Avanzada (≥ 65 años)

No se requiere ajuste de dosis. Los análisis farmacocinéticos de la población han demostrado que no existe efecto debido a la edad. Se debe tener precaución cuando se trate a los adultos mayores ya que en general existe una mayor incidencia de infecciones en la población de adultos mayores.

Insuficiencias renal y hepática

Cimzia no ha sido estudiado en dichas poblaciones de pacientes. Existen datos insuficientes para proporcionar una recomendación de la dosificación

Población pediátrica (<18 años)

No se ha establecido la seguridad y la efectividad en pacientes pediátricos

Método de administración

Cimzia se administra por medio de una inyección subcutánea. El sitio de inyección debe rotarse y las inyecciones no deben ponerse en áreas donde la piel es sensible, está lastimada, enrojecida o dura. Cuando se requiere de una dosis de 400 mg (administrada en dos inyecciones subcutáneas de 200 mg cada una), las inyecciones deben ponerse en distintas zonas en el muslo o abdomen.

El paciente puede autoinyectarse Cimzia si un médico lo considera apropiado, con seguimiento médico según sea necesario y después de un entrenamiento adecuado en la técnica de inyección subcutánea. El contenido total (1 mL) de la jeringa prellenada debe administrarse como inyección subcutánea. Cada dosis de 200 mg requiere de 1 inyección subcutánea de 1 mL; cada dosis de 400 mg requiere de 2 inyecciones subcutáneas de 1 mL.

Incompatibilidades

En ausencia de estudios de incompatibilidad, este producto medicinal no debe mezclarse con otros medicamentos

Instrucciones para el uso y manejo

Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados de manera visual en busca de partículas y decoloración antes de su administración, cuando la solución y el contenedor lo permitan. Cimzia con partículas obvias o decoloración con partículas obvias o decoloración deberá desecharse.

En el caso de que el paciente o el cuidador estén administrando la inyección de Cimzia, deben ser instruidos por un profesional de la salud calificado, con la técnica apropiada

de inyección y se debe confirmar su habilidad para administrar la inyección subcutánea de Cimzia, para asegurar la correcta administración.

Los sitios adecuados de aplicación incluyen muslo o abdomen. Cuando se necesita una dosis de 400 mg (aplicar 2 inyecciones subcutáneas de 200 mg cada una), las inyecciones deben aplicarse en sitios separados en muslo o abdomen. No inyecte en un área donde la piel esté sensible, lastimada, enrojecida, endurecida.

Cimzia debe ser aplicado cuando el líquido esté a temperatura ambiente. Retire Cimzia del refrigerador y permita que la jeringa prellenada repose a temperatura ambiente durante 30 minutos. No caliente la jeringa de ninguna otra manera.

Lave y seque sus manos perfectamente.

Verifique que el medicamento en el cilindro de la jeringa sea transparente a amarillo pálido y esté libre de partículas. Es posible que vea una burbuja de aire. Esto es normal. No es necesario eliminar las burbujas de aire antes de la inyección. Aplicar la solución por vía sub-cutánea con burbujas de aire es inocuo.

Inyección

Limpie el sitio de inyección con la almohadilla con alcohol adjunta, utilizando un movimiento circular de adentro hacia fuera.

Retire la tapa de la aguja, tirando el anillo de plástico en línea recta. Cuide no tocar la aguja y no permita que la aguja entre en contacto con alguna otra superficie. No doble la aguja.

Aplicar inmediatamente.

Sostenga la jeringa con la aguja hacia abajo.

Tome suavemente el área limpia de la piel con una mano y sujete firmemente. Con la otra mano, sostenga la jeringa en un ángulo de 45 grados con la piel. Con un movimiento corto y rápido introduzca toda la aguja en la piel.

Empuje el embolo para inyectar la solución. Cuando la jeringa esté vacía, remueva cuidadosamente la aguja de la piel en el mismo ángulo en el cual fue insertado. Libere la piel con la primera mano. Utilizando el pulgar o un pedazo de gasa, aplique presión sobre el sitio de inyección por unos pocos segundos. No frote el sitio de inyección.

Para evitar lesiones por pinchazo, los pacientes y los profesionales de la salud no deben intentar recolocar el capuchón de la aguja en la jeringa o tapar la aguja de otra manera. Asegúrese de desechar de manera adecuada las agujas y jeringas de acuerdo con las regulaciones locales.

Vía de administración: Parenteral (Subcutánea)

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

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

- Evaluación farmacológica para la renovación del registro sanitario
- Inserto Versión 10-2015 - CCDS2015-015
- Información para prescribir Versión CCDS Certolizumab pegol c2015-015

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar actualización de la información sobre de inmunogenicidad para el producto de la referencia.

Así mismo, la Sala considera que, tratándose de una renovación, el interesado debe allegar información de seguridad poscomercialización en el país.

3.1.3.9. KOVALTRY 250, 500, 1000, 2000, 3000

Expediente : 20095495
 Radicado : 2015089363
 Fecha : 16/07/2015
 Interesado : Bayer S.A.
 Fabricante : Bayer HealthCare LLC Berkeley, CA

Composición: Cada vial contiene 250, 500, 1000, 2000 o 3000 UI de factor de coagulación VIII producido mediante tecnología de ADN recombinante

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para inyección

Indicaciones: Tratamiento y profilaxis de la hemorragia en la hemofilia A para todos los grupos etarios, manejo perioperatorio en la hemofilia A para todos los grupos etarios, tratamiento profiláctico para prevenir o reducir la frecuencia de los episodios de hemorragia en todos los grupos etarios y para reducir el riesgo de lesiones articulares en niños sin lesiones articulares preexistentes.

Kovaltry no contiene factor de von Willebrand y no está indicado para tratar la enfermedad de von Willebrand.

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

Reacciones alérgicas conocidas a la proteína de ratón o de hámster.

Precauciones y Advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Hipersensibilidad:

Hipersensibilidad a la proteína de ratón o de hámster. Con Kovaltry, se pueden producir reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. El producto puede contener pequeñas cantidades de proteínas de hámster o de ratón, lo cual, en algunos pacientes, puede causar reacciones alérgicas.

Se debe alertar a los pacientes en cuanto a que la posible presencia de opresión en el pecho, mareos, hipotensión leve y náuseas durante la infusión podría ser un primer signo de hipersensibilidad y reacción anafiláctica. Se debe instituir tratamiento sintomático y terapia para la hipersensibilidad, según sea apropiado. Si se presenta una reacción alérgica o anafiláctica, la inyección/infusión se debe suspender de inmediato.

En caso de anafilaxia, se deben observar los estándares médicos actuales para el tratamiento.

Inhibidores:

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor VIII es una complicación conocida en el manejo de personas con hemofilia A. Estos inhibidores generalmente son inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la acción procoagulante del factor VIII, la cual se cuantifica en unidades Bethesda (UB) por ml de plasma utilizando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se correlaciona con la exposición al factor VIII; este riesgo alcanza su punto más alto durante los primeros 20 días de exposición, y se correlaciona también con otros factores genéticos y ambientales. En casos infrecuentes es posible que se desarrollen inhibidores después de los primeros 100 días de exposición.

En general, se debe monitorear estrechamente el desarrollo de inhibidores en todos los pacientes que reciben tratamiento con productos que contengan el factor de coagulación VIII, mediante las observaciones clínicas y pruebas de laboratorio pertinentes.

Infecciones relacionadas con el catéter:

Posiblemente se observen infecciones relacionadas con el catéter si la administración de Kovaltry se realiza mediante dispositivos de acceso venoso central (*central venous access devices*, CVAD). Estas infecciones no se han asociado al producto en sí.

Trastorno cardiovascular:

Los pacientes hemofílicos con factores de riesgo o enfermedades cardiovasculares pueden tener el mismo riesgo de presentar eventos cardiovasculares que los pacientes no hemofílicos cuando la coagulación se ha normalizado mediante el tratamiento con el FVIII.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Debido a lo infrecuente de la hemofilia A en mujeres, no se dispone de experiencia con respecto al uso del factor VIII durante el embarazo y la lactancia. Por consiguiente, únicamente se debe emplear el factor VIII durante el embarazo y la lactancia si está claramente indicado.

Reacciones adversas:

Eventos adversos:

Resumen del perfil de seguridad:

Un total de 193 pacientes constituyeron la población de seguridad en los tres estudios de fase III, LEO I, LEO II y LEO kids parte A.

Las reacciones adversas más frecuentemente informadas se relacionaron con posibles reacciones de hipersensibilidad, que incluyen cefalea (7.3 %), pirexia (4.1 %), prurito (3.1 %), erupción (2.6 %) y molestia abdominal (1.6 %).

Lista tabulada de reacciones adversas:

La tabla que se presenta a continuación observa la clase de sistema u órgano (system organ classification, SOC) y nivel de término preferido del Diccionario médico para actividades de registro farmacéutico (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA). En la tabla a continuación se presentan las reacciones adversas basadas en experiencias de ensayos clínicos de Kovaltry, ordenadas por clase de sistema u órgano (SOC). Las frecuencias se evaluaron de acuerdo con la siguiente convención:

frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy raros ($< 1/10\ 000$).

- Lista tabulada de reacciones adversas

Estándar del MedDRA Clase de sistema u órgano	Frecuencia	
	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Linfadenopatía	
Trastornos cardiacos	Palpitación, taquicardia sinusal	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, molestia abdominal, dispepsia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia, molestia torácica, Reacciones en el lugar de inyección *	
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, mareos	Disgeusia
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito, erupción**, dermatitis alérgica	Urticaria
Trastornos vasculares		Rubor

*incluye extravasación y hematoma en el lugar de la inyección, y dolor, prurito e hinchazón en el lugar de la infusión

** incluye erupción, erupción eritematosa, erupción pruriginosa

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Inmunogenicidad:

La inmunogenicidad de Kovaltry se evaluó en pacientes tratados previamente (PTP). Durante los ensayos clínicos con Kovaltry en aproximadamente 200 pacientes pediátricos y adultos con un diagnóstico de hemofilia A grave (FVIII <1 %) y exposición previa a concentrados de factor VIII ≥ 50 DE, no se produjo ningún caso de inhibidor.

El ensayo clínico en pacientes no tratados previamente (*previously untreated patients*, PUPs) se encuentra en curso. En el momento de la solicitud de autorización de comercialización (*marketing authorization application*, MAA), 9 pacientes habían recibido tratamiento, un paciente desarrolló un inhibidor clínicamente relevante (título alto).

Interacciones:

No se han reportado interacciones de productos que contengan factor de coagulación VIII con otros productos medicinales.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología:

La dosificación y duración de la terapia de sustitución para lograr la hemostasia se deben personalizar en función de las necesidades del paciente (peso, severidad del trastorno de la función hemostática, lugar y magnitud/severidad de la hemorragia, título de inhibidores y nivel de factor VIII que se desea).

El efecto clínico del factor VIII es el elemento más importante en la evaluación de la eficacia del tratamiento. Quizás deba administrarse más Kovaltry de lo que se calcule para lograr resultados clínicos satisfactorios. Si la dosis calculada no permite alcanzar las concentraciones de factor VIII esperadas o no es posible controlar la hemorragia después de administrar la dosis calculada, debe sospecharse la presencia de un inhibidor circulante en el paciente. Es necesario corroborar la presencia de este y cuantificar la concentración del inhibidor mediante pruebas de laboratorio apropiadas. Cuando está presente un inhibidor, la dosis requerida de Kovaltry es sumamente variable y la respuesta clínica es la única manera de determinar la dosis adecuada.

Tratamiento a demanda:

La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas = peso corporal (kg) × incremento deseado del factor VIII (% o UI/dl) × reciprocidad de la recuperación observada.
La dosis única usual es de 10 a 30 UI/kg de peso corporal. Se recomiendan dosis más altas para hemorragias graves o potencialmente mortales.

En el caso de los sujetos con una recuperación inferior a 2 (que puede ocurrir, p. ej., en niños pequeños), pueden ser necesarias dosis más altas.

Tratamiento profiláctico para pacientes adolescentes y adultos:

Para la profilaxis a largo plazo de la hemorragia en pacientes con hemofilia A grave, las dosis recomendadas son de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal dos o tres veces por semana. En algunos casos, sobre todo en los pacientes de menor edad, pueden utilizarse intervalos más cortos entre dosis o dosis más altas.

Información adicional sobre poblaciones especiales:

Pacientes pediátricos:

El uso de Kovaltry es apropiado para pacientes pediátricos. Se han hecho estudios de seguridad y eficacia en niños de 0-12 años de edad. Las dosis recomendadas para profilaxis son de 20-50 UI/kg dos veces por semana, tres veces por semana o en días alternos, de acuerdo con las necesidades individuales. En el caso de los pacientes pediátricos de más de 12 años, las recomendaciones de dosis son las mismas que para los adultos.

Vía de Administración: Intravenoso

Condición de Venta: Uso Institucional/Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 201512925 generado por concepto emitido en el Acta 19 de 2015, numeral 3.1.3.4, en el sentido de allegar: El resumen general de calidad sobre la documentación farmacéutica módulo 2.3.S, correspondiente al principio activo, donde se amplía la información sobre el desarrollo del sistema de expresión, de producción y caracterización; la presentación de Kovaltry que se realizó al subcomité de evaluación de productos biotecnológicos y la carta declaratoria de Casa Matriz Bayer Pharma A.G donde se explica las razones por las cuales no se realizaron estudios clínicos comparativos con el producto Kogenate FS. Para continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos:

- Evaluación farmacológica
- Inserto CCPI / Versión 02 / 10 Septiembre de 2015
- Información para prescribir CCDS Versión 02 / 10 Septiembre de 2015

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 03 de 2015, numeral 3.1.3.8., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada vial contiene 250, 500, 1000, 2000 o 3000 UI de factor de coagulación VIII producido mediante tecnología de ADN recombinante

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para inyección

Indicaciones: Tratamiento y profilaxis de la hemorragia en la hemofilia A para todos los grupos etarios, manejo perioperatorio en la hemofilia A para todos los grupos etarios, tratamiento profiláctico para prevenir o reducir la frecuencia de los episodios de hemorragia en todos los grupos etarios y para reducir el riesgo de lesiones articulares en niños sin lesiones articulares preexistentes.

Kovaltry no contiene factor de von Willebrand y no está indicado para tratar la enfermedad de von Willebrand.

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

Reacciones alérgicas conocidas a la proteína de ratón o de hámster.

Precauciones y Advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Hipersensibilidad:

Hipersensibilidad a la proteína de ratón o de hámster. Con Kovaltry, se pueden producir reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. El producto puede contener pequeñas cantidades de proteínas de hámster o de ratón, lo cual, en algunos pacientes, puede causar reacciones alérgicas.

Se debe alertar a los pacientes en cuanto a que la posible presencia de opresión en el pecho, mareos, hipotensión leve y náuseas durante la infusión podría ser un primer signo de hipersensibilidad y reacción anafiláctica. Se debe instituir

tratamiento sintomático y terapia para la hipersensibilidad, según sea apropiado. Si se presenta una reacción alérgica o anafiláctica, la inyección/infusión se debe suspender de inmediato.

En caso de anafilaxia, se deben observar los estándares médicos actuales para el tratamiento.

Inhibidores:

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor VIII es una complicación conocida en el manejo de personas con hemofilia A. Estos inhibidores generalmente son inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la acción procoagulante del factor VIII, la cual se cuantifica en unidades Bethesda (UB) por ml de plasma utilizando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se correlaciona con la exposición al factor VIII; este riesgo alcanza su punto más alto durante los primeros 20 días de exposición, y se correlaciona también con otros factores genéticos y ambientales. En casos infrecuentes es posible que se desarrollen inhibidores después de los primeros 100 días de exposición.

En general, se debe monitorear estrechamente el desarrollo de inhibidores en todos los pacientes que reciben tratamiento con productos que contengan el factor de coagulación VIII, mediante las observaciones clínicas y pruebas de laboratorio pertinentes.

Infecciones relacionadas con el catéter:

Posiblemente se observen infecciones relacionadas con el catéter si la administración de Kovaltry se realiza mediante dispositivos de acceso venoso central (*central venous access devices, CVAD*). Estas infecciones no se han asociado al producto en sí.

Trastorno cardiovascular:

Los pacientes hemofílicos con factores de riesgo o enfermedades cardiovasculares pueden tener el mismo riesgo de presentar eventos cardiovasculares que los pacientes no hemofílicos cuando la coagulación se ha normalizado mediante el tratamiento con el FVIII.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Debido a lo infrecuente de la hemofilia A en mujeres, no se dispone de experiencia con respecto al uso del factor VIII durante el embarazo y la lactancia. Por consiguiente, únicamente se debe emplear el factor VIII durante el embarazo y la lactancia si está claramente indicado.

Reacciones adversas:

Eventos adversos:

Resumen del perfil de seguridad:

Un total de 193 pacientes constituyeron la población de seguridad en los tres estudios de fase III, LEO I, LEO II y LEO kids parte A.

Las reacciones adversas más frecuentemente informadas se relacionaron con posibles reacciones de hipersensibilidad, que incluyen cefalea (7.3 %), pirexia (4.1 %), prurito (3.1 %), erupción (2.6 %) y molestia abdominal (1.6 %).

Lista tabulada de reacciones adversas:

La tabla que se presenta a continuación observa la clase de sistema u órgano (system organ classification, SOC) y nivel de término preferido del Diccionario médico para actividades de registro farmacéutico (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA). En la tabla a continuación se presentan las reacciones adversas basadas en experiencias de ensayos clínicos de Kovaltry, ordenadas por clase de sistema u órgano (SOC). Las frecuencias se evaluaron de acuerdo con la siguiente convención: frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy raros ($< 1/10\ 000$).

- Lista tabulada de reacciones adversas

Estándar del MedDRA Clase de sistema u órgano	Frecuencia	
	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Linfadenopatía	
Trastornos cardiacos	Palpitación, taquicardia sinusal	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, molestia abdominal, dispepsia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia, molestia torácica, Reacciones en el lugar de inyección *	
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, mareos	Disgeusia
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito, erupción**, dermatitis alérgica	Urticaria
Trastornos vasculares		Rubor

*incluye extravasación y hematoma en el lugar de la inyección, y dolor, prurito e hinchazón en el lugar de la infusión

** incluye erupción, erupción eritematosa, erupción pruriginosa

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Inmunogenicidad:

La inmunogenicidad de Kovaltry se evaluó en pacientes tratados previamente (PTP). Durante los ensayos clínicos con Kovaltry en aproximadamente 200 pacientes pediátricos y adultos con un diagnóstico de hemofilia A grave (FVIII <1 %) y exposición previa a concentrados de factor VIII ≥ 50 DE, no se produjo ningún caso de inhibidor.

El ensayo clínico en pacientes no tratados previamente (*previously untreated patients*, PUPs) se encuentra en curso. En el momento de la solicitud de autorización de comercialización (*marketing authorization application*, MAA), 9 pacientes habían recibido tratamiento, un paciente desarrolló un inhibidor clínicamente relevante (título alto).

Interacciones:

No se han reportado interacciones de productos que contengan factor de coagulación VIII con otros productos medicinales.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología:

La dosificación y duración de la terapia de sustitución para lograr la hemostasia se deben personalizar en función de las necesidades del paciente (peso, severidad del trastorno de la función hemostática, lugar y magnitud/severidad de la hemorragia, título de inhibidores y nivel de factor VIII que se desea).

El efecto clínico del factor VIII es el elemento más importante en la evaluación de la eficacia del tratamiento. Quizás deba administrarse más Kovaltry de lo que se calcule para lograr resultados clínicos satisfactorios. Si la dosis calculada no permite alcanzar las concentraciones de factor VIII esperadas o no es posible controlar la hemorragia después de administrar la dosis calculada, debe sospecharse la presencia de un inhibidor circulante en el paciente. Es necesario corroborar la presencia de este y cuantificar la concentración del inhibidor mediante pruebas de laboratorio apropiadas. Cuando está presente un inhibidor, la dosis requerida de Kovaltry es sumamente variable y la respuesta clínica es la única manera de determinar la dosis adecuada.

Tratamiento a demanda:

La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas = peso corporal (kg) x incremento deseado del factor VIII (% o UI/dl) x reciprocidad de la recuperación observada. La dosis única usual es de 10 a 30 UI/kg de peso corporal. Se recomiendan dosis más altas para hemorragias graves o potencialmente mortales.

En el caso de los sujetos con una recuperación inferior a 2 (que puede ocurrir, p. ej., en niños pequeños), pueden ser necesarias dosis más altas.

Tratamiento profiláctico para pacientes adolescentes y adultos:

Para la profilaxis a largo plazo de la hemorragia en pacientes con hemofilia A grave, las dosis recomendadas son de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal dos o tres veces por semana. En algunos casos, sobre todo en los pacientes de menor edad, pueden utilizarse intervalos más cortos entre dosis o dosis más altas.

Información adicional sobre poblaciones especiales:

Pacientes pediátricos:

El uso de Kovaltry es apropiado para pacientes pediátricos. Se han hecho estudios de seguridad y eficacia en niños de 0-12 años de edad. Las dosis recomendadas para profilaxis son de 20-50 UI/kg dos veces por semana, tres veces por semana o en días alternos, de acuerdo con las necesidades individuales. En el caso de los pacientes pediátricos de más de 12 años, las recomendaciones de dosis son las mismas que para los adultos.

Vía de Administración: Intravenoso

Condición de Venta: Uso Institucional/Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 17.4.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto CCPI / Versión 02 / 10 Septiembre de 2015 y la Información para prescribir CCDS Versión 02 / 10 Septiembre de 2015, para los productos de la referencia.

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

3.1.3.10. ELONVA® 100 µ/0.5 ml SOLUCION PARA INYECCION ELONVA® 150 µ/0.5 ml SOLUCION PARA INYECCION

Expediente : 20018731
Radicado : 2015089717
Fecha : 04/12/2015
Interesado : Pronuclear S.A.S

Composición:

Cada jeringa prellenada (0,5 mL) contiene 100 µg de Corifolitropina alfa
Cada jeringa prellenada (0,5 mL) contiene 150 µg de Corifolitropina alfa

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: Estimulación Ovárica Controlada (COS) en combinación con un antagonista de GnRH para el desarrollo de múltiples folículos en mujeres que participan en un programa de Tecnología Reproductiva Asistida (ART)

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquier otro de los excipientes.

Tumores de ovario, seno, útero, pituitaria o hipotálamo.

Sangrado vaginal anormal (no menstrual) sin una causa conocida/diagnosticada.
Falla ovárica primaria.

Quistes ováricos u ovarios agrandados.

Historia de Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (OHSS).

Un ciclo COS previo que resultó en más de 30 folículos ≥ 11 mm medidos por examen de ultrasonido.

Un recuento de folículo antral basal > 20 .

Tumores fibroides del útero incompatibles con el embarazo.

Malformaciones de los órganos reproductivos incompatibles con el embarazo.

Embarazo

Síndrome de ovario poliquístico (PCOS, por sus siglas en inglés)

Precauciones y advertencias:

Evaluación de la infertilidad antes de iniciar el tratamiento

Antes de iniciar el tratamiento, la infertilidad de la pareja debe ser evaluada según lo apropiado. En particular, se debe evaluar si la mujer presenta hipotiroidismo, insuficiencia adrenocortical, hiperprolactinemia y tumores pituitarios o hipotalámicos, ante los cuales debe ser prescrito un tratamiento específico apropiado.

Las condiciones médicas que contraindiquen el embarazo también deben ser evaluadas antes de iniciar el tratamiento con Elonva®.

Dosificación durante el ciclo de estimulación

Elonva® es propuesto para una sola inyección subcutánea únicamente. Inyecciones adicionales de Elonva® no deben ser administradas dentro del mismo ciclo de tratamiento.

Después de la administración de Elonva®, no se debe administrar productos adicionales que contengan FSH.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal, la tasa de eliminación de corifolitropina alfa podría estar reducida. Por lo tanto, el uso de Elonva® en estas mujeres no es recomendado.

No recomendado con un Protocolo GnRH Agonista

Existen datos limitados en el uso de Elonva® en combinación con un agonista de GnRH. Por lo tanto, el uso de Elonva® no es recomendado en combinación con un agonista de GnRH.

Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (OHSS)

El OHSS es un evento médico distinto al agrandamiento ovárico sin complicaciones. Los signos y síntomas clínicos del OHSS leve a moderado son dolor abdominal, náuseas, diarrea, agrandamiento leve a moderado de ovarios y quistes ováricos. El OHSS severo puede amenazar la vida. Los signos y síntomas del OHSS severo son quistes ováricos grandes, dolor abdominal agudo, ascitis, derrame pleural, hidrotórax, disnea, oliguria, anomalías hematológicas y aumento de peso. En casos raros, tromboembolismo venoso y arterial pueden ocurrir en asociación con el OHSS. Alteraciones transitorias de pruebas de función hepática que sugieran disfunción hepática con o sin cambios morfológicos en la biopsia de hígado también se han reportado en asociación con el síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS).

OHSS puede ser ocasionado por la administración de la Gonadotropina Coriónica humana (hCG) y por embarazo (hCG endógeno). El OHSS temprano ocurre usualmente

dentro de los 10 días después de la administración de hCG y puede estar asociado con una excesiva respuesta ovárica a la estimulación de la gonadotropina. El OHSS tardío ocurre más de 10 días después de la administración de hCG, como una consecuencia de los cambios hormonales con el embarazo. Debido al riesgo de desarrollar OHSS, las pacientes deben ser monitoreadas durante al menos dos semanas después de la administración de hCG.

Las mujeres con factores de riesgo conocidos para una alta respuesta ovárica pueden estar especialmente predispuestas al desarrollo de OHSS durante o tras el tratamiento con Elonva®. Para mujeres que tienen su primer ciclo de estimulación ovárica, para quienes los factores de riesgo son solo parcialmente conocidos, una observación estrecha para signos y síntomas tempranos de OHSS es recomendada.

Para reducir el riesgo del OHSS, evaluaciones ultrasonográficas del desarrollo folicular y/o determinación de los niveles de estradiol séricos deben realizarse antes del tratamiento y en intervalos regulares durante el tratamiento. La determinación simultánea de los niveles séricos de estradiol puede ser útil. En ART, existe un riesgo aumentado de OHSS con 18 o más folículos de 11 mm o más en diámetro. Cuando hay 30 o más folículos en total, se recomienda retener la administración de hCG.

Dependiendo de la respuesta ovárica, las siguientes medidas pueden ser consideradas para reducir el riesgo de OHSS: retener la estimulación adicional con una gonadotropina durante un máximo de 3 días (inercia); retener hCG y cancelar el ciclo de tratamiento; administrar una dosis menor a 10.000 UI de hCG urinaria para desencadenar la maduración de oocito final, por ejemplo, 5.000 UI de hCG urinaria o 250 microgramos de rec-hCG (que es equivalente a aproximadamente 6.500 UI de hCG urinaria); cancelar la transferencia de embriones frescos y criopreservar embriones;

Evitar la administración de hCG para soporte de la fase lútea.

La adherencia a la dosis y régimen de tratamiento de Elonva® recomendado y el monitoreo cuidadoso de la respuesta ovárica es importante para reducir el riesgo del OHSS. Si se desarrolla OHSS, el manejo estándar y apropiado de OHSS debe ser implementado y seguido.

Torsión Ovárica

Ha sido reportada torsión ovárica después del tratamiento con gonadotropinas, incluyendo Elonva®. Esto puede estar relacionado con otras condiciones, tal como el OHSS, embarazo, cirugías abdominales previas, historia pasada de torsión ovárica, y quistes ováricos previos o actuales. El daño al ovario debido a un suministro de sangre reducido puede ser limitado por un diagnóstico temprano y detorsión inmediata.

Embarazos y nacimientos Múltiples

Embarazos y nacimientos múltiples han sido reportados para todos los tratamientos de gonadotropina, incluyendo Elonva®. A la mujer y su compañero se les debe informar sobre los riesgos potenciales para la madre (complicaciones del embarazo y parto) y el neonato (bajo peso al nacer) antes de iniciar el tratamiento. En mujeres sometidas a procedimientos ART, el riesgo de embarazo múltiple está relacionado principalmente con el número de embriones transferidos.

Embarazo Ectópico

Las mujeres infértiles sometidas a ART, tienen una incidencia aumentada de embarazos ectópicos. Es importante tener una confirmación por ultrasonido temprana que un embarazo es intrauterino, y excluir la posibilidad de embarazo extrauterino.

Malformaciones Congénitas

La incidencia de malformaciones congénitas después de ART puede ser ligeramente más alta después de concepciones espontáneas. Esto se cree que se debe a diferencias en las características de los padres (por ejemplo, edad materna, características del espermatozoides) y la incidencia más alta de múltiples embarazos.

Neoplasmas Ováricos y otros del Sistema Reproductivo

Se han presentado reportes de neoplasmas ováricos y otros neoplasmas del sistema reproductivo, tanto benignos como malignos, en mujeres que han sido sometidas a múltiples regímenes de tratamiento para el tratamiento de la infertilidad. No se ha establecido si el tratamiento con o sin gonadotropinas aumenta el riesgo de estos tumores en mujeres infértiles.

Complicaciones Vasculares

Eventos tromboembólicos, ambos en asociación con y separados de OHSS, han sido reportados después del tratamiento con gonadotropinas, incluyendo Elonva®. Trombosis intravascular, la cual puede originarse en los vasos venosos o arteriales, puede resultar en un flujo sanguíneo reducido a órganos vitales o las extremidades. En mujeres con factores de riesgo reconocidos generalmente para eventos tromboembólicos, tales como una historia personal o familiar, obesidad severa o trombofilia, el tratamiento con gonadotropinas, incluyendo Elonva® pueden aumentar aún más este riesgo. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropina, incluyendo Elonva®, deben ser sopesados frente a los riesgos. Sin embargo, se debe mencionar, que el embarazo en sí también porta un riesgo aumentado de trombosis.

Reacciones adversas: Las reacciones adversas al medicamento reportadas con más frecuencia durante el tratamiento con ELONVA® en estudios clínicos son OHSS (5,2%, ver también la sección 4.4), dolor pélvico (4,1%), y molestia (5,5%), dolor de cabeza

(3,2%), náuseas (1,7%), fatiga (1,4%) y dolencias de los senos (incluyendo sensibilidad) (1,2%).

Clasificación por sistema y órgano	Frecuencia	Reacción Adversa
Trastornos del sistema nervioso	Común No común	Dolor de cabeza Mareo
Trastornos gastrointestinales	Común No común	Náuseas Dolor abdominal, vómito, diarrea, estreñimiento, y distensión abdominal.
Trastornos del sistema reproductivo y del seno	Común No común	OHSS, dolor pélvico, y molestia, dolencias en senos Torsión ovárica
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Común	Fatiga

Las principales reacciones al medicamento en mujeres tratadas con ELONVA® en estudios clínicos de acuerdo con la clasificación por sistema y órgano y frecuencia; común ($\geq 1\%$, $< 10\%$), no común ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$). Además, el embarazo ectópico, aborto espontáneo y múltiples gestaciones han sido reportados. Estos son considerados como relacionados con el ART o embarazo subsecuente.

Interacciones: No se han realizado estudios de interacción con Elonva® y otros medicamentos. Debido a que corifolitropina alfa no es un sustrato de las enzimas del citocromo P450, no se anticipa ninguna interacción metabólica con otros productos medicinales.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y grupo etario: El tratamiento con Elonva® debe ser iniciado bajo supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de problemas de fertilidad.

Posología

En mujeres con un peso corporal ≤ 60 kilogramos, una dosis única de 100 microgramos debe ser administrada.

En mujeres con un peso corporal > 60 kilogramos, una dosis única de 150 microgramos debe ser administrada.

Día 1 de Estimulación:

Elonva[®] debe ser administrado como una inyección subcutánea única, preferiblemente en la pared abdominal, durante la fase folicular temprana del ciclo menstrual.

Las dosis recomendadas de Elonva[®] han sido establecidas solamente en un régimen de tratamiento con un antagonista de GnRH.

Día 5 o 6 de Estimulación:

El tratamiento con un antagonista de la Hormona Liberadora de Gonadotropina (GnRH) debe iniciarse en el día 5 o día 6 de estimulación dependiendo de la respuesta ovárica, es decir, el número y tamaño de los folículos en crecimiento. La determinación simultánea de los niveles de estradiol sérico puede ser útil. El antagonista de GnRH es utilizado para prevenir fluctuaciones prematuras de la Hormona Luteinizante (LH).

Día 8 de Estimulación:

Siete días después de la inyección con ELONVA[®] en el día 1 de estimulación, el tratamiento COS puede ser continuado con inyecciones diarias de Hormona Folículo Estimulante (recombinante) ((rec)FSH) hasta que los criterios para desencadenar la maduración del oocito final (3 folículos ≥ 17 mm) hayan sido alcanzados. La dosis diaria de (rec)FSH puede depender de la respuesta ovárica, que debe ser monitoreada por evaluaciones ultrasonográficas regulares desde el día 5 o 6 de estimulación en adelante. Si la respuesta es normal, una dosis diaria de 150 UI de (rec)FSH es recomendada. La administración de (rec)FSH en el día de la administración de la Gonadotropina Coriónica humana (hCG) puede ser omitida, dependiendo de la respuesta ovárica. En general, el desarrollo folicular adecuado es logrado en promedio para el día noveno de tratamiento (rango 6 a 18 días).

Tan pronto como tres folículos ≥ 17 mm son observados, una inyección única de 5.000 hasta 10.000 UI de hCG urinaria es administrada el mismo día o el día después para inducir la maduración del oocito final. En caso de una excesiva respuesta ovárica, ver las recomendaciones proporcionadas en la sección 4.4 con el fin de reducir el riesgo de desarrollar síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS).

Poblaciones especiales

Deterioro renal: No se han realizado estudios clínicos en pacientes con insuficiencia renal. Debido a que la tasa de eliminación de la corifolitropina alfa podría estar reducida

en pacientes con insuficiencia renal, el uso de Elonva® en estas mujeres no es recomendado.

Deterioro hepático: Aunque datos en pacientes con deterioro hepático no se encuentran disponibles, es poco probable que el deterioro hepático afecte la eliminación de la corifolitropina alfa.

Población pediátrica

El uso de Elonva® en la población pediátrica no es relevante dentro de la indicación aprobada.

Método de administración

La inyección subcutánea de Elonva® puede aplicarse por la misma mujer o su compañero, siempre que instrucciones apropiadas sean proporcionadas por el médico. La auto-administración de Elonva® debe realizarse únicamente por mujeres que están bien motivadas, entrenadas de forma adecuada y con acceso a asesoría experta.

Condición de venta: Con fórmula médica. Uso exclusivo de médico especialista

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a Auto No. 2015011755, emitidomediante Acta No. 19 de 2015, numeral 3.1.3.8, con el fin de continuar con la probación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario
- Inserto S-CCPPI-MK8962-SOi-082013a
- Información para prescribir CCDS-MK8962-SOi-082013^a

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, incluyendo la información solicitada mediante Acta No. 19 de 2015, numeral 3.1.3.8., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio del producto, con la siguiente información:

Indicaciones: Estimulación Ovárica Controlada (COS) en combinación con un antagonista de GnRH para el desarrollo de múltiples folículos en mujeres que participan en un programa de Tecnología Reproductiva Asistida (ART)

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquier otro de los excipientes.

Tumores de ovario, seno, útero, pituitaria o hipotálamo.

**Sangrado vaginal anormal (no menstrual) sin una causa conocida/diagnosticada.
Falla ovárica primaria.**

Quistes ováricos u ovarios agrandados.

Historia de Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (OHSS).

Un ciclo COS previo que resultó en más de 30 folículos \geq 11 mm medidos por examen de ultrasonido.

Un recuento de folículo antral basal $>$ 20.

Tumores fibroides del útero incompatibles con el embarazo.

Malformaciones de los órganos reproductivos incompatibles con el embarazo.

Embarazo

Síndrome de ovario poliquístico (PCOS, por sus siglas en inglés)

Precauciones y advertencias:

Evaluación de la infertilidad antes de iniciar el tratamiento

Antes de iniciar el tratamiento, la infertilidad de la pareja debe ser evaluada según lo apropiado. En particular, se debe evaluar si la mujer presenta hipotiroidismo, insuficiencia adrenocortical, hiperprolactinemia y tumores pituitarios o hipotalámicos, ante los cuales debe ser prescrito un tratamiento específico apropiado.

Las condiciones médicas que contraindiquen el embarazo también deben ser evaluadas antes de iniciar el tratamiento con Elonva®.

Dosificación durante el ciclo de estimulación

Elonva® es propuesto para una sola inyección subcutánea únicamente. Inyecciones adicionales de Elonva® no deben ser administradas dentro del mismo ciclo de tratamiento.

Después de la administración de Elonva®, no se debe administrar productos adicionales que contengan FSH.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal, la tasa de eliminación de corifolitropina alfa podría estar reducida. Por lo tanto, el uso de Elonva® en estas mujeres no es recomendado.

No recomendado con un Protocolo GnRH Agonista

Existen datos limitados en el uso de Elonva® en combinación con un agonista de GnRH. Por lo tanto, el uso de Elonva® no es recomendado en combinación con un agonista de GnRH.

Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (OHSS)

El OHSS es un evento médico distinto al agrandamiento ovárico sin complicaciones. Los signos y síntomas clínicos del OHSS leve a moderado son dolor abdominal, náuseas, diarrea, agrandamiento leve a moderado de ovarios y quistes ováricos. El OHSS severo puede amenazar la vida. Los signos y síntomas del OHSS severo son quistes ováricos grandes, dolor abdominal agudo, ascitis, derrame pleural, hidrotórax, disnea, oliguria, anomalías hematológicas y aumento de peso. En casos raros, tromboembolismo venoso y arterial pueden ocurrir en asociación con el OHSS. Alteraciones transitorias de pruebas de función hepática que sugieran disfunción hepática con o sin cambios morfológicos en la biopsia de hígado también se han reportado en asociación con el síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS).

OHSS puede ser ocasionado por la administración de la Gonadotropina Coriónica humana (hCG) y por embarazo (hCG endógeno). El OHSS temprano ocurre usualmente dentro de los 10 días después de la administración de hCG y puede estar asociado con una excesiva respuesta ovárica a la estimulación de la gonadotropina. El OHSS tardío ocurre más de 10 días después de la administración de hCG, como una consecuencia de los cambios hormonales con el embarazo. Debido al riesgo de desarrollar OHSS, las pacientes deben ser monitoreadas durante al menos dos semanas después de la administración de hCG.

Las mujeres con factores de riesgo conocidos para una alta respuesta ovárica pueden estar especialmente predispuestas al desarrollo de OHSS durante o tras el tratamiento con Elonva®. Para mujeres que tienen su primer ciclo de estimulación ovárica, para quienes los factores de riesgo son solo parcialmente conocidos, una observación estrecha para signos y síntomas tempranos de OHSS es recomendada.

Para reducir el riesgo del OHSS, evaluaciones ultrasonográficas del desarrollo folicular y/o determinación de los niveles de estradiol séricos deben realizarse antes del tratamiento y en intervalos regulares durante el tratamiento. La determinación simultánea de los niveles séricos de estradiol puede ser útil. En ART, existe un riesgo aumentado de OHSS con 18 o más folículos de 11 mm o más en diámetro. Cuando hay 30 o más folículos en total, se recomienda retener la administración de hCG.

Dependiendo de la respuesta ovárica, las siguientes medidas pueden ser consideradas para reducir el riesgo de OHSS: retener la estimulación adicional con una gonadotropina durante un máximo de 3 días (inercia); retener hCG y cancelar el ciclo de tratamiento; administrar una dosis menor a 10.000 UI de hCG urinaria para desencadenar la maduración de oocito final, por ejemplo, 5.000 UI de hCG urinaria o 250 microgramos de rec-hCG (que es equivalente a aproximadamente 6.500 UI de hCG urinaria); cancelar la transferencia de embriones frescos y criopreservar embriones;

Evitar la administración de hCG para soporte de la fase lútea.

La adherencia a la dosis y régimen de tratamiento de Elonva® recomendado y el monitoreo cuidadoso de la respuesta ovárica es importante para reducir el riesgo del OHSS. Si se desarrolla OHSS, el manejo estándar y apropiado de OHSS debe ser implementado y seguido.

Torsión Ovárica

Ha sido reportada torsión ovárica después del tratamiento con gonadotropinas, incluyendo Elonva®. Esto puede estar relacionado con otras condiciones, tal como el OHSS, embarazo, cirugías abdominales previas, historia pasada de torsión ovárica, y quistes ováricos previos o actuales. El daño al ovario debido a un suministro de sangre reducido puede ser limitado por un diagnóstico temprano y detorsión inmediata.

Embarazos y nacimientos Múltiples

Embarazos y nacimientos múltiples han sido reportados para todos los tratamientos de gonadotropina, incluyendo Elonva®. A la mujer y su compañero se les debe informar sobre los riesgos potenciales para la madre (complicaciones del embarazo y parto) y el neonato (bajo peso al nacer) antes de iniciar el tratamiento. En mujeres sometidas a procedimientos ART, el riesgo de embarazo múltiple está relacionado principalmente con el número de embriones transferidos.

Embarazo Ectópico

Las mujeres infértiles sometidas a ART, tienen una incidencia aumentada de embarazos ectópicos. Es importante tener una confirmación por ultrasonido temprana que un embarazo es intrauterino, y excluir la posibilidad de embarazo extrauterino.

Malformaciones Congénitas

La incidencia de malformaciones congénitas después de ART puede ser ligeramente más alta después de concepciones espontáneas. Esto se cree que se debe a diferencias en las características de los padres (por ejemplo, edad materna, características del esperma) y la incidencia más alta de múltiples embarazos.

Neoplasmas Ováricos y otros del Sistema Reproductivo

Se han presentado reportes de neoplasmas ováricos y otros neoplasmas del sistema reproductivo, tanto benignos como malignos, en mujeres que han sido sometidas a múltiples regímenes de tratamiento para el tratamiento de la infertilidad. No se ha establecido si el tratamiento con o sin gonadotropinas aumenta el riesgo de estos tumores en mujeres infértiles.

Complicaciones Vasculares

Eventos tromboembólicos, ambos en asociación con y separados de OHSS, han sido reportados después del tratamiento con gonadotropinas, incluyendo Elonva®. Trombosis intravascular, la cual puede originarse en los vasos venosos o arteriales, puede resultar en un flujo sanguíneo reducido a órganos vitales o las extremidades. En mujeres con factores de riesgo reconocidos generalmente para eventos tromboembólicos, tales como una historia personal o familiar, obesidad severa o trombofilia, el tratamiento con gonadotropinas, incluyendo Elonva® pueden aumentar aún más este riesgo. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropina, incluyendo Elonva®, deben ser sopesados frente a los riesgos. Sin embargo, se debe mencionar, que el embarazo en sí también porta un riesgo aumentado de trombosis

Reacciones adversas: Las reacciones adversas al medicamento reportadas con más frecuencia durante el tratamiento con ELONVA® en estudios clínicos son OHSS (5,2%, ver también la sección 4.4), dolor pélvico (4,1%), y molestia (5,5%), dolor de cabeza (3,2%), náuseas (1,7%), fatiga (1,4%) y dolencias de los senos (incluyendo sensibilidad) (1,2%).

Clasificación por sistema y órgano	Frecuencia	Reacción Adversa
------------------------------------	------------	------------------

Clasificación por sistema y órgano	Frecuencia	Reacción Adversa
Trastornos del sistema nervioso	Común No común	Dolor de cabeza Mareo
Trastornos gastrointestinales	Común No común	Nauseas Dolor abdominal, vómito, diarrea, estreñimiento, y distensión abdominal.
Trastornos del sistema reproductivo y del seno	Común No común	OHSS, dolor pélvico, y molestia, dolencias en senos Torsión ovárica
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Común	Fatiga

Las principales reacciones al medicamento en mujeres tratadas con ELONVA® en estudios clínicos de acuerdo con la clasificación por sistema y órgano y frecuencia; común ($\geq 1\%$, $< 10\%$), no común ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$). Además, el embarazo ectópico, aborto espontáneo y múltiples gestaciones han sido reportados. Estos son considerados como relacionados con el ART o embarazo subsecuente.

Interacciones: No se han realizado estudios de interacción con Elonva® y otros medicamentos. Debido a que corifolitropina alfa no es un sustrato de las enzimas del citocromo P450, no se anticipa ninguna interacción metabólica con otros productos medicinales.

Via de administración: Subcutánea

Dosificación y grupo etario: El tratamiento con Elonva® debe ser iniciado bajo supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de problemas de fertilidad.

Posología

En mujeres con un peso corporal ≤ 60 kilogramos, una dosis única de 100 microgramos debe ser administrada.

En mujeres con un peso corporal > 60 kilogramos, una dosis única de 150 microgramos debe ser administrada.

Día 1 de Estimulación:

Elonva® debe ser administrado como una inyección subcutánea única, preferiblemente en la pared abdominal, durante la fase folicular temprana del ciclo menstrual.

Las dosis recomendadas de Elonva® han sido establecidas solamente en un régimen de tratamiento con un antagonista de GnRH.

Día 5 o 6 de Estimulación:

El tratamiento con un antagonista de la Hormona Liberadora de Gonadotropina (GnRH) debe iniciarse en el día 5 o día 6 de estimulación dependiendo de la respuesta ovárica, es decir, el número y tamaño de los folículos en crecimiento. La determinación simultánea de los niveles de estradiol sérico puede ser útil. El antagonista de GnRH es utilizado para prevenir fluctuaciones prematuras de la Hormona Luteinizante (LH).

Día 8 de Estimulación:

Siete días después de la inyección con ELONVA® en el día 1 de estimulación, el tratamiento COS puede ser continuado con inyecciones diarias de Hormona Folículo Estimulante (recombinante) ((rec)FSH) hasta que los criterios para desencadenar la maduración del oocito final (3 folículos \geq 17 mm) hayan sido alcanzados. La dosis diaria de (rec)FSH puede depender de la respuesta ovárica, que debe ser monitoreada por evaluaciones ultrasonográficas regulares desde el día 5 o 6 de estimulación en adelante. Si la respuesta es normal, una dosis diaria de 150 UI de (rec)FSH es recomendada. La administración de (rec)FSH en el día de la administración de la Gonadotropina Coriónica humana (hCG) puede ser omitida, dependiendo de la respuesta ovárica. En general, el desarrollo folicular adecuado es logrado en promedio para el día noveno de tratamiento (rango 6 a 18 días).

Tan pronto como tres folículos \geq 17 mm son observados, una inyección única de 5.000 hasta 10.000 UI de hCG urinaria es administrada el mismo día o el día después para inducir la maduración del oocito final. En caso de una excesiva respuesta ovárica, ver las recomendaciones proporcionadas en la sección 4.4 con el fin de reducir el riesgo de desarrollar síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS).

Poblaciones especiales

Deterioro renal: No se han realizado estudios clínicos en pacientes con insuficiencia renal. Debido a que la tasa de eliminación de la corifolitropina alfa podría estar reducida en pacientes con insuficiencia renal, el uso de Elonva® en estas mujeres no es recomendado.

Deterioro hepático: Aunque datos en pacientes con deterioro hepático no se encuentran disponibles, es poco probable que el deterioro hepático afecte la eliminación de la corifolitropina alfa.

Población pediátrica

El uso de Elonva® en la población pediátrica no es relevante dentro de la indicación aprobada.

Método de administración

La inyección subcutánea de Elonva® puede aplicarse por la misma mujer o su compañero, siempre que instrucciones apropiadas sean proporcionadas por el médico. La auto-administración de Elonva® debe realizarse únicamente por mujeres que están bien motivadas, entrenadas de forma adecuada y con acceso a asesoría experta.

Condición de venta: Con fórmula médica. Uso exclusivo de médico especialista

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto S-CCPPI-MK8962-SOI-082013^a y la Información para prescribir CCDS-MK8962-SOI-082013^a, para los productos de la referencia.

3.1.3.11. RITUXIMAB

Expediente : 20103488
 Radicado : 2015167018
 Fecha : 10/12/2015
 Interesado : Tecnoquímicas S.A.

Composición:

Cada vial de 100 mg contiene 100mg de Rituximab.
 Cada vial de 500 mg contiene 100mg de Rituximab.

Forma farmacéutica: Vial

Indicaciones: Linfoma No-Hodgkin (LNH)

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

Leucemia linfática crónica (LLC)

Pacientes que no hayan sido tratados previamente o que estén en recidiva o hayan sido refractarios a un tratamiento previo, Rituximab está indicado en combinación con quimioterapia. Es limitada la evidencia sobre la eficacia y seguridad del tratamiento con Rituximab en pacientes previamente tratados con anticuerpos monoclonales, Rituximab incluido (ya sea solo o acompañado de quimioterapia).

Artritis reumatoidea (AR)

- En pacientes adultos con Artritis Reumatoidea activa grave que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), incluyendo uno o más tratamientos con inhibidores del factor de necrosis tumoral (FNT).
- Rituximab en combinación con Metotrexato (MTX) está indicado para el tratamiento, ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño articular medido con rayos-X y mejorar la función física, cuando se administra en combinación con Metotrexato.

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

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

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

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

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

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

Precauciones y advertencias:

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP):

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

El uso de Rituximab puede asociarse con un mayor riesgo de LMP. Los pacientes deben ser monitorizados a intervalos regulares para detectar cualquier nuevo signo o síntoma neurológico, así como cualquier empeoramiento que pueda indicar LMP. Si se sospechase que el paciente sufre LMP, debe suspenderse la administración de Rituximab hasta que se haya descartado dicha posibilidad. El médico debe evaluar a los pacientes para determinar si los síntomas son indicativos de alteración neurológica, y si es así, si estos síntomas son indicativos de LMP, en este caso valorar interconsulta con neurólogo. Considerar, además de la evaluación, la realización de imagen como resonancia magnética preferiblemente con contraste, un análisis del LCR para detectar ADN del virus JC y 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 primera 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 tumoral 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, necrosis epidérmica tóxica. Estas reacciones han tenido un inicio variable que incluyó reportes con inicio el primer día de exposición al fármaco. Discontinuar esta medicación en pacientes que experimenten reacciones cutáneo 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 anti core 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, anti core 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.

Trastronos 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, taquicardia supraventricular, 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: Náuseas
 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: Hipertensión, migraña, 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 Fe. 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) 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 paciente-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 paciente-años. 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 paciente-años de los pacientes tratados con Rituximab comparado con el 1,3 por 100 paciente-año de los pacientes tratados con placebo. La proporción de los pacientes que experimentaron eventos cardíacos (todos o graves) no aumentó en los ciclos múltiples.

Anomalías de laboratorio

Se observó hipogamaglobulinemia (IgG o IgM por debajo del límite inferior de normalidad) en pacientes con artritis reumatoidea tratados con Rituximab. No se observó un incremento en la tasa general de infecciones o infecciones serias después del desarrollo de hipogamaglobulinemia.

Se observaron eventos de neutropenia asociados con el tratamiento con Rituximab en los ensayos clínicos en pacientes con artritis reumatoidea después del primer ciclo de tratamiento, la mayoría de los cuales fueron transitorios y de intensidad leve o

moderada. La neutropenia puede producirse varios meses después de la administración de Rituximab.

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

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

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

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

De ellas destacamos las reacciones relacionadas con la infusión (cualquier evento adverso producido dentro de las 24 horas siguientes a la infusión y considerado por los investigadores como relacionado con la infusión) se observaron en 12% de los 99 pacientes tratados con Rituximab mientras que el 11% de los 98 pacientes del grupo de ciclofosfamida presentaron este evento. Las reacciones relacionadas con la infusión fueron síndrome de liberación de citoquinas, rubefacción, irritación de garganta y temblor. En el grupo de Rituximab, la proporción de pacientes que experimentaron una reacción relacionada con la infusión fue del 12%, 5%, 4% y 1% después de la primera, segunda, tercera y cuarta infusión, respectivamente. Los pacientes fueron premedicados con antihistamínicos y paracetamol antes de cada infusión de Rituximab y estaban medicados con corticosteroides que pueden haber mitigado o enmascarado una reacción relacionada con la infusión; sin embargo, no existe suficiente evidencia para determinar si la premedicación disminuye la frecuencia o la gravedad de la reacción relacionada con la infusión.

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

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 paciente-años, 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.

Vía de administración: Intravenosa.

Dosificación y grupo etario:

Ajuste de dosis durante el tratamiento

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

Linfoma No-Hodgkin Folicular

La dosis sugerida es de 375mg/m² de superficie corporal, según el siguiente esquema:

a) Terapia Combinada:

Inducción: en pacientes con Linfoma Folicular que no hayan sido previamente tratados, o en pacientes en recidiva o refractarios se sugiere inducción con 375mg/m² de superficie corporal de

Rituximab por ciclo, hasta 8 ciclos, en combinación con quimioterapia.

Rituximab debe administrarse el día 1 de cada ciclo de quimioterapia, luego de la administración del glucocorticoide

asociado a la quimioterapia, si correspondiera.

Terapia de mantenimiento para quienes respondieron a inducción:

- En pacientes con Linfoma No-Hodgkin Folicular que no hayan sido tratados previamente, y que hayan respondido a la fase de inducción Rituximab se sugiere un esquema con 375mg/m² de superficie corporal, una vez cada dos meses (luego de 2 meses de la última dosis de la terapia de inducción), hasta la progresión de la enfermedad o hasta un período máximo de 2 años.
- En pacientes con Linfoma No-Hodgkin Folicular en recaída o refractarios, la posología recomendada de Rituximab, luego de 3 meses de la última dosis de la inducción, es 375mg/m² de superficie corporal, una vez cada 3 meses, hasta progresión de la enfermedad o hasta un periodo máximo de dos años.

b) Monoterapia:

- En pacientes adultos con Linfoma Folicular, en estadio III –IV en recaída o refractario la posología recomendada de Rituximab usado como monoterapia es de 375 mg/m² de superficie corporal administrada en forma de infusión IV una vez por semana durante cuatro semanas. En aquellos pacientes que hayan respondido a un tratamiento previo con Rituximab, la dosis sugerida es la misma a la anterior, es decir (375 mg/m² de superficie corporal)

administrada en forma de infusión IV una vez por semana durante cuatro semanas.

Linfoma No-Hodgkin difuso de células B grandes

La dosis sugerida es de 375mg/m² de superficie corporal según el siguiente esquema:

Rituximab debe usarse en combinación con quimioterapia CHOP. La posología recomendada es de 375mg/m² el primer día de cada ciclo de quimioterapia, durante ocho ciclos, tras la infusión IV del componente glucocorticoide del CHOP. No se han establecido la seguridad y eficacia de la combinación de Rituximab con otras

quimioterapias en Linfoma No-Hodgkin difuso de células B grandes.

Leucemia Linfática Crónica (LLC)

La dosis sugerida es de 375mg/m² previo al inicio de Quimioterapia y luego 500mg/m² el día 1 de ciclos 2 a 6.

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

Para todos los pacientes con LLC cuyo recuento de linfocitos sea > 25 x 10⁹/l se recomienda administrar 100 mg de prednisona/prednisolona intravenosa poco antes de la infusión con Rituximab para disminuir el riesgo y la gravedad de las reacciones agudas de la infusión y/o el síndrome de liberación de citoquinas.

La dosis recomendada de Rituximab en combinación con quimioterapia para pacientes no tratados previamente o que estén en recidiva o refractarios a un tratamiento previo es 375mg/m² de superficie corporal de superficie corporal administrada el día 0 del primer ciclo de tratamiento seguido de 500 mg/m² de superficie corporal el día 1 de los siguientes ciclos hasta llegar a 6 ciclos en total. La quimioterapia debe ser administrada después de la infusión de Rituximab.

Artritis Reumatoidea

Los pacientes tratados con Rituximab deben recibir información acerca del riesgo de desarrollo de Leucoencefalopatía Multifocal

Progresiva

Los pacientes deben haber recibido tratamiento con 100 mg de Metilprednisolona intravenosa 30 minutos antes de la infusión de Rituximab para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión. Antes de cada infusión de Rituximab se debe administrar siempre premedicación consistente en un analgésico/antipirético (ejemplo: paracetamol) y un antihistamínico (ejemplo: difenilhidramina).

En esta indicación cada ciclo de Rituximab se compone de dos infusiones intravenosas de 1.000 mg, separadas por dos semanas. Es decir, se sugiere una infusión iv con 1000mg de Rituximab, y dos semanas más tarde la segunda aplicación de la misma dosis. Ante la necesidad de aplicación posterior, no debiera hacerse antes de las 16 semanas, preferentemente luego de las 24 semanas del ciclo anterior.

Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeitis Microscópica (PAM)

La dosis sugerida es de 375mg/m² de superficie corporal, una vez por semana, durante 4 semanas. La dosis recomendada de Rituximab para el tratamiento de la Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM) es de 375 mg/m² de superficie corporal, en infusión IV., una vez por semana, durante 4 semanas. Para tratar los síntomas graves de la vasculitis se recomienda administrar metilprednisolona, en una dosis de 1.000 mg/día i.v. durante 1 a 3 días, seguido de prednisona oral 1 mg/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.

Condición de venta: Venta con formula medica.

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 Julio de 2015
- Información para prescribir verisión Julio/2015

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

**3.1.3.12. OPDIVOTM (NIVOLUMAB) 100mg/10mL. SOLUCIÓN INYECTABLE PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA
OPDIVOTM (NIVOLUMAB) 40mg/4mL. SOLUCIÓN INYECTABLE PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA**

Expediente : 20103618
Radicado : 2015168118
Fecha : 15/12/2015

Interesado : Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición:

Cada 10mL contiene 100mg de nivolumab

Cada 4mL contiene 40mg de nivolumab

Forma farmacéutica: Solución

Indicaciones:

Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas

Opdivotm (Nivolumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (CPNM o NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir OPDIVOTM, los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones

Melanoma irresecable o metastásico

1. Opdivotm (Nivolumab) como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico.
2. Opdivotm como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico, positivo para la mutación BRAF V600, y progresión de la enfermedad luego del tratamiento con ipilimumab y un inhibidor de BRAF
3. Opdivotm, en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico.

Carcinoma de células renales

Opdivotm (Nivolumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa

Contraindicaciones:

OPDIVOTM (nivolumab) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previamente demostrada a nivolumab o a cualquier componente del producto.

Precauciones y advertencias: OPDIVOTM (nivolumab) puede provocar reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria. Descartar una etiología alternativa y

administrar corticosteroides basado en la severidad de la reacción. Las reacciones adversas inmunomediadas pueden involucrar cualquier sistema orgánico; la mayoría de las reacciones adversas inmunomediadas clínicamente significativas reportadas a la fecha son neumonitis, colitis, hepatitis, nefritis y disfunción renal, e hipotiroidismo e hipertiroidismo. Las reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria pueden ocurrir en cualquier momento durante o luego de la discontinuación de la terapia con Opdivotm. Opdivotm puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con Opdivotm y durante al menos 5 meses después de la última dosis de Opdivotm.

Reacciones adversas: La reacción adversa más común (reportada en al menos el 20% de los pacientes con melanoma) fue erupción.

Las reacciones adversas más comunes (reportadas en al menos el 20% de los pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas de tipo escamoso) fueron fatiga, disnea, dolor musculoesquelético, disminución del apetito, tos, náuseas y constipación.

Interacciones: No se han realizado estudios farmacocinéticos formales de interacciones medicamentosas con Opdivo

Vía de administración: Intravenosa.

Dosificación y grupo etario:

Dosis recomendada para Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC).

La dosis recomendada de OPDIVOTM es de 3 mg/kg administrada en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas, hasta la aparición de progresión de la enfermedad o de una toxicidad inaceptable.

Dosis recomendada para Melanoma irresecable metastásico.

Monoterapia: La dosis recomendada de Opdivotm, administrado como monoterapia, es de 3 mg/kg administrada en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas, hasta la aparición de progresión de la enfermedad o de una toxicidad inaceptable.

Combinación: La dosis recomendada de Opdivotm es de 1 mg/kg administrada en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos, seguida por ipilimumab el mismo día,

cada 3 semanas por 4 dosis. La dosis subsiguiente como monoterapia recomendada de Opdivotm, es de 3 mg/kg en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas, hasta la aparición de progresión de la enfermedad o de una toxicidad inaceptable.

Dosis recomendada para el carcinoma de células renales.

La dosis recomendada de Opdivotm es de 3 mg/kg administrada en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas, hasta la aparición de progresión de la enfermedad o de una toxicidad inaceptable.

Condición de venta: Venta con fórmula médica, Uso Institucional

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

- Aprobación de la Evaluación Farmacológica
- Aprobación de una Nueva Entidad Química, Forma Farmacéutica y
- Concentración.
- Solicitud de clasificación como Nueva Entidad Química y aplicación de la protección de datos de prueba del Decreto 2085 de 2002.
- Aprobación de Indicaciones y Contraindicaciones
- Aprobación de Información para Prescribir
- Aprobación de Inserto

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

3.1.3.13. MABTHERA

Expediente : 20102680
 Radicado : 2015160936
 Fecha : 02/12/2015
 Interesado : Productos Roche S.A.

Composición: cada vial contiene 1600mg de Rituximab

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: Leucemia linfocítica crónica MabThera i.v./s.c. en combinación con quimioterapia está indicado en el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) que no han recibido previamente tratamiento y LLC recidivante o resistente al tratamiento

Contraindicaciones: MabThera está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al rituximab, a cualquiera de sus excipientes o a las proteínas murinas.

Precauciones y advertencias:

Reacciones relacionadas con la administración de MabThera s.c.

Se han notificado reacciones cutáneas locales, incluidas reacciones en el lugar de inyección, en pacientes que recibieron MabThera por vía s.c. Entre los síntomas se encontraban los siguientes: dolor, hinchazón, induración, hemorragia, eritema, prurito y exantema (v. 2.6 Reacciones adversas). Algunas reacciones cutáneas locales ocurrieron más de 24 horas después de la administración s.c. del fármaco. La mayoría de las reacciones cutáneas locales observadas tras la administración de la formulación s.c. fueron leves o moderadas y se resolvieron sin aplicar ningún tratamiento específico.

Todos los pacientes deben recibir siempre la primera dosis de MabThera mediante administración i.v. para evitar la administración irreversible de la dosis completa de MabThera s.c. durante el ciclo 1. En este ciclo, el paciente corre el mayor riesgo de sufrir una reacción relacionada con la infusión, que puede tratarse eficazmente reduciendo la velocidad de infusión o interrumpiendo la administración. La formulación s.c. sólo se administrará en el segundo ciclo o en los ciclos posteriores. Los pacientes que no puedan recibir la dosis completa de MabThera i.v. en infusión seguirán recibiendo MabThera i.v. en los ciclos posteriores. En pacientes que pueden recibir la dosis completa de MabThera i.v. en infusión, los ciclos posteriores de MabThera pueden administrarse por vía s.c. usando la formulación s.c. de MabThera (v. 2.2 Posología y forma de administración). Como ocurre con la formulación i.v., MabThera s.c. debe administrarse en un entorno con un equipo completo de reanimación inmediatamente disponible y bajo la estrecha vigilancia de un profesional sanitario. La premedicación, que consiste en un analgésico/antipirético y un antihistamínico, se administrará siempre antes de cada dosis de MabThera s.c. También debe considerarse la premedicación con glucocorticoides.

Se debe observar a los pacientes durante al menos 15 minutos después de administrar MabThera por vía s.c. Puede ser apropiado un periodo más prolongado en pacientes con riesgo elevado de presentar reacciones de hipersensibilidad.

Se debe indicar a los pacientes que han de ponerse inmediatamente en contacto con el médico que los trata si en cualquier momento después de la administración del fármaco

aparecen síntomas que son indicativos de reacciones de hipersensibilidad graves o de un síndrome de liberación de citosinas.

Reacciones adversas: Formulación subcutánea: Las reacciones cutáneas locales, incluidas las reacciones en el lugar de la inyección, fueron muy frecuentes en pacientes que recibieron MabThera s.c. En el estudio de fase III SABRINA (BO22334), se notificaron reacciones cutáneas locales hasta en el 20% de los pacientes que recibieron MabThera s.c. Las reacciones cutáneas locales más frecuentes en el grupo de MabThera s.c. fueron el eritema en el lugar de la inyección (13%), el dolor en el lugar de la inyección (7%) y el edema en el lugar de la inyección (4%). Se observaron eventos similares en el estudio SAWYER (BO25341), y se registraron hasta en el 42% de los pacientes del grupo de MabThera s.c. Las reacciones cutáneas locales más frecuentes fueron el eritema en el lugar de la inyección (26%), el dolor en el lugar de la inyección (16%) y la tumefacción en el lugar de la inyección (5%). Los eventos que se observaron tras la administración s.c. fueron leves o moderados, salvo un paciente del estudio SABRINA que notificó una reacción cutánea local con una intensidad de grado 3 (exantema en el lugar de la inyección) y dos pacientes del estudio SAWYER que presentaron reacciones cutáneas locales de grado 3 (eritema en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección y tumefacción en el lugar de la inyección). La mayor frecuencia de reacciones cutáneas locales de cualquier grado en el grupo de MabThera s.c. se registró en el primer ciclo s.c. (ciclo 2), y a continuación en el segundo; la incidencia disminuyó en las inyecciones posteriores.

Por lo demás, el perfil de seguridad de MabThera s.c. fue comparable al de la formulación i.v.

No se observaron casos de anafilaxia o de reacciones de hipersensibilidad graves, síndrome de liberación de citocinas o síndrome de lisis tumoral después de la administración s.c. durante el programa de desarrollo de la formulación s.c.

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas graves
Reacciones relacionadas con la administración:

El riesgo de reacciones agudas relacionadas con la administración asociadas a la formulación s.c. de MabThera se evaluó en tres estudios clínicos.

En el estudio SparkThera (BP22333), no se notificaron reacciones graves relacionadas con la administración.

En el estudio SABRINA (BO22334), se notificaron reacciones graves relacionadas con la administración (grado ≥ 3) en 2 pacientes (2%) después de administrar MabThera s.c.

Estos eventos consistieron en erupción en el lugar de la inyección y sequedad bucal de grado 3.

En el estudio SAWYER (BO25341), se notificaron reacciones graves relacionadas con la administración (grado ≥ 3) en 4 pacientes (5%) después de administrar MabThera s.c. Estos eventos consistieron en trombocitopenia de grado 4, y ansiedad, eritema en el lugar de la inyección y urticaria de grado 3.

Interacciones: Los datos sobre posibles interacciones farmacológicas con MabThera de los que se dispone actualmente son limitados.

En los pacientes con LLC, la coadministración con MabThera i.v. no pareció tener ningún efecto en la farmacocinética de la fludarabina o la ciclofosfamida; por otro lado, no se observó ningún efecto de la fludarabina ni la ciclofosfamida en la farmacocinética de MabThera.

Los pacientes con anticuerpos humanos antimurinos (HAMA) o anticuerpos humanos antiquiméricos (HACA) pueden sufrir reacciones alérgicas o de hipersensibilidad si reciben otros anticuerpos monoclonales diagnósticos o terapéuticos.

Vía de Administración: subcutánea

Dosificación y grupo etario: Leucemia linfocítica crónica

Formulaciones intravenosa y subcutánea (1.600 mg)

Antes de cada administración de MabThera, se premedicará siempre al paciente con un analgésico/antipirético (por ejemplo: paracetamol) y un antihistamínico (por ejemplo: difenhidramina).

También se planteará la premedicación con glucocorticoides, sobre todo si MabThera no se administra en combinación con una quimioterapia que contenga esteroides.

A fin de aminorar el riesgo de síndrome de lisis tumoral en los pacientes con LLC, se recomienda la profilaxis con una hidratación adecuada y la administración de uricostáticos, que comenzará 48 antes de iniciar el tratamiento. En los pacientes con LLC cuya cifra de linfocitos sea $>25 \times 10^9/l$, se recomienda administrar prednisona o prednisolona, en dosis de 100 mg i.v., poco antes de la administración de MabThera, para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones agudas a la infusión y el síndrome de liberación de citocinas.

Ajustes posológicos durante el tratamiento:

No se recomienda reducir la dosis de MabThera. Cuando MabThera se administra en combinación con quimioterapia, se debe reducir la dosis habitual de los quimioterápicos.

Formulación subcutánea (1.600 mg)

Todos los pacientes deben recibir siempre la primera dosis de MabThera por vía i.v. (v. «Primera administración intravenosa» y «Administraciones subcutáneas posteriores»). La formulación s.c. sólo se administrará en el segundo ciclo o en los ciclos posteriores.

Primera administración intravenosa:

La primera administración de MabThera i.v. debe hacerse mediante infusión i.v. en una dosis de 375 mg/m² de superficie corporal. La velocidad de infusión inicial recomendada es de 50 mg/h; posteriormente, la velocidad puede aumentarse a razón de 50 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h.

Administraciones subcutáneas posteriores:

La dosis recomendada de MabThera s.c. en combinación con quimioterapia es de 1.600 mg, administrada el día 1 de cada ciclo de quimioterapia, durante 5 ciclos. La quimioterapia debe administrarse después de MabThera.

Los pacientes que no pudieron recibir la dosis completa de MabThera i.v., seguirán recibiendo los ciclos posteriores con dosis de MabThera i.v.

En pacientes que pueden recibir la dosis completa de MabThera i.v. en infusión, los ciclos posteriores pueden administrarse por vía s.c. usando la formulación s.c. de MabThera.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

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

- Evaluación farmacológica para la nueva concentración.
- Inserto versión febrero de 2015 CDS27.0
- Información para prescribir versión febrero de 2015 CDS27.0

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

Composición: cada vial contiene 1600mg de Rituximab

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: Leucemia linfocítica crónica MabThera i.v./s.c. en combinación con quimioterapia está indicado en el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) que no han recibido previamente tratamiento y LLC recidivante o resistente al tratamiento

Contraindicaciones: MabThera está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al rituximab, a cualquiera de sus excipientes o a las proteínas murinas.

Precauciones y advertencias:

Reacciones relacionadas con la administración de MabThera s.c.

Se han notificado reacciones cutáneas locales, incluidas reacciones en el lugar de inyección, en pacientes que recibieron MabThera por vía s.c. Entre los síntomas se encontraban los siguientes: dolor, hinchazón, induración, hemorragia, eritema, prurito y exantema (v. 2.6 Reacciones adversas). Algunas reacciones cutáneas locales ocurrieron más de 24 horas después de la administración s.c. del fármaco. La mayoría de las reacciones cutáneas locales observadas tras la administración de la formulación s.c. fueron leves o moderadas y se resolvieron sin aplicar ningún tratamiento específico.

Todos los pacientes deben recibir siempre la primera dosis de MabThera mediante administración i.v. para evitar la administración irreversible de la dosis completa de MabThera s.c. durante el ciclo 1. En este ciclo, el paciente corre el mayor riesgo de sufrir una reacción relacionada con la infusión, que puede tratarse eficazmente reduciendo la velocidad de infusión o interrumpiendo la administración. La formulación s.c. sólo se administrará en el segundo ciclo o en los ciclos posteriores. Los pacientes que no puedan recibir la dosis completa de MabThera i.v. en infusión seguirán recibiendo MabThera i.v. en los ciclos posteriores. En pacientes que pueden recibir la dosis completa de MabThera i.v. en infusión, los ciclos posteriores de MabThera pueden administrarse por vía s.c. usando la formulación s.c. de MabThera (v. 2.2 Posología y forma de administración). Como ocurre con la formulación i.v., MabThera s.c. debe administrarse en un entorno con un equipo completo de reanimación inmediatamente disponible y bajo la estrecha vigilancia de un profesional sanitario. La premedicación, que consiste en un analgésico/antipirético y un

antihistamínico, se administrará siempre antes de cada dosis de MabThera s.c. También debe considerarse la premedicación con glucocorticoides.

Se debe observar a los pacientes durante al menos 15 minutos después de administrar MabThera por vía s.c. Puede ser apropiado un periodo más prolongado en pacientes con riesgo elevado de presentar reacciones de hipersensibilidad.

Se debe indicar a los pacientes que han de ponerse inmediatamente en contacto con el médico que los trata si en cualquier momento después de la administración del fármaco aparecen síntomas que son indicativos de reacciones de hipersensibilidad graves o de un síndrome de liberación de citosinas.

Reacciones adversas: Formulación subcutánea: Las reacciones cutáneas locales, incluidas las reacciones en el lugar de la inyección, fueron muy frecuentes en pacientes que recibieron MabThera s.c. En el estudio de fase III SABRINA (BO22334), se notificaron reacciones cutáneas locales hasta en el 20% de los pacientes que recibieron MabThera s.c. Las reacciones cutáneas locales más frecuentes en el grupo de MabThera s.c. fueron el eritema en el lugar de la inyección (13%), el dolor en el lugar de la inyección (7%) y el edema en el lugar de la inyección (4%). Se observaron eventos similares en el estudio SAWYER (BO25341), y se registraron hasta en el 42% de los pacientes del grupo de MabThera s.c. Las reacciones cutáneas locales más frecuentes fueron el eritema en el lugar de la inyección (26%), el dolor en el lugar de la inyección (16%) y la tumefacción en el lugar de la inyección (5%). Los eventos que se observaron tras la administración s.c. fueron leves o moderados, salvo un paciente del estudio SABRINA que notificó una reacción cutánea local con una intensidad de grado 3 (exantema en el lugar de la inyección) y dos pacientes del estudio SAWYER que presentaron reacciones cutáneas locales de grado 3 (eritema en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección y tumefacción en el lugar de la inyección). La mayor frecuencia de reacciones cutáneas locales de cualquier grado en el grupo de MabThera s.c. se registró en el primer ciclo s.c. (ciclo 2), y a continuación en el segundo; la incidencia disminuyó en las inyecciones posteriores.

Por lo demás, el perfil de seguridad de MabThera s.c. fue comparable al de la formulación i.v.

No se observaron casos de anafilaxia o de reacciones de hipersensibilidad graves, síndrome de liberación de citocinas o síndrome de lisis tumoral después de la administración s.c. durante el programa de desarrollo de la formulación s.c.

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas graves Reacciones relacionadas con la administración:

El riesgo de reacciones agudas relacionadas con la administración asociadas a la formulación s.c. de MabThera se evaluó en tres estudios clínicos.

En el estudio SparkThera (BP22333), no se notificaron reacciones graves relacionadas con la administración.

En el estudio SABRINA (BO22334), se notificaron reacciones graves relacionadas con la administración (grado ≥ 3) en 2 pacientes (2%) después de administrar MabThera s.c. Estos eventos consistieron en erupción en el lugar de la inyección y sequedad bucal de grado 3.

En el estudio SAWYER (BO25341), se notificaron reacciones graves relacionadas con la administración (grado ≥ 3) en 4 pacientes (5%) después de administrar MabThera s.c. Estos eventos consistieron en trombocitopenia de grado 4, y ansiedad, eritema en el lugar de la inyección y urticaria de grado 3.

Interacciones: Los datos sobre posibles interacciones farmacológicas con MabThera de los que se dispone actualmente son limitados.

En los pacientes con LLC, la coadministración con MabThera i.v. no pareció tener ningún efecto en la farmacocinética de la fludarabina o la ciclofosfamida; por otro lado, no se observó ningún efecto de la fludarabina ni la ciclofosfamida en la farmacocinética de MabThera.

Los pacientes con anticuerpos humanos antimurinos (HAMA) o anticuerpos humanos antiquméricos (HACA) pueden sufrir reacciones alérgicas o de hipersensibilidad si reciben otros anticuerpos monoclonales diagnósticos o terapéuticos.

Vía de Administración: subcutánea

Dosificación y grupo etario: Leucemia linfocítica crónica

Formulaciones intravenosa y subcutánea (1.600 mg)

Antes de cada administración de MabThera, se premedicará siempre al paciente con un analgésico/antipirético (por ejemplo: paracetamol) y un antihistamínico (por ejemplo: difenhidramina).

También se planteará la premedicación con glucocorticoides, sobre todo si MabThera no se administra en combinación con una quimioterapia que contenga esteroides.

A fin de aminorar el riesgo de síndrome de lisis tumoral en los pacientes con LLC, se recomienda la profilaxis con una hidratación adecuada y la administración de uricostáticos, que comenzará 48 antes de iniciar el tratamiento. En los pacientes con LLC cuya cifra de linfocitos sea $>25 \times 10^9/l$, se recomienda administrar prednisona o prednisolona, en dosis de 100 mg i.v., poco antes de la administración de MabThera, para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones agudas a la infusión y el síndrome de liberación de citocinas.

Ajustes posológicos durante el tratamiento:

No se recomienda reducir la dosis de MabThera. Cuando MabThera se administra en combinación con quimioterapia, se debe reducir la dosis habitual de los quimioterápicos.

Formulación subcutánea (1.600 mg)

Todos los pacientes deben recibir siempre la primera dosis de MabThera por vía i.v. (v. «Primera administración intravenosa» y «Administraciones subcutáneas posteriores»). La formulación s.c. sólo se administrará en el segundo ciclo o en los ciclos posteriores.

Primera administración intravenosa:

La primera administración de MabThera i.v. debe hacerse mediante infusión i.v. en una dosis de 375 mg/m² de superficie corporal. La velocidad de infusión inicial recomendada es de 50 mg/h; posteriormente, la velocidad puede aumentarse a razón de 50 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h.

Administraciones subcutáneas posteriores:

La dosis recomendada de MabThera s.c. en combinación con quimioterapia es de 1.600 mg, administrada el día 1 de cada ciclo de quimioterapia, durante 5 ciclos. La quimioterapia debe administrarse después de MabThera.

Los pacientes que no pudieron recibir la dosis completa de MabThera i.v., seguirán recibiendo los ciclos posteriores con dosis de MabThera i.v.

En pacientes que pueden recibir la dosis completa de MabThera i.v. en infusión, los ciclos posteriores pueden administrarse por vía s.c. usando la formulación s.c. de MabThera.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto versión febrero de 2015 CDS27.0 y la Información para prescribir versión febrero de 2015 CDS27.0, para el producto de la referencia.

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

3.1.3.14. GLARGIN

Expediente : 20092857
 Radicado : 2015058842 / 2015163058
 Fecha : 01/12/2015
 Interesado : Laboratorios Chalver de Colombia S.A
 Fabricante : Gan & Lee Pharmaceuticals

Composición: Cada mL de solución inyectable contiene 100.00 U.I. de insulina glargina (Aproximadamente 3,64 mg de Insulina Glargina)

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Diabetes Mellitus en la cual se requiere tratamiento con Insulina.

Contraindicaciones: Hipoglucemia.
 Pacientes sensibles a la insulina glargina o a otros excipientes de la inyección.

Precauciones y Advertencias: No mezcle la inyección de insulina glargina con otra insulina o diluyente, asegúrese de que ninguna otra sustancia se encuentre en el interior de la jeringa antes de su uso.

La acción prolongada de la insulina glargina está relacionada con la velocidad de liberación de la insulina después de la inyección subcutánea. Puede ocurrir hipoglucemia severa en el caso de la aplicación intravenosa de la dosis. No inyectar insulina glargina por vía intravenosa.

La inyección de insulina glargina no se puede administrar para el tratamiento de la diabetes cetoácida. Se recomienda la inyección intravenosa de insulina de acción corta o análoga de insulina de acción rápida.

La dosis de insulina del paciente con insuficiencia renal se puede reducir debido al lento metabolismo de la insulina.

La dosis de insulina de los pacientes con insuficiencia hepática grave puede ser reducida debido a la menor capacidad de gluconeogénesis y lento el metabolismo de la insulina.

Cualquier cambio a otro tipo de insulina debe estar sujeto a los consejos del médico. Si cambia la concentración, marca y tipo (insulina animal, insulina humana, análogo de insulina humana) y/o el proceso de fabricación, la dosis debe ser ajustada.

Enfermedades combinadas, en particular en infecciones, siempre resulta en aumento de la dosis de insulina

La alimentación irregular o gran cantidad de ejercicio pueden provocar hipoglucemia, que puede disminuir la atención y la reacción de los pacientes, lo que puede ser peligroso para los pacientes al hacer actividades importantes (como operar máquinas o conducción de automóviles), especialmente para los pacientes con incidencia de hipoglucemia asintomática y pacientes con incidencia de hipoglucemias frecuentes. La incidencia de la hipoglucemia generalmente se relaciona con la forma de dosificación y la dosis de insulina, que puede variar con el cambio de plan terapéutico. La insulina glargina proporciona insulina basal estable, por lo que se puede predecir que la reacción de hipoglucemia es rara; ensayos clínicos han demostrado que, en comparación con NPH, la insulina glargina tiene una menor incidencia de hipoglucemia.

Se debe tener precaución especial y monitorización de la glucosa sanguínea, principalmente en pacientes en los cuales los acontecimientos hipoglucémicos puedan tener especial relevancia clínica, como los pacientes con estenosis significativa de las arterias coronarias o de los vasos que irrigan el cerebro, así como en pacientes con retinopatía proliferativa, especialmente si no se han tratado con fotocoagulación.

Los síntomas de advertencia de hipoglucemia en algunos pacientes pueden cambiar o no de manera obvia, por lo tanto, se tiene que supervisar estrechamente nivel de glucosa en la sangre y ajustar la dosis de insulina cuando sea necesario con el fin de reducir el riesgo de aparición de la complicación de la diabetes.

Al igual que otros tipos de insulinas, este producto es una hormona peptídica y no se recomienda su empleo para los atletas.

Uso en mujeres embarazadas y en periodo de lactancia: No hay resultados de investigación sistemática para el uso de este producto en mujeres embarazadas. Para pacientes con diabetes que estén en embarazo o planean quedar embarazada se sugieren mantener un buen control del metabolismo en todo el período de embarazo y vigilar de cerca el nivel de glucosa en sangre. La dosis de insulina en el periodo de gestación se puede reducir durante los tres primeros meses y se incrementa durante el segundo y tercer trimestre.

La dosis de insulina después del parto puede reducirse rápidamente, por lo tanto, necesita ser ajustada y durante la dieta de lactancia para reducir el riesgo de hiperglucemia, se debe vigilar simultánea y cuidadosamente el nivel de glucosa en sangre.

Uso en niños: La seguridad y la eficacia de la insulina glargina en pacientes pediátricos diabéticos, necesita ser evaluadas debido a la limitada experiencia.

Uso en ancianos: La dosis de insulina puede reducirse en pacientes diabéticos mayores de edad debido a la insuficiencia renal progresiva.

Reacciones adversas: Hipoglucemia: La hipoglucemia ocurre si se selecciona erróneamente la forma de dosificación de insulina, se administra en demasía y/o el control de la dieta no está en armonía con el ejercicio.

Lipodistrofia: Si el sitio de inyección no se utiliza alternativamente, puede producirse atrofia o hiperplasia lipídica.

Reacciones alérgicas: Reacciones alérgicas locales pueden ocurrir en el sitio de la inyección cuando se emplea terapia de insulina, tales como enrojecimiento, dolor, picor, urticaria, hinchazón e inflamación; todas estas reacciones son siempre leves y temporales y desaparecerán en el tratamiento continuo. Reacciones alérgicas sistémicas pueden ocurrir de manera poco común, pero pueden poner en peligro la vida del paciente.

Visión: Alteraciones temporales de la visión pueden ocurrir cuando el control de la glucosa en sangre presenta cambios. Cambios patológicos de la retina de diabéticos que se puede presentar deterioro temporal debido a la mejora rápida de control de glucosa en la sangre causada por el tratamiento intensivo con insulina.

Otras reacciones: El tratamiento con insulina puede inducir la producción de anticuerpos de insulina. Los anticuerpos que tienen reacción cruzada con la insulina humana y la insulina glargina aparecen en la misma frecuencia que con el tratamiento de NPH y tratamiento de la insulina glargina. Debido a la existencia de los anticuerpos

de insulina se sugiere ajustar la dosis de insulina con el fin de corregir la tendencia de la hiperglucemia o hipoglucemia.

Es raro la retención de sodio y la formación de edema en el tratamiento con insulina, pero se debe prestar atención cuando el tratamiento con insulina es intensivo.

Interacciones: Muchos medicamentos afectan el metabolismo de la glucosa, por lo que la dosis de insulina se debe ajustar en consecuencia.

La dosis de insulina se puede aumentar para aquellos pacientes que están tomando agentes que incrementan la glucosa en la sangre como anticonceptivos orales, corticoides y sustitutos de las hormonas tiroideas.

La dosis de insulina en diabéticos puede ser reducido para aquellos que están tomando agentes que disminuyen la glucosa en la sangre, como antidiabéticos orales, salicilatos (aspirina), antibióticos de sulfonamida y algunos antidepresivos. En tal caso, los pacientes deben consultar a su médico sobre los medicamentos que están tomando.

Vía de administración: Subcutánea.

Dosificación y grupo etario: El producto contiene como activo insulina glargina, un análogo de la insulina, y presenta una duración de acción prolongada. Por tal motivo debe administrarse una vez al día a cualquier hora pero todos los días a la misma hora.

La pauta posológica (dosis y horario) se debe ajustar de manera individual. En pacientes con diabetes tipo 2, también se puede administrar junto con antidiabéticos orales.

Grupo Etario: Adultos y niños mayores de 6 años con Diabetes Mellitus Tipo II.

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. 2015010506, emitido mediante Acta No. 14 de 2015, numeral 3.1.3.4, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia por cuanto la información presentada de inmunogenicidad para el producto no es suficiente y no se anexan las

validaciones de las metodologías utilizadas, tal y como se solicitó mediante Acta No.14 de 2015, numeral 3.1.3.4.

3.1.3.15. THYMOGAM®

Expediente : 20024740
 Radicado : 2015091254
 Fecha : 16/07/2015
 Interesado : HB Human Bioscience S.A.S.
 Fabricante : Bharat Serums And Vaccines Limited

Composición: Cada 5mL contiene 250mg de Inmunoglobulina antitimocítica equina

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

- Tratamiento de anemia aplásica moderada o severa en pacientes que no son adecuados para tratamiento con trasplante de médula ósea.
- Profilaxis y tratamiento de episodios de rechazo en el trasplante de órganos

Contraindicaciones:

Reacción de anafilaxia a este medicamento o a otro preparado de gammaglobulina equina.

Precauciones y Advertencias:

Debe ser utilizado por médicos o personal de salud con experiencia en terapia inmunosupresora en sitios de atención.

Se debe suspender su uso si se presenta trombocitopenia o leucopenia severa que no remitan.

Reacciones adversas:

- Transplante renal: La experiencia clínica principal con inmunoglobulina antitimocítica equina, ha sido en pacientes de aloinjerto renal, que recibían concurrentemente tratamiento inmunosupresor estándar. En estos pacientes, los investigadores han reportado más frecuentemente fiebre, escalofríos, leucopenia, trombocitopenia, artralgia y reacciones dermatológicas, tales como erupción cutánea, urticaria, ronchas, eritema y prurito.

- Anemia aplástica: Las reacciones adversas frecuentemente reportadas en pacientes incluidos en estudios de anemia aplástica fueron: fiebre, escalofríos, erupciones en la piel, artralgias y trombocitopenia. En pacientes con anemia aplástica y otras anomalías hematológicas, que recibieron inmunoglobulina antimitocítica equina, se observaron resultados anormales de la función hepática (SGOT, SGPT, fosfatasa alcalina) y de la función renal (creatinina sérica). En algunos ensayos, se han reportado hallazgos clínicos y de laboratorio, de la enfermedad del suero.
- Otras reacciones reportadas son: dolor de cabeza, náuseas, vómitos, diarrea, disnea, hipotensión, sudoración nocturna, estomatitis, dolor de pecho, dolor de espalda, dolor en el sitio de infusión, fístula y tromboflebitis periférica. Las reacciones raramente reportadas son: edema periorbital, agitación, mareo, debilidad o desmayos, malestar general, dolor epigástrico o hipo, laringoespasma, parestesia, linfadenopatía, infección, dehiscencia de la herida, hiperglucemia, hipertensión, edema, edema pulmonar, derrame pleural, taquicardia, convulsiones, anafilaxis, obstrucción de la vena íliaca, trombosis de la arteria renal, proteinuria y necrosis epidérmica tóxica.

Interacciones: Cuando se están reduciendo las dosis de corticosteroides y otros inmunosupresores, pueden aparecer algunas reacciones a Thymogam previamente enmascarados. En tales circunstancias, observe a los pacientes con especial cuidado durante la terapia con Thymogam.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y grupo etario: Anemia Aplástica:

La dosificación recomendada para el tratamiento de la Anemia Aplástica es de 10 a 20 mg/kg por día, por 8-14 días, seguida por terapia de días alternos, por un total de 21 dosis. Los pacientes deben monitorearse continuamente para vigilar el surgimiento de una trombocitopenia. Cuando se administra con un régimen de cuidados de apoyo, puede inducir una remisión hematológica de parcial a completa.

Receptores de injertos Renales halógenos:

Los receptores adultos de injertos renales halógenos han recibido de 10 a 30 mg/kg de peso corporal x día, y los pocos niños que fueron estudiados recibieron una dosis de 5 a 25 mg/kg por día.

En el tratamiento de rechazo:

La dosificación recomendada en adultos es de 10 a 15 mg/kg diarios por 14 días, seguidos por una terapia de días alternados por 14 días más, llevando el número total

de dosis a 21 dosis en 28 días. Inicie la terapia al momento de diagnosticar el primer episodio de rechazo. Para demorar el inicio del primer episodio de rechazo, comience la terapia dentro de las 24 horas anteriores o posteriores al trasplante.

Thymogam puede utilizarse también concomitantemente con azatioprina y corticosteroides, los cuales se usan también para suprimir la respuesta inmunológica.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015011756, emitido mediante Acta No. 19 de 2015, numeral 3.1.3.6, con el fin de allegar el documento Sfet.y Report, versión 1 del 30/11/2015, para el producto de la referencia, emitido por Bharrt Serums an Vaccines Ltda, para continuar con el proceso de aprobación los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario
- Información para prescribir versión 1/ julio 16 de 2015.

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

3.1.3.16. OMNITROPE SOLUCION INYECTABLE EN CARTUCHO DE 10mg / 1.5 mL

Expediente : 20022714
 Radicado : 2015144022
 Fecha : 29/10/2015
 Interesado : Novartis de Colombia S.A.
 Fabricante : Sandoz GMBH

Composición: Cada 1.5 mL contiene 10 mg de somatropina recombinante (30 U.I.)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Lactantes, niños y adolescentes con: trastorno del crecimiento debido a secreción insuficiente de la hormona de crecimiento (GH); trastorno del crecimiento asociado a síndrome de Turner; trastorno del crecimiento asociado a insuficiencia renal

crónica; trastorno del crecimiento (puntuación de la desviación estándar actual de la talla (SDS) < 2.5 y sds < -1 ajustada para los padres) en niños y adolescentes nacidos con baja talla para su edad gestacional (PEG), con un peso al nacer y/o longitud por debajo de -2 desviación estándar (DE), que no alcanzaron el estirón de crecimiento (velocidad de crecimiento (VC) sds < 0 durante el último año) a los cuatro años de edad o más.; el síndrome de Prader - Willi (SPW) para la mejoría del crecimiento y composición corporal.

El diagnóstico de spw debe ser confirmado por pruebas genéticas apropiadas.

Adultos: Terapia de sustitución en los adultos con deficiencia pronunciada de la hormona de crecimiento, se define como pacientes con deficiencia grave de la hormona de crecimiento en la edad adulta, a los pacientes con patología pituitaria hipotalámica conocida y con, por lo menos, una deficiencia hormonal de pituitaria conocida que no sea prolactina. Estos pacientes deben someterse a una prueba dinámica única, para así diagnosticar o excluir una deficiencia de la hormona del crecimiento.

En los pacientes con un comienzo de deficiencia gh aislada en la niñez (sin pruebas de enfermedad hipotálamo-hipofisaria o de la irradiación craneal). Se recomiendan dos pruebas dinámicas, excepto en aquellos que presenten concentraciones bajas de ig-i (sds < -2) que pueden ser considerados para recibir una sola prueba. El punto de corte de la prueba dinámica debe ser escrito.

Posología: La posología y la pauta de dosificación deben individualizarse; trastorno del crecimiento debido a secreción insuficiente de la hormona del crecimiento en los pacientes pediátricos; en términos generales se recomienda una dosis de 0.025 a 0.035 mg / kg de peso corporal por día o de 0.7 a 1.0 mg/ m (2) (metro cuadrado) de superficie corporal por día incluso dosis más altas han sido utilizadas. síndrome de Prader Willi para la mejora del crecimiento y composición corporal en los pacientes pediátricos: en general se recomienda una dosis de 0.035 mg/kg de peso corporal por día o 1.0 mg / metro cuadrado de superficie corporal por día, no exceder las dosis diarias de 2.7 mg.; trastorno del crecimiento asociado al síndrome de Turner: se recomienda una dosis de 0.045 a 0.050 mg/kg de peso corporal al día o 1.4 mg/ metro cuadrado de superficie corporal; trastorno del crecimiento asociado a insuficiencia renal crónica: se recomienda una dosis de 1.4 mg/ metro cuadrado de superficie corporal al día (de 0.045 a 0.050 mg/kg de peso corporal al día); trastorno del crecimiento en los niños y adolescentes nacidos con baja talla para su edad gestacional (epg): se recomienda una dosis de 0.035 mg/kg de peso corporal pro día o (1 mg/metro cuadrado de superficie corporal por día)

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la somatropina o a alguno de los excipientes: La somatropina no debe usarse cuando existan indicios de actividad tumoral. Debiendo completarse el tratamiento antitumoral antes de inicial el tratamiento con somatropina. La somatropina no debe usarse en la promoción del crecimiento en los pacientes con epífisis cerradas. Los pacientes con enfermedad crítica aguda que presenten complicaciones después de cirugía cardiaca abdominal aguda o enfermedades similares no deben ser tratados con somatropina.

Precauciones y Advertencias: La dosis diaria máxima recomendada no debe ser excedida.

Sensibilidad a insulina:

Somatropina puede inducir un estado de resistencia a la insulina. Para pacientes con diabetes mellitus, la dosis de insulina puede requerir un ajuste cuando se instituye la terapia de somatropina. Los pacientes con diabetes, intolerancia a la glucosa, o factores de riesgo adicionales para diabetes deben ser monitoreados de cerca durante la terapia de somatropina.

Función tiroidea:

La hormona de crecimiento aumenta la conversión extra tiroidea de T₄ a T₃, que puede resultar en una reducción del T₄ sérico y un aumento de las concentraciones séricas de T₃. Si bien los niveles hormonales tiroideos periféricos han permanecido dentro de los rangos de referencia de sujetos sanos, teóricamente puede presentarse hipotiroidismo en sujetos con hipotiroidismo subclínico. Por esta razón, es necesario proceder al monitoreo de la función tiroidea en todos los pacientes. En pacientes con hipopituitarismo en la terapia estándar de remplazo, el efecto potencial del tratamiento con la hormona de crecimiento en la función tiroidea debe ser monitoreado de cerca.

En la deficiencia de hormona de crecimiento, secundaria al tratamiento de enfermedad maligna, se recomienda dar atención a los signos de relapso de la malignidad.

En pacientes con perturbaciones endocrinas, incluyendo la deficiencia de hormona de crecimiento, puede presentarse deslizamiento de la epífisis de la cadera con más frecuencia que en la población general. Los pacientes que cojeen durante el tratamiento con somatropina deben ser examinados clínicamente.

En infantes sobrevivientes de cáncer, se ha reportado un riesgo incrementado de un segundo neoplasma en pacientes tratados con somatropina después de su primer neoplasma. Tumores intracraneales, en particular meningiomas, en pacientes tratados con radiación a la cabeza para el primer neoplasma, fueron los más comunes de estos segundos neoplasmas.

Hipertensión craneana benigna:

En caso de dolor de cabeza severo o recurrente, problemas visuales, náusea y/o vómito, se recomienda una fundoscopia para edema papilar. Si se confirma el edema papilar, se debe considerar un diagnóstico de hipertensión craneana benigna y, si es apropiado, se deberá discontinuar el tratamiento con hormona de crecimiento. Actualmente, las evidencias son insuficientes para poder recomendar un procedimiento específico sobre la continuación del tratamiento con hormonas de crecimiento en pacientes con hipertensión craneana resuelta. Si el tratamiento de hormonas de crecimiento es retomado, se requiere el monitoreo cuidadoso para síntomas de hipertensión craneana.

Leucemia:

Se ha reportado la ocurrencia de leucemia en un número reducido de pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento, algunos de los cuales fueron tratados con somatropina. Sin embargo, no hay evidencias de que la incidencia aumente en los receptores de hormonas de crecimiento sin factores de predisposición.

Anticuerpos:

Tal como ocurre con todos los productos con contenido de somatropina, un pequeño porcentaje de pacientes pueden desarrollar anticuerpos a somatropina. Somatropina ha dado origen a la formación de anticuerpos en cerca del 1% de los pacientes. La capacidad de unión de estos anticuerpos es baja y no produce efecto en la tasa de crecimiento. Las pruebas para anticuerpos de somatropina deben ser realizadas en todos los pacientes que presenten falta de respuesta sin explicación.

Pacientes mayores:

La experiencia con pacientes mayores de 80 años es limitada. Los pacientes mayores pueden ser más sensibles a la acción de somatropina, por lo que pueden tener más probabilidad de presentar reacciones adversas.

Enfermedad crítica aguda:

Los efectos de somatropina en la recuperación fueron estudiados en dos estudios placebo controlado que incluyeron a 522 pacientes adultos con enfermedad crítica que presentaron complicaciones tras una cirugía de corazón abierto, cirugía abdominal, trauma accidental múltiple o falla respiratoria aguda.

La mortalidad fue más elevada en pacientes tratados con 5.3 o 8 mg de somatropina, 42% vs. 19%. Con base en esa información, estos tipos de pacientes no deben ser tratados con somatropina. Como no hay información disponible sobre la seguridad de la terapia de sustitución de hormonas de crecimiento en pacientes con enfermedad crítica

aguda, los beneficios del tratamiento continuado en esta situación deben ser sopesados frente a los riesgos potenciales.

En todos los pacientes que desarrollen otra enfermedad crítica aguda o una similar, el posible beneficio del tratamiento con somatropina debe ser sopesado frente al riesgo potencial involucrado.

Síndrome de Prader-Willi:

En pacientes con PWS, el tratamiento debe ser siempre en combinación con una dieta con restricción de calorías.

Hay reportes de fatalidades asociadas con el uso de la hormona de crecimiento en pacientes pediátricos con PWS quienes tenían uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad severa (pacientes con peso o altura superior a 200%), historia de deterioro respiratorio o apnea del sueño o infección respiratoria no identificada. Los pacientes con uno o más de estos factores de riesgo pueden tener riesgo incrementado.

Antes del inicio del tratamiento con somatropina, los pacientes con PWS, signos de obstrucción de las vías respiratorias superiores, apnea del sueño o infecciones respiratorias deben ser evaluados.

Si se observan hallazgos patológicos durante la evaluación de la obstrucción de las vías respiratorias superiores, el niño debe ser remitido a un especialista de oído, nariz y garganta para el tratamiento y resolución de la perturbación respiratoria antes de iniciar el tratamiento con hormonas de crecimiento.

La apnea del sueño debe ser evaluada antes del inicio del tratamiento con hormonas de crecimiento por medio de métodos reconocidos como sean la polisomnografía u oximetría durante la noche, y monitoreados si hay sospecha de apnea del sueño.

Si durante el tratamiento con somatropina los pacientes muestran signos de obstrucción de las vías respiratorias superiores (incluyendo inicio o aumento de la ronquera), habrá que interrumpir el tratamiento y proceder a una nueva evaluación de ENT.

Todos los pacientes con PWS deben ser monitoreados si hay sospecha de apnea del sueño.

Los pacientes deben ser monitoreados para signos de infección respiratoria, que deben ser diagnosticados lo más pronto posible y tratados agresivamente.

Todos los pacientes con PWS deben tener control de peso efectivo antes y durante el tratamiento con hormonas de crecimiento.

La escoliosis es común en pacientes con PWS. La escoliosis puede progresar en cualquier niño durante el crecimiento rápido. Los signos de escoliosis pueden ser monitoreados durante el tratamiento.

La experiencia con el tratamiento prolongado en adultos y en pacientes con PWS es limitada.

Niños pequeños para la edad de gestación (*small for gestational age, SGA*):

En niños pequeños con SGA, se deben excluir otras razones médicas o tratamientos que podrían explicar la perturbación del crecimiento antes de dar inicio al tratamiento.

En niños SGA, se recomienda medir la insulina y la glucosa sanguínea en ayuno antes del inicio del tratamiento, y de ahí en adelante cada año. En pacientes con aumento de riesgo de diabetes mellitus (por ej. historia familiar de diabetes, obesidad, resistencia severa a la insulina, acanthosis nigricans), se debe realizar la prueba de tolerancia a la glucosa oral (*oral glucose tolerance testing, OGTT*). Si se presenta diabetes manifiesta, no se debe administrar la hormona de crecimiento.

En niños SGA, se recomienda medir el nivel de IGF-I antes del inicio del tratamiento y de ahí en adelante dos veces al año. Si en las mediciones repetidas de los niveles de IGF-I exceden +2 SD comparadas con las referencias existentes para la edad y el estado de pubertad, el ratio IGF-I / IGFBP-3 puede tenerse en cuenta para considerar el ajuste de dosis.

La experiencia con el inicio del tratamiento en pacientes SGA cercanos al inicio de la pubertad es limitada. Por esta razón, no se recomienda iniciar el tratamiento cerca del inicio de la pubertad. La experiencia en pacientes con síndrome de Silver-Russell es limitada.

Parte del aumento de estatura obtenido al tratar niños de baja estatura nacidos con SGA con la hormona de crecimiento puede perderse si el tratamiento es suspendido antes de que alcance la estatura final.

Insuficiencia renal crónica:

En la insuficiencia renal crónica, la función renal debe estar por debajo del 50% de lo normal antes de iniciar la terapia. Para verificar la perturbación del crecimiento, se debe acompañar el crecimiento durante un año antes de la institución de la terapia. Durante este periodo, el tratamiento conservador para la insuficiencia renal (que incluye control

de la acidosis, hiperparatiroidismo y estado nutricional) ya debe estar establecido y debe ser mantenido durante el tratamiento.

El tratamiento debe ser discontinuado en caso de trasplante renal.

Hasta la fecha, no hay disponibles datos sobre la estatura final en pacientes con insuficiencia renal crónica tratados con somatropina.

Pancreatitis en los niños:

Los niños tratados con somatropina tienen un mayor riesgo de desarrollar pancreatitis comparados con los adultos tratados con somatropina. Si bien es rara, se debe considerar la pancreatitis en niños tratados con somatropina quienes desarrollen dolor abdominal

Dosificación y Grupo Etario: Sólo debe recibir este medicamento de un médico que tenga experiencia con la hormona de crecimiento y que haya confirmado su diagnóstico.

Dosificación recomendada

La dosis depende de su tamaño, de la afección para la que recibe tratamiento y de lo bien que funcione la hormona de crecimiento en usted. Todas las personas son diferentes. El médico le aconsejará acerca de su dosis individualizada de Omnitrope en miligramos (mg) a partir de su peso corporal en kilogramos (kg) o por su superficie corporal, calculada a partir de su estatura y peso en metros cuadrados (m²), así como su pauta de tratamiento. No cambie la dosificación y la pauta de tratamiento sin consultarle al médico.

Niños con deficiencia de la hormona de crecimiento:

0,025 a 0,035 mg/kg de peso corporal al día o 0,7 a 1,0 mg/m² de superficie corporal al día. Pueden utilizarse dosis más altas. Cuando la deficiencia de hormona de crecimiento continúa durante la adolescencia, Omnitrope® debe continuarse hasta finalizar el desarrollo físico.

Niñas con síndrome de Turner:

0,045 a 0,050 mg/kg de peso corporal al día o 1,4 mg/m² de superficie corporal al día.

Niños con insuficiencia renal crónica:

0,045 a 0,050 mg/kg de peso corporal al día o 1,4 mg/m² de superficie corporal al día). Pueden ser necesarias dosis más altas si la velocidad de crecimiento es demasiado baja. Puede ser necesario un ajuste de la dosis después de seis meses de tratamiento.

Niños con síndrome de Prader-Willi:

0,035 mg/kg de peso corporal al día o 1,0 mg/m² de superficie corporal al día. La dosificación diaria no debe ser superior a 2,7 mg. El tratamiento no debe utilizarse en los niños que casi han dejado de crecer después de la pubertad.

Niños nacidos más pequeños o más ligeros que lo esperado y con un trastorno del crecimiento:

0,035 mg/kg de peso corporal al día o 1,0 mg/m² de superficie corporal al día. Es importante continuar el tratamiento hasta que se alcance la estatura final. El tratamiento debe suspenderse después del primer año si no responde, o si ha alcanzado la estatura final y dejado de crecer.

Adultos con deficiencia de la hormona de crecimiento:

Si la deficiencia de la hormona de crecimiento comienza durante la vida adulta, debe comenzar con 0,15 a 0,3 mg al día. Esta dosificación debe aumentarse gradualmente según los resultados de los análisis de sangre, así como la respuesta clínica y los efectos secundarios. La dosis de mantenimiento diaria rara vez es superior a 1,0 mg diarios. Las mujeres pueden necesitar dosis más altas que los hombres. La dosificación debe vigilarse cada seis meses. Debe utilizarse la dosis mínima eficaz. Siga las instrucciones que le haya dado el médico.

Vía de Administración: Subcutanea

Interacciones: El tratamiento concomitante con glucocorticoides puede inhibir los efectos promotores del crecimiento de los productos con contenido de somatropina. Siendo así, los pacientes tratados con glucocorticoides deben ser objeto de monitoreo cuidadoso de su crecimiento para evaluar el potencial impacto del tratamiento con glucocorticoides en el crecimiento

Los datos de un estudio de interacción realizado con pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento sugiere que la administración de somatropina puede aumentar la depuración de compuestos que se sabe son metabolizados por las isoenzimas de citocromo P450. La depuración de compuestos metabolizados por el citocromo P 450 3A4 (por ejemplo, esteroides sexuales, corticoesteroides, anticonvulsivantes y ciclosporina) puede aumentar especialmente, conllevando a menores niveles plasmáticos de estos compuestos. El significado clínico de este hecho no es conocido.

Efectos Adversos: Los pacientes con deficiencia de la hormona de crecimiento se caracterizan por el déficit de volumen extracelular. Cuando se inicia el tratamiento con somatropina, este déficit es rápidamente corregido. En pacientes adultos, las reacciones adversas relacionadas con la retención de líquidos, como sean el edema periférico, rigidez musculo-esquelética, artralgia, mialgia y parestesia son comunes. En

general estos eventos adversos son leves a moderados, presentándose en los primeros meses de tratamiento y desapareciendo espontáneamente o con la reducción de la dosis.

La incidencia de estos efectos adversos está relacionada con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y posiblemente inversamente relacionada con la edad del paciente en el inicio de la deficiencia de hormona de crecimiento. Estos efectos adversos son poco comunes en los niños.

Somatropina ha dado origen a la formación de anticuerpos en aproximadamente el 1% de los pacientes. La capacidad de unión de estos anticuerpos ha sido baja y no se han observado cambios clínicos asociados con su formación.

Los efectos no deseados han sido observados y reportados durante el tratamiento con somatropina con las frecuencias a continuación: Muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy rara ($< 1/10,000$), no conocido (no puede ser estimado de la data disponible)

Ensayos clínicos en niños con déficit de hormona de crecimiento

Tratamiento a largo término de niños con problemas de crecimiento debido a insuficiente secreción de hormona de crecimiento

Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos):
Poco común: Leucemia †

Desordenes del metabolismo y la nutrición:

No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso:

No conocido: Parestesia*, hipertensión benigna intracraneal

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo:

Poco comunes: Artralgia*

No conocidas: Mialgia*, rigidez musculo esquelética*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración:

Muy comunes: Reacción en el sitio de inyección^{\$}

No conocidas: Edema periférico*

Investigaciones:

No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo ‡

* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

§ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

† Reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero a incidencia parece ser similar en niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

Ensayos clínicos en niños con insuficiencia renal crónica

Tratamiento a largo termino de niños con deficiencia de crecimiento debida a insuficiencia renal crónica

Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos):
No conocido: Leucemia †

Desordenes del metabolismo y la nutrición:

No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso:

No conocido: Parestesia*, hipertensión benigna intracraneal

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo:

No conocidas: Artralgia*, Mialgia*, rigidez musculo esquelética*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración:

Comunes: Reacción en el sitio de inyección§

No conocidas: Edema periférico*

Investigaciones:

No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo ‡

* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de

los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

\$ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

† Reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero a incidencia parece ser similar en niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

Ensayos clínicos en niños con SGA

Tratamiento a largo termino de niños con perturbaciones del crecimiento debidas a nacidos pequeños para la edad gestacional

Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos):
No conocido: Leucemia †

Desordenes del metabolismo y la nutrición:
No conocido: Diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso:
No conocido: Parestesia*, hipertensión benigna intracraneal

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo:
Poco común: Artralgia*
No conocidas: Mialgia*, rigidez musculo esquelética*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración:
Comunes: Reacción en el sitio de inyección\$
No conocidas: Edema periférico*

Investigaciones:
No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo ‡

* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

\$ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

† Reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero a incidencia parece ser similar en niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

Ensayos clínicos en PWS

Tratamiento a largo término y mejora de la postura corporal de niños con perturbación de crecimiento debida a síndrome de Prader-Willi

Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos):
No conocido: Leucemia †

Desordenes del metabolismo y la nutrición:
No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso:
Común: Parestesia*, hipertensión benigna intracraneal

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo:
Común: Artralgia*, Mialgia*,
No conocidas: rigidez musculo esquelética*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración:
Comunes: Edema periférico*
No conocidas: Reacción en el sitio de inyección\$

Investigaciones:
No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo ‡

* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

\$ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

† Reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero a incidencia parece ser similar en niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

Ensayos clínicos en adultos con GHD

Terapia de reemplazo en adultos con deficiencia de hormona de crecimiento

Desordenes del metabolismo y la nutrición:

No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso:

Comun: Parestesia*, síndrome del túnel carpal

No conocidas: hipertensión craneal benigna

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo:

Muy Común: Artralgia*,

Común: Mialgia*, rigidez musculo esquelética*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración:

Muy Comunes: Edema periférico*

No conocidas: Reacción en el sitio de inyección^{\$}

Investigaciones:

No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo †

* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

^{\$} Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

† Significancia Clínica no conocida.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

Reducción de niveles de cortisol sérico:

Se ha reportado que Somatropina reduce los niveles de cortisol sérico, posiblemente por afectar las proteínas transportadoras o por afectar el clearance hepático. La relevancia clínica de estos hallazgos puede ser limitada. No obstante, el reemplazo de la terapia de corticosteroides debe ser optimizada antes del inicio de la terapia con somatropina.

Síndrome de Prader-Willi:

En la experiencia de post-mercadeo se han reportado casos raros de muerte súbita en pacientes afectados por el síndrome de Prader-Willi tratados con somatropina, aunque no ha sido demostrada una relación causal.

Leucemia:

Casos de leucemia (raros o muy raros) han sido reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina e incluidos en la experiencia post-mercadeo. No obstante, no hay evidencia de un riesgo incrementado de leucemia sin factores de predisposición, tales como radiación al cerebro o a la cabeza.

Deslizamiento de la epífisis capital femoral y la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes

Deslizamiento de la epífisis capital femoral y la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes han sido reportados en niños tratados con hormona de crecimiento.

Deslizamiento de la epífisis capital femoral ocurre más frecuentemente en casos de desórdenes endocrinos y Legg-Calvé-Perthes es más frecuente en casos de estatura corta. Pero se desconoce si estas dos patologías, son más frecuentes o no cuando hay tratamiento con somatropina. El diagnóstico debe ser considerado en un niño con falta de confort o dolor en cadera o rodilla.

Otras reacciones adversas:

Otras reacciones adversas pueden ser consideradas como efectos de clase de somatropina, tales como posible hiperglicemia causada por sensibilidad disminuida a la insulina, decrecimiento de los niveles de tiroxina libre e hipertensión craneal benigna.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica para renovación de registro sanitario
- Inserto versión enero de 2015 en evaluación en comisión revisora radicado 2015108994

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

3.1.4. NUEVA ASOCIACIÓN

3.1.4.1 BION 3 DEFENSAS

Expediente : 20104313
 Radicado : 2015172506
 Fecha : 18/12/2015
 Interesado : Merck S.A.
 Fabricante : Merck KGAA & CO

Composición: Cada tableta contiene

Vitaminas

1.	Vitamin A	800 µg
2.	Thiamin (Vitamin B1)	1.4 mg
3.	Riboflavin (Vitamin B2)	1.6 mg
4.	Vitamin B6	2.0 mg
5.	Vitamin B12	3.0 µg
6.	Vitamin D	10 µg
7.	Folic acid	300 µg
8.	Pantothenic acid	6.0 mg
9.	Biotin	150 µg
10.	Vitamin C	120 mg
11.	DL-α-Tocopherol-acetate	10 mg
12.	Nicotinamide	18 mg

Minerales

13.	Zinc	10 mg
14.	Manganese	0.4 mg
15.	Chromium	25 µg
16.	Iron	5.0 mg
17.	Selenium	55 µg
18.	Magnesium	56.25 mg
19.	Iodine	100 µg

Probióticos

20. Cultivos probióticos 29.50 mg (Equivalentes a 1.0×10^7 : Lactobacillus gasseri, Bifidobacterium bifidum, y Bifidobacterium longum)

Forma farmacéutica: Tableta con tres capas y cubierta entérica

Presentaciones: Frasco x 30 y 60 tabletas

Indicaciones: Fortalece el sistema de defensas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida alguno de los componentes de Bion 3.

Hipertiroidismo manifiesto, hipercalcemia, hiperparatiroidismo, e hipercalciuria.

Precauciones y Advertencias: Debe evitarse el consumo simultáneo con otros productos contengan vitaminas A y D. Usa con precaución en pacientes con falla renal severa debido al contenido de vitamina D (riesgo de hipercalcemia), y magnesio en el producto.

El producto contiene fructosa, sacarosa, y glucosa. Los pacientes con intolerancia a la fructosa, deficiencia de sacarasa-isomaltasa, o malabsorción de glucosa-galactosa, no deben consumir este producto.

Dosificación y Grupo Etario: La cubierta entérica protege a las cepas probióticas vivas de bacterias ácido lácticas de la exposición al ácido clorhídrico gástrico, por tanto la tableta nunca debe ser macerada o fragmentada.

Este medicamento está diseñado para personas mayores de 12 años, con la capacidad de deglutir la tableta entera.

Administrar una tableta al día con la cantidad suficiente líquido (200 ml). La dosis diaria no debe ser excedida.

Vía de Administración: Oral

Interacciones: Se desconoce hasta la fecha

Efectos Adversos: No se han especificado eventos adversos con las dosis recomendadas

Condición de Venta: Venta Libre

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos controlados con la asociación propuesta que permitan establecer los beneficios y seguridad en una indicación definida, como la propuesta, ya que la información presentada es inespecífica en cuanto al uso del producto y se limita a información de los principios activos por separado.

3.1.4.2. IBEROL C JARABE

Expediente : 20103626
 Radicado : 2015168146
 Fecha : 15/12/2015
 Interesado : Abbott Laboratories de Colombia S.A.
 Fabricante : Abbott laboratorios de Argentina

Composición: Cada 100 ml de jarabe contienen:

Vitamina	Nombre	Indicación de etiqueta para ingredientes activos (cada 100 mL)
A	Vitamina A (como palmitato 1.700.000 IU/g)	60,000 IU
B1	Clorhidrato de tiamina	30 mg
B2	Riboflavina 5 fosfato de sodio	32.9 mg
B3	Nicotinamida	200 mg
B5	Alcohol D-pantotenílico	100 mg
B6	Clorhidrato de piridoxina	20 mg
C	Ácido ascórbico	1,000 mg
D	Vitamina D3 (como vitamina D3 en aceite de maíz 1000 IU/g)	8,000 IU
	Inositol	100 mg

Forma farmacéutica: Jarabe

Indicaciones: IBEROL C jarabe es un suplemento multivitamínico con minerales añadidos que está indicado para la prevención y tratamiento de las deficiencias de

vitaminas A, D y C. Es particularmente útil en las distintas situaciones clínicas que demandan un aporte suplementario de vitaminas y minerales tales como procesos infecciosos, periodo postoperatorio, quemaduras, fracturas severas y traumatismos importantes, estados continuos de tensión (estrés), regímenes dietéticos restrictivos, trastornos de la absorción intestinal de nutrientes etc.

IBEROL C está enriquecido particularmente con estas vitaminas A, D y C superando los requerimientos diarios establecidos para la población colombiana y nunca superando los umbrales máximos permitidos que podrían llegar a presentar toxicidad

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Hipercalcemia y/o hipercalciuria. Hipervitaminosis C o D. Productos que contengan más de 10.000 UI de vitamina A están contraindicados en embarazo. La terapia con hierro está contraindicada en pacientes con talasemia, anemia sideroblástica y hemocromatosis. La administración de dosis mayores de 25.000 unidades de vitamina A está contraindicada en pacientes con enfermedad hepática crónica e hiperlipidemia

Precauciones y Advertencias:

Dosificación y Grupo Etario: La dosis diaria recomendada para el jarabe de IBEROL C en niños desde los 4 años de edad es de 10 ml.

Vía de Administración: Oral

Interacciones: Con el uso concomitante de alcohol, se ha notificado delirium y acidosis láctica.

Se ha reportado con el uso concomitante de Niacina y nicotina enrojecimiento y mareo. No se espera que este efecto se presente con niacinamida, pero los pacientes deben tener la precaución que estos agentes pueden tener efectos aditivos.

Como la piridoxina puede tener efectos sobre la dopamina, la interacción con estos medicamentos es posible. Una interacción con levodopa se ha notificado pero puede ser evitada si la levodopa se administra en combinación con un inhibidor de decarboxilasa.

Se ha reportado una disminución en los niveles de fenitoina y fenobarbital en pacientes que reciben 80 a 200 mg/día de piridoxina.

Los tiempos de protrombina se disminuyen cuando el ácido ascórbico se utiliza concomitantemente con anticoagulantes.

Los anticonceptivos orales pueden conducir a un incremento en los niveles plasmáticos de vitamina A.

El uso concomitante de tetraciclina y hierro puede resultar en alteraciones de la absorción

Estos medicamentos se deben administrar con dos o tres horas de diferencia. La absorción del hierro puede ser impedida por el uso concomitante de antiácidos y colestiramina

Efectos Adversos: Reacciones alérgicas incluyendo rash, prurito y anafilaxis se han reportado con el uso de vitaminas.

Algunos componentes se han asociado a efectos gastrointestinales como pirosis, dolor abdominal, diarrea, vómito, náuseas y anorexia.

Disfunción hepática con test de función anormal, incluyendo hiperbilirrubinemia se han reportado.

Deterioro del acné vulgaris o un exantema acneiforme se han notificado con algunos componentes.

Una decoloración de la orina se ha reportado con el uso de riboflavina.

Neuropatía sensorial periférica se ha notificado con el uso de piridoxina.

En la literatura se ha reportado la formación de cálculos, cristaluria y oxalosis con el uso de ácido ascórbico.

Decoloración de las heces fecales se han reportado con el uso de hierro.

El uso a largo plazo de vitamina A mayor de 10.000 UI puede causar falla renal aguda debido a necrosis tubular, uñas quebradizas, cambios en la pigmentación, cambios en las membranas de mucosas y piel, disminución del contenido de fluido cerebroespinal, disminución de la tolerancia a la luz del sol, resequedad, hemorragias y fisuras en los labios, edema, enuresis, fatiga, pérdida del cabello, cefalea, hipercalcemia, hipercalciuria, hiperglicemia, hiperqueratosis, hipoproteinemia, hipoprotrombinemia, incremento de la fosfatasa alcalina, colesterol, triglicéridos, hipertensión intracranial, disminución de los niveles de ácido ascórbico, papiledema, poliuria, angiomas, hipersensibilidad y dolor en huesos y articulaciones, incontinencia urinaria y vértigo.

La administración crónica de vitamina A (20,000 IU por día), cuando se toma por periodos prolongados puede causar daño hepático significativo incluyendo cirrosis. La dosis total acumulada puede ser un factor crítico. La manifestación crónica de la

intoxicación por vitamina D puede causar hipercalcemia y depósitos de sales de calcio en varios tejidos.

Condición de Venta: Venta Libre

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

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

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- La inclusión en las Normas Farmacológicas
- Información para prescribir

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

3.1.4.3 PREZCOBIX TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20104155
 Radicado : 2015171618
 Fecha : 17/12/2015
 Interesado : Janssen Cilag S.A
 Fabricante : Janssen Ortho, LLC

Composición: Cata tableta contiene 800 mg de darunavir correspondientes 867.28 mg de etanolato de darunavir y 150 mg de cobicistat

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: Prezcofix, una combinación de dosis fija de darunavir y cobicistat, se indica en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección del virus de inmunodeficiencia humana (HIV) en adultos sin tratamiento antirretroviral previo y adultos con tratamiento antirretroviral previo sin mutaciones asociadas a resistencia a darunavir (RAMs de DRV)

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a darunavir, cobicistat o cualquiera de los excipientes.

Darunavir y cobicistat son inhibidores de la isoforma de citocromo P450 3A (CYP3A). Prezcobix no debe administrarse en conjunto con medicamentos que sean altamente dependientes de CYP3A para su depuración y para los cuales las concentraciones plasmáticas aumentadas se asocian con eventos graves y/o que ponen en peligro la vida (índice terapéutico estrecho). Estos medicamentos incluyen alfuzosina, astemizol, cisaprida, colchicina (en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática), dronedarona, lovastatina, midazolam oral, pimozida, alcaloides del cornezuelo de centeno (e.g., dihidroergotamina, ergotamina, ergonovina y metilergonovina), ranolazina, sildenafil (cuando se usa para el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar), simvastatina, terfenadina, y triazolam.

La administración en conjunto de Prezcobix con inductores de CYP3A puede llevar a exposiciones más bajas de darunavir y cobicistat y a la potencial pérdida de eficacia de darunavir y posible resistencia. Los pacientes que están tomando Prezcobix no deben usar productos que contengan carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifampina o hierba de San Juan.

Precauciones y advertencias:

Se debe advertir a los pacientes que la terapia antirretroviral actual no cura el HIV y no se ha probado que prevenga la transmisión del HIV. Se deben continuar usando las precauciones adecuadas.

La seguridad y eficacia de Prezcobix en pacientes pediátricos no han sido establecidas. Prezcobix no debe usarse en niños menores de 3 años de edad en vista de la toxicidad observada en ratas jóvenes con darunavir (de 20 mg/kg a 1000 mg/kg) hasta de 23 a 26 días de edad.

Ancianos: Ya que hay disponible poca información en el uso de Prezcobix en pacientes de 65 y mayores, se debe tener precaución con la administración de Prezcobix en pacientes ancianos, dada la mayor frecuencia de función hepática dismiuida y de enfermedad concomitante u otra terapia.

Reacciones de piel severas

Durante el programa de desarrollo clínico de darunavir (N=3063), donde se administró darunavir en conjunto con dosis bajas de ritonavir, reacciones de piel severas, que pueden acompañarse de fiebre y/o elevaciones de las transaminasas, se han reportado

en 0.4% de los pacientes. El Síndrome de Stevens Johnson se ha reportado rara vez (< 0.1%); y durante la experiencia posterior a la comercialización necrolisis epidérmica tóxica, Exantema por Fármacos con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS)^{iv}, y pustulosis exantemática generalizada aguda se han reportado muy rara vez (< 0.01%). Suspendir Prezcoibix inmediatamente si se desarrollan signos y síntomas de reacciones de piel severas. Esto puede incluir pero no está limitado a exantema severo o exantema acompañado de fiebre, malestar general, fatiga, dolores musculares o articulares, ampollas, lesiones orales, conjunctivitis, hepatitis y/o eosinofilia.

Ocurrió exantema (de todos los grados de severidad, independientemente de la causalidad) en 10.3% de pacientes tratados con darunavir/ritonavir. El exantema fue principalmente de leve a moderado, comúnmente ocurrió dentro de las primeras cuatro semanas de tratamiento y se resolvió con la continuación de la dosis. La tasa de suspensión debida a exantema en pacientes usando darunavir/ritonavir fue 0.5%.

El exantema ocurrió más comúnmente en sujetos que recibieron tratamiento previo con regímenes que contenían darunavir/ritonavir + raltegravir comparados con sujetos que recibieron darunavir/ritonavir sin raltegravir o raltegravir sin darunavir/ritonavir. Sin embargo, el exantema que se consideró relacionado al fármaco ocurrió a tasas similares para los tres grupos. Estos exantemas fueron de leves a moderados en severidad y no limitaron la terapia; no hubo suspensiones debidas a exantema.

En un ensayo de brazo único que investigó 800 mg de darunavir una vez al día en combinación con 150 mg de cobicistat una vez al día y otros antirretrovirales, 15.7% de los pacientes experimentaron exantema, y 2.2% suspendió el tratamiento debido a exantema. El exantema fue principalmente de leve a moderado, comúnmente ocurrió dentro de las primeras cuatro semanas de tratamiento y se resolvió con la continuación de la dosis.

Darunavir contiene una fracción de sulfonamida. Prezcoibix debe usarse con precaución en pacientes con alergia a sulfonamida conocida. En los estudios clínicos con darunavir/ritonavir, la incidencia y severidad del exantema fue similar en pacientes con o sin historia de alergia a sulfonamida.

Pacientes con condiciones coexistentes:

Insuficiencia hepática:

No existen datos de farmacocinética obtenidos con Prezcoibix en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, hay datos de farmacocinética para los agentes solos del Prezcoibix, darunavir y cobicistat. Prezcoibix debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Los datos demostraron que los parámetros de farmacocinética en estado estable de darunavir administrado en conjunto con ritonavir a dosis bajas en sujetos con insuficiencia leve y moderada fueron comparables con aquellos en sujetos sanos. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de cobicistat entre sujetos con insuficiencia hepática moderada (Clase B de Child-Pugh) y sujetos sanos. No se requiere ajuste de dosis para Prezcoibix en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

Hepatotoxicidad:

Se ha reportado hepatitis inducida por fármaco (e.g. hepatitis aguda, hepatitis citolítica) con darunavir/ritonavir. Durante el programa de desarrollo clínico de darunavir (N=3063), se reportó hepatitis en 0.5% de los pacientes que recibieron terapia combinada con darunavir/ritonavir. Los pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis B o C crónica activa, tienen un riesgo aumentado de anomalías de la función hepática incluyendo eventos adversos hepáticos severos.

Se deben realizar pruebas de laboratorio adecuadas antes de iniciar la terapia con Prezcoibix y los pacientes deben ser monitoreados durante el tratamiento. Se debe considerar una mayor vigilancia de AST/ALT en pacientes con hepatitis crónica, cirrosis subyacentes, o en pacientes que tengan elevaciones de transaminasas previas al tratamiento, especialmente durante los primeros meses del tratamiento con Prezcoibix.

Ante la evidencia de disfunción hepática nueva o de empeoramiento de esta (incluyendo elevación clínicamente significativa de las enzimas hepáticas y/o síntomas como fatiga, anorexia, náusea, ictericia, orina oscura, sensibilidad hepática, hepatomegalia) en pacientes con Prezcoibix debe considerarse inmediatamente la interrupción o suspensión del tratamiento.

Insuficiencia renal:

Ya que la depuración renal de darunavir y cobicistat es limitada, no se espera una disminución en la depuración corporal total de darunavir y cobicistat en pacientes con insuficiencia renal. Como darunavir y cobicistat se unen fuertemente a proteínas plasmáticas, es poco probable que se eliminen de manera significativa mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Cobicistat ha demostrado disminuir la depuración de creatinina estimada debido a la inhibición de la secreción tubular de creatinina sin afectar la función renal glomerular. Un aumento en la creatinina sérica debido al efecto inhibitorio de cobicistat generalmente no excede 0.4 mg por dL de la basal. Este efecto se debe considerar

cuando Prezcobix se administra en conjunto con un fármaco que tiene recomendaciones de ajuste de dosis guiado por la depuración de creatinina estimada.

Pacientes hemofílicos:

Ha habido reportes de sangrado aumentado, incluyendo hematomas de piel espontáneos y hemartrosis en pacientes con hemofilia tipo A y B tratados con inhibidores de proteasa (PIs) de HIV. En algunos pacientes se administró factor VIII adicional. En más de la mitad de los casos reportados, el tratamiento con PIs de HIV se continúa o reintroduce si el tratamiento fue suspendido. Se ha sugerido una relación causal, aunque el mecanismo de acción no ha sido aclarado. Por lo tanto, los pacientes hemofílicos deben de ser informados sobre la posibilidad de mayor sangrado.

Hiperglucemia:

Se han reportado la nueva aparición de diabetes mellitus, hiperglucemia, o exacerbación de diabetes mellitus existente en pacientes que reciben terapia antirretroviral, incluyendo PIs de HIV. En alguno de estos pacientes la hiperglucemia fue severa y en algunos casos también asociada con cetoacidosis. Muchos pacientes tuvieron condiciones médicas confusas, algunos de los cuales necesitaron terapia con agentes que han sido asociados con el desarrollo de diabetes mellitus o hiperglucemia.

Redistribución de la grasa y trastornos metabólicos:

La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes infectados por HIV. Actualmente se desconocen las consecuencias a largo plazo de estos eventos. No se conoce por completo el mecanismo. Se ha planteado la hipótesis de una conexión entre la lipomatosis visceral y PIs de HIV y lipoatrofia y NRTIs. Se ha asociado un riesgo más alto de lipodistrofia con factores individuales tales como mayor edad, y con factores relacionados al fármaco como una duración mayor del tratamiento antirretroviral y trastornos metabólicos asociados. El examen clínico debe incluir la evaluación de signos físicos de redistribución de la grasa. Se deben considerar las mediciones de lípidos séricos y glucosa sanguínea en ayuno. Los trastornos lipídicos deben manejarse como resulte clínicamente adecuado.

Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune:

En pacientes infectados por HIV con deficiencia inmune severa al momento de la implementación de la terapia antirretroviral combinada (CART), puede surgir una reacción inflamatoria a patógenos oportunistas asintomáticos o residuales y causar condiciones clínicas graves, o agravamiento de lo síntomas. Típicamente, dichas reacciones se han observado dentro de las primeras semanas o meses del inicio de la

CART. Ejemplos relevantes son retinitis por citomegalovirus, infecciones por micobacterias generalizadas y/o focalizadas, y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Cualquier síntoma inflamatorio debe ser evaluado y se debe instituir el tratamiento cuando sea necesario.

También se ha reportado que ocurren trastornos autoinmunes tales como enfermedad de Graves en un entorno de reconstitución inmune; sin embargo, el momento de aparición es más variable, y puede ocurrir muchos meses después de iniciar el tratamiento.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis – Adultos

Pacientes sin tratamiento antirretroviral previo:

El régimen de dosis recomendado es una tableta de Prezcobix tomado una vez al día con alimento.

Pacientes con tratamiento antirretroviral previo sin mutaciones asociadas a resistencia a darunavir (RAMs de DRV)*

El régimen de dosis recomendado es una tableta de Prezcobix tomado una vez al día con alimento.

* RAMs de DRV: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V.

Se recomienda la prueba genotípica de HIV para todos los pacientes con tratamiento antirretroviral (ART) previo. Cuando la prueba genotípica de HIV no es factible y se considera el tratamiento con darunavir,

- Para pacientes con tratamiento con inhibidor de proteasa previo, se debe usar Prezista en lugar de Prezcobix. Referirse a la información del producto Prezista para las recomendaciones de dosis
- En pacientes sin tratamiento con inhibidor de proteasa previo, se puede usar Prezcobix

El tipo de comida no afecta la exposición a Prezcobix.

Grupo etareo: Pacientes adultos

Vía de administración: Oral

Interacciones: No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas usando Prezcobix. Prezcobix contiene darunavir y cobicistat, las interacciones que se han

identificado con darunavir (en combinación con ritonavir a dosis bajas) y/o con cobicistat determinan las interacciones que pueden ocurrir con Prezcobix.

Darunavir es un inhibidor de CYP3A, un inhibidor débil de CYP2D6, y un inhibidor de P-gp. Cobicistat es un inhibidor de CYP3A y CYP2D6. Cobicistat inhibe los transportadores de glicoproteína P (P-gp), BCRP, OATP1B1 y OATP1B3. No se espera que cobicistat inhiba CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 o CYP2C19. No se espera que cobicistat induzca CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, uridina difosfato glucuronosiltransferasa 1A1 (UGT1A1), o proteína de resistencia a múltiples fármacos 1 (MDR1).

La administración en conjunto de prezcobix y medicamentos metabolizados principalmente por CYP3A y/o CYP2D6 puede resultar en el aumento de concentraciones plasmáticas de dichos medicamentos, lo cual puede aumentar o prolongar su efecto terapéutico y se puede asociar con eventos adversos graves y/o que amenazan la vida.

Darunavir y cobicistat son metabolizados por CYP3A. Se esperaría que los fármacos que inducen la actividad de CYP3A disminuyeran las concentraciones plasmáticas de darunavir y cobicistat lo cual podría potencialmente llevar a una pérdida de eficacia de darunavir y un posible desarrollo de resistencia. La administración en conjunto de Prezcobix y otros medicamentos que inhiben CYP3A puede aumentar las concentraciones plasmáticas de darunavir y cobicistat.

Prezcobix no debe usarse en combinación con otro antirretroviral que requiera un potenciador farmacocinético. Prezcobix no debe usarse concurrentemente con productos o regímenes que contengan darunavir, ritonavir o cobicistat.

El perfil de interacción de darunavir depende de si ritonavir o cobicistat son usados como potenciadores farmacocinéticos, por lo tanto, pueden haber diferentes recomendaciones para el uso de darunavir con medicamentos concomitantes. En la siguiente tabla se especifica cuando las recomendaciones para Prezcobix difieren de aquellas para darunavir potenciado con dosis bajas de ritonavir. Referirse a la información de producto de Prezista (darunavir) para mayor información. En la tabla 1 (ver al final de este formulario) se especifica cuando las recomendaciones para Prezcobix difieren de aquellas para darunavir potenciado con dosis bajas de ritonavir. Referirse a la información de producto de Prezista (darunavir) para mayor información.

Efectos Adversos: Las ARs más frecuentes ($\geq 5\%$) a darunavir/cobicistat que fueron de moderadas a severas (Grado 2-4) fueron diarrea y exantema. La AR más frecuente ($\geq 1\%$) que fue severa (Grado 3 o 4) fue hipersensibilidad al fármaco. Otros reportes de

severidad Grados 2-4 son: Dolor abdominal 1.3%, diarrea 5.4% , dispesia 0.3%, flatulencia 1.0%, nausea 3.5%, vómito 1.9%, Fatiga 0.6%,. Hipersensibilidad 1.9%, Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune 0.3%, Diabetes mellitus 0.6%, milagia 0.6%, cefalea 2.9%, sueñps anormales 0.3%, exanemna 5.4%, prurito 0.6%.

Rescciones adversas presetrnadas despues de comercialización que se han presentado con una frecuecnai clasificada como muy rara: DRESS, Necrolisis Epidérmica Tóxica, Pustulosis Exantemática Aguda Generalizada

Efectos de la terapia antirretroviral combinada:

La terapia antirretroviral combinada ha sido asociada con la redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes con HIV, incluyendo la pérdida de la grasa subcutánea periférica y facial, grasa intra abdominal y visceral aumentada, hipertrofia de mama y acumulación de grasa dorsocervical (joroba de búfalo).

La terapia antirretroviral combinada también ha sido asociada con las anormalidades metabólicas tales como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina, hiperglicemia e hiperlactatemia.

En pacientes infectados con HIV con deficiencia inmune severa al momento del inicio de la terapia antirretroviral combinada, puede surgir una reacción inflamatoria a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales (síndrome de reactivación inmune). También se han reportado trastornos autoinmunes tales como enfermedad de Graves en el contexto de síndrome de reactivación inmune.

Ha habido reportes de sangrado espontáneo aumentado en pacientes con hemofilia que reciben PIs.

Se han reportado CPK aumentada, mialgia, miositis y rara vez, rabdomiolisis con el uso de inibidores de proteasa de HIV, principalmente en combinación con NRTIs.

Interacciones con medicamentos:

Darunavir es un inhibidor de CYP3A. Cobicistat es un inhibidor de CYP2D6 y CYP3A. La administración conjunta de Prezcoibix con medicamentos metabolizados principalmente por CYP2D6 y/o CYP3A puede resultar en un aumento de las concentraciones plasmáticas de dichos medicamentos, lo cual podría aumentar o prolongar su efecto terapéutico y sus eventos adversos (índice terapéutico estrecho).

Darunavir y cobicistat son metabolizados por CYP3A. Se esperaría que los fármacos que inducen la actividad de CYP3A disminuyeran las concentraciones plasmáticas de darunavir y cobicistat. La administración en conjunto con inductores fuertes de CYP3A

podría potencialmente llevar a la pérdida de eficacia de darunavir y al posible desarrollo de resistencia. La administración conjunta de Prezcobix y otros fármacos que inhiben CYP3A podría aumentar las concentraciones plasmáticas de darunavir y cobicistat.

No debe usarse Prezcobix en combinación con otro antirretroviral que requiera un potenciador farmacocinético. Prezcobix no debe usarse concurrentemente con productos o regímenes que contengan darunavir, ritonavir o cobicistat.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva Asociación
- Inclusión en Normas Farmacológicas
- Inserto CCDS de 19 de Febrero de 2015
- Información para prescribir CCDS de 19 de Febrero de 2015

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

Composición: Cata tableta contiene 800 mg de darunavir correspondientes 867.28 mg de etanolato de darunavir y 150 mg de cobicistat

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: Prezcobix, una combinación de dosis fija de darunavir y cobicistat, se indica en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección del virus de inmunodeficiencia humana (HIV) en adultos sin tratamiento antirretroviral previo y adultos con tratamiento antirretroviral previo sin mutaciones asociadas a resistencia a darunavir (RAMs de DRV)

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a darunavir, cobicistat o cualquiera de los excipientes.

Darunavir y cobicistat son inhibidores de la isoforma de citocromo P450 3A (CYP3A). Prezcobix no debe administrarse en conjunto con medicamentos que sean altamente dependientes de CYP3A para su depuración y para los cuales las

concentraciones plasmáticas aumentadas se asocian con eventos graves y/o que ponen en peligro la vida (índice terapéutico estrecho). Estos medicamentos incluyen alfuzosina, astemizol, cisaprida, colchicina (en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática), dronedarona, lovastatina, midazolam oral, pimozida, alcaloides del cornezuelo de centeno (e.g., dihidroergotamina, ergotamina, ergonovina y metilergonovina), ranolazina, sildenafil (cuando se usa para el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar), simvastatina, terfenadina, y triazolam.

La administración en conjunto de PrezcoBix con inductores de CYP3A puede llevar a exposiciones más bajas de darunavir y cobicistat y a la potencial pérdida de eficacia de darunavir y posible resistenciavi. Los pacientes que están tomando PrezcoBix no deben usar productos que contengan carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, vii rifampina o hierba de San Juan.

Precauciones y advertencias:

Se debe advertir a los pacientes que la terapia antirretroviral actual no cura el HIV y no se ha probado que prevenga la transmisión del HIV. Se deben continuar usando las precauciones adecuadas.

La seguridad y eficacia de PrezcoBix en pacientes pediátricos no han sido establecidas. PrezcoBix no debe usarse en niños menores de 3 años de edad en vista de la toxicidad observada en ratas jóvenes con darunavir (de 20 mg/kg a 1000 mg/kg) hasta de 23 a 26 días de edad.

Ancianos: Ya que hay disponible poca información en el uso de PrezcoBix en pacientes de 65 y mayores, se debe tener precaución con la administración de PrezcoBix en pacientes ancianos, dada la mayor frecuencia de función hepática dismiuida y de enfermedad concomitante u otra terapia.

Reacciones de piel severas

Durante el programa de desarrollo clínico de darunavir (N=3063), donde se administró darunavir en conjunto con dosis bajas de ritonavir, reacciones de piel severas, que pueden acompañarse de fiebre y/o elevaciones de las transaminasas, se han reportado en 0.4% de los patients. El Síndrome de Stevens Johnson se ha reportado rara vez (< 0.1%); y durante la experiencia posterior a la comercialización necrosis epidérmica tóxica, Exantema por Fármacos con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS)^{viii}, y pustulosis exantemática generalizada aguda se han reportado muy rara vez (< 0.01%). Suspender PrezcoBix inmediatamente si se desarrollan signos y síntomas de reacciones de

piel severas. Esto puede incluir pero no está limitado a exantema severo o exantema acompañado de fiebre, malestar general, fatiga, dolores musculares o articulares, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, hepatitis y/o eosinofilia.

Ocurrió exantema (de todos los grados de severidad, independientemente de la causalidad) en 10.3% de pacientes tratados con darunavir/ritonavir. El exantema fue principalmente de leve a moderado, comúnmente ocurrió dentro de las primeras cuatro semanas de tratamiento y se resolvió con la continuación de la dosis. La tasa de suspensión debida a exantema en pacientes usando darunavir/ritonavir fue 0.5%.

El exantema ocurrió más comúnmente en sujetos que recibieron tratamiento previo con regímenes que contenían darunavir/ritonavir + raltegravir comparados con sujetos que recibieron darunavir/ritonavir sin raltegravir o raltegravir sin darunavir/ritonavir. Sin embargo, el exantema que se consideró relacionado al fármaco ocurrió a tasas similares para los tres grupos. Estos exantemas fueron de leves a moderados en severidad y no limitaron la terapia; no hubo suspensiones debidas a exantema.

En un ensayo de brazo único que investigó 800 mg de darunavir una vez al día en combinación con 150 mg de cobicistat una vez al día y otros antirretrovirales, 15.7% de los pacientes experimentaron exantema, y 2.2% suspendió el tratamiento debido a exantema. El exantema fue principalmente de leve a moderado, comúnmente ocurrió dentro de las primeras cuatro semanas de tratamiento y se resolvió con la continuación de la dosis.

Darunavir contiene una fracción de sulfonamida. Prezcobix debe usarse con precaución en pacientes con alergia a sulfonamida conocida. En los estudios clínicos con darunavir/ritonavir, la incidencia y severidad del exantema fue similar en pacientes con o sin historia de alergia a sulfonamida.

Pacientes con condiciones coexistentes:

Insuficiencia hepática:

No existen datos de farmacocinética obtenidos con Prezcobix en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, hay datos de farmacocinética para los agentes solos del Prezcobix, darunavir y cobicistat. Prezcobix debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Los datos demostraron que los parámetros de farmacocinética en estado estable de darunavir administrado en conjunto con ritonavir a dosis bajas en sujetos con

insuficiencia leve y moderada fueron comparables con aquellos en sujetos sanos. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de cobicistat entre sujetos con insuficiencia hepática moderada (Clase B de Child-Pugh) y sujetos sanos. No se requiere ajuste de dosis para Prezcobix en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

Hepatotoxicidad:

Se ha reportado hepatitis inducida por fármaco (e.g. hepatitis aguda, hepatitis citolítica) con darunavir/ritonavir. Durante el programa de desarrollo clínico de darunavir (N=3063), se reportó hepatitis en 0.5% de los pacientes que recibieron terapia combinada con darunavir/ritonavir. Los pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis B o C crónica activa, tienen un riesgo aumentado de anomalías de la función hepática incluyendo eventos adversos hepáticos severos.

Se deben realizar pruebas de laboratorio adecuadas antes de iniciar la terapia con Prezcobix y los pacientes deben ser monitoreados durante el tratamiento. Se debe considerar una mayor vigilancia de AST/ALT en pacientes con hepatitis crónica, cirrosis subyacentes, o en pacientes que tengan elevaciones de transaminasas previas al tratamiento, especialmente durante los primeros meses del tratamiento con Prezcobix.

Ante la evidencia de disfunción hepática nueva o de empeoramiento de esta (incluyendo elevación clínicamente significativa de las enzimas hepáticas y/o síntomas como fatiga, anorexia, náusea, ictericia, orina oscura, sensibilidad hepática, hepatomegalia) en pacientes con Prezcobix debe considerarse inmediatamente la interrupción o suspensión del tratamiento.

Insuficiencia renal:

Ya que la depuración renal de darunavir y cobicistat es limitada, no se espera una disminución en la depuración corporal total de darunavir y cobicistat en pacientes con insuficiencia renal. Como darunavir y cobicistat se unen fuertemente a proteínas plasmáticas, es poco probable que se eliminen de manera significativa mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Cobicistat ha demostrado disminuir la depuración de creatinina estimada debido a la inhibición de la secreción tubular de creatinina sin afectar la función renal glomerular. Un aumento en la creatinina sérica debido al efecto inhibitorio de cobicistat generalmente no excede 0.4 mg por dL de la basal. Este efecto se debe considerar cuando Prezcobix se administra en conjunto con un fármaco que tiene

recomendaciones de ajuste de dosis guiado por la depuración de creatinina estimada.

Pacientes hemofílicos:

Ha habido reportes de sangrado aumentado, incluyendo hematomas de piel espontáneos y hemartrosis en pacientes con hemofilia tipo A y B tratados con inhibidores de proteasa (PIs) de HIV. En algunos pacientes se administró factor VIII adicional. En más de la mitad de los casos reportados, el tratamiento con PIs de HIV se continúa o reintroduce si el tratamiento fue suspendido. Se ha sugerido una relación causal, aunque el mecanismo de acción no ha sido aclarado. Por lo tanto, los pacientes hemofílicos deben de ser informados sobre la posibilidad de mayor sangrado.

Hiperglucemia:

Se han reportado la nueva aparición de diabetes mellitus, hiperglucemia, o exacerbación de diabetes mellitus existente en pacientes que reciben terapia antirretroviral, incluyendo PIs de HIV. En alguno de estos pacientes la hiperglucemia fue severa y en algunos casos también asociada con cetoacidosis. Muchos pacientes tuvieron condiciones médicas confusas, algunos de los cuales necesitaron terapia con agentes que han sido asociados con el desarrollo de diabetes mellitus o hiperglucemia.

Redistribución de la grasa y trastornos metabólicos:

La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes infectados por HIV. Actualmente se desconocen las consecuencias a largo plazo de estos eventos. No se conoce por completo el mecanismo. Se ha planteado la hipótesis de una conexión entre la lipomatosis visceral y PIs de HIV y lipoatrofia y NRTIs. Se ha asociado un riesgo más alto de lipodistrofia con factores individuales tales como mayor edad, y con factores relacionados al fármaco como una duración mayor del tratamiento antirretroviral y trastornos metabólicos asociados. El examen clínico debe incluir la evaluación de signos físicos de redistribución de la grasa. Se deben considerar las mediciones de lípidos séricos y glucosa sanguínea en ayuno. Los trastornos lipídicos deben manejarse como resulte clínicamente adecuado.

Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune:

En pacientes infectados por HIV con deficiencia inmune severa al momento de la implementación de la terapia antirretroviral combinada (CART), puede surgir una reacción inflamatoria a patógenos oportunistas asintomáticos o residuales y

causar condiciones clínicas graves, o agravamiento de lo síntomas. Típicamente, dichas reacciones se han observado dentro de las primeras semanas o meses del inicio de la CART. Ejemplos relevantes son retinitis por citomegalovirus, infecciones por micobacterias generalizadas y/o focalizadas, y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Cualquier síntoma inflamatorio debe ser evaluado y se debe instituir el tratamiento cuando sea necesario.

También se ha reportado que ocurren trastornos autoinmunes tales como enfermedad de Graves en un entorno de reconstitución inmune; sin embargo, el momento de aparición es más variable, y puede ocurrir muchos meses después de iniciar el tratamiento.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis – Adultos

Pacientes sin tratamiento antirretroviral previo:

El régimen de dosis recomendado es una tableta de Prezcobix tomado una vez al día con alimento.

Pacientes con tratamiento antirretroviral previo sin mutaciones asociadas a resistencia a darunavir (RAMs de DRV)*

El régimen de dosis recomendado es una tableta de Prezcobix tomado una vez al día con alimento.

* RAMs de DRV: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V.

Se recomienda la prueba genotípica de HIV para todos los pacientes con tratamiento antirretroviral (ART) previo. Cuando la prueba genotípica de HIV no es factible y se considera el tratamiento con darunavir,

- Para pacientes con tratamiento con inhibidor de proteasa previo, se debe usar Prezista en lugar de Prezcobix. Referirse a la información del producto Prezista para las recomendaciones de dosis
- En pacientes sin tratamiento con inhibidor de proteasa previo, se puede usar Prezcobix

El tipo de comida no afecta la exposición a Prezcobix.

Grupo etareo: Pacientes adultos

Vía de administración: Oral

Interacciones: No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas usando Prezcobix. Prezcobix contiene darunavir y cobicistat, las interacciones que se han identificado con darunavir (en combinación con ritonavir a dosis bajas) y/o con cobicistat determinan las interacciones que pueden ocurrir con Prezcobix.

Darunavir es un inhibidor de CYP3A, un inhibidor débil de CYP2D6, y un inhibidor de P-gp. Cobicistat es un inhibidor de CYP3A y CYP2D6. Cobicistat inhibe los transportadores de glicoproteína P (P-gp), BCRP, OATP1B1 y OATP1B3. No se espera que cobicistat inhiba CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 o CYP2C19. No se espera que cobicistat induzca CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, uridina difosfato glucuronosiltransferasa 1A1 (UGT1A1), o proteína de resistencia a múltiples fármacos 1 (MDR1).

La administración en conjunto de prezcobix y medicamentos metabolizados principalmente por CYP3A y/o CYP2D6 puede resultar en el aumento de concentraciones plasmáticas de dichos medicamentos, lo cual puede aumentar o prolongar su efecto terapéutico y se puede asociar con eventos adversos graves y/o que amenazan la vida.

Darunavir y cobicistat son metabolizados por CYP3A. Se esperaría que los fármacos que inducen la actividad de CYP3A disminuyeran las concentraciones plasmáticas de darunavir y cobicistat lo cual podría potencialmente llevar a una pérdida de eficacia de darunavir y un posible desarrollo de resistencia. La administración en conjunto de Prezcobix y otros medicamentos que inhiben CYP3A puede aumentar las concentraciones plasmáticas de darunavir y cobicistat.

Prezcobix no debe usarse en combinación con otro antirretroviral que requiera un potenciador farmacocinético. Prezcobix no debe usarse concurrentemente con productos o regímenes que contengan darunavir, ritonavir o cobicistat.

El perfil de interacción de darunavir depende de si ritonavir o cobicistat son usados como potenciadores farmacocinéticos, por lo tanto, pueden haber diferentes recomendaciones para el uso de darunavir con medicamentos concomitantes. En la siguiente tabla se especifica cuando las recomendaciones para Prezcobix difieren de aquellas para darunavir potenciado con dosis bajas de ritonavir. Referirse a la información de producto de Prezista (darunavir) para mayor información. En la tabla 1 (ver al final de este formulario) se especifica cuando las recomendaciones para Prezcobix difieren de aquellas para darunavir

potenciado con dosis bajas de ritonavir. Referirse a la información de producto de Prezista (darunavir) para mayor información.

Efectos Adversos: Las ARs más frecuentes ($\geq 5\%$) a darunavir/cobicistat que fueron de moderadas a severas (Grado 2-4) fueron diarrea y exantema. La AR más frecuente ($\geq 1\%$) que fue severa (Grado 3 o 4) fue hipersensibilidad al fármaco. Otros reportes de severidad Grados 2-4 son: Dolor abdominal 1.3%, diarrea 5.4%, dispesia 0.3%, flatulencia 1.0%, náusea 3.5%, vómito 1.9%, Fatiga 0.6%, Hipersensibilidad 1.9%, Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune 0.3%, Diabetes mellitus 0.6%, migraña 0.6%, cefalea 2.9%, sueños anormales 0.3%, exantema 5.4%, prurito 0.6%.

Reacciones adversas presentadas después de comercialización que se han presentado con una frecuencia clasificada como muy rara: DRESS, Necrosis Epidérmica Tóxica, Pustulosis Exantemática Aguda Generalizada

Efectos de la terapia antirretroviral combinada:

La terapia antirretroviral combinada ha sido asociada con la redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes con HIV, incluyendo la pérdida de la grasa subcutánea periférica y facial, grasa intra abdominal y visceral aumentada, hipertrofia de mama y acumulación de grasa dorsocervical (joroba de búfalo).

La terapia antirretroviral combinada también ha sido asociada con las anomalías metabólicas tales como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina, hiperglicemia e hiperlactatemia.

En pacientes infectados con HIV con deficiencia inmune severa al momento del inicio de la terapia antirretroviral combinada, puede surgir una reacción inflamatoria a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales (síndrome de reactivación inmune). También se han reportado trastornos autoinmunes tales como enfermedad de Graves en el contexto de síndrome de reactivación inmune. Ha habido reportes de sangrado espontáneo aumentado en pacientes con hemofilia que reciben PIs.

Se han reportado CPK aumentada, mialgia, miositis y rara vez, rabdomiolisis con el uso de inhibidores de proteasa de HIV, principalmente en combinación con NRTIs.

Interacciones con medicamentos:

Darunavir es un inhibidor de CYP3A. Cobicistat es un inhibidor de CYP2D6 y CYP3A. La administración conjunta de Prezcobix con medicamentos metabolizados principalmente por CYP2D6 y/o CYP3A puede resultar en un aumento de las concentraciones plasmáticas de dichos medicamentos, lo cual podría aumentar o prolongar su efecto terapéutico y sus eventos adversos (índice terapéutico estrecho).

Darunavir y cobicistat son metabolizados por CYP3A. Se esperaría que los fármacos que inducen la actividad de CYP3A disminuyeran las concentraciones plasmáticas de darunavir y cobicistat. La administración en conjunto con inductores fuertes de CYP3A podría potencialmente llevar a la pérdida de eficacia de darunavir y al posible desarrollo de resistencia. La administración conjunta de Prezcobix y otros fármacos que inhiben CYP3A podría aumentar las concentraciones plasmáticas de darunavir y cobicistat.

No debe usarse Prezcobix en combinación con otro antirretroviral que requiera un potenciador farmacocinético. Prezcobix no debe usarse concurrentemente con productos o regímenes que contengan darunavir, ritonavir o cobicistat.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 4.1.3.0.N30

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto CCDS de 19 de Febrero de 2015 y la Información para prescribir CCDS de 19 de Febrero de 2015, para el producto de la referencia.

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

3.1.4.4 IBEROL C TABLETA

Expediente : 20103633
 Radicado : 2015168160
 Fecha : 15/12/2015
 Interesado : Abbott Laboratories de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene:

Vitaminas	Nombre	Indicación de etiqueta para ingredientes activos (cada tableta)
A	Vitamina A (como vitamina A acetato 500M U/g)	5,000 IU
B1	Tiamina mononitrato	10 mg
B2	Riboflavina	10 mg
B3	Nicotinamida	35 mg
B5	Pantotenato de calcio	5 mg
B6	Clorhidrato de piridoxina	1.5 mg (1.23 mg*)
B9	Ácido fólico	0.250 mg
B12	Vitamina B12 [^]	5 mcg
C	Ascorbato de sodio	168.727 mg (150mg**)
D	Vitamina D (como vitamina D3 seca 100M U/g)	1,000 IU

* Equivalente a piridoxina

** Equivalente a ácido ascórbico

[^] Como vitamina B12 en lactosa (1000 mcg/mg)

Nombre	Indicación de etiqueta por ingredientes activos (por tableta)	Contenido equivalente de mineral (por tableta)
Pantotenato de calcio ¹	339.45 mg equivalente a calcio 100mg	Ca total 100.42 mg (0.42mg ¹ + 99,98mg ² +0.02mg ³) P 77.3 mg I 130 mcg
Fosfato de calcio dibásico	339.45mg (100mg*)	
Yodato de calcio monohidratado	0.201mg**	
Sulfato ferroso seco factor 87%	34 mg [^]	Fe 6.83mg
Sulfato cúprico anhidro	2.8mg [#]	Cu 0.72mg
Sulfato de cobalto	0.49mg	Co 0.10mg
Sulfato de manganeso monohidratado	3mg	Mn 0.98mg
Sulfato de magnesio anhidro	40mg<	Mg 3.94mg
Sulfato de zinc	3.9mg+	Zn 0.89mg
Molibdato de sodio	0.45mg&	Mb 0.45mg
Carboximetilcelulosa de sodio ⁴		Na total 24.36mg (4.54mg ⁴ +19.6mg ⁵ +0.22mg ⁶)
Ascorbato de sodio ⁵	168mg Equivalente a ácido ascórbico 150mg	
Molibdato de sodio ⁶	0.45mg	
Sulfato de potasio	11mg	K 4.93mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: (Del documento)

Iberol C tableta es un suplemento multivitamínico con minerales añadidos que está indicado para la prevención y tratamiento de las deficiencias de vitaminas A, D y C. Es particularmente útil en las distintas situaciones clínicas que demandan un aporte suplementario de vitaminas y minerales tales como procesos infecciosos, periodo postoperatorio, quemaduras, fracturas severas y traumatismos importantes, estados continuos de tensión (estrés), regímenes dietéticos restrictivos, trastornos de la absorción intestinal de nutrientes etc.

Iberol C está enriquecido particularmente con estas vitaminas A, D y C superando los requerimientos diarios establecidos para la población colombiana y nunca superando los umbrales máximos permitidos que podrían llegar a presentar toxicidad.

Contraindicaciones: (Del documento) Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Hipercalcemia y/o hipercalciuria. Hipervitaminosis C o D. Productos que contengan más de 10.000 UI de vitamina A están contraindicados en embarazo. Iberol C tabletas no se recomienda en pacientes pediátricos. La terapia con hierro está contraindicada en pacientes con talasemia, anemia sideroblástica y hemocromatosis. La administración de dosis mayores de 25.000 unidades de vitamina A está contraindicada en pacientes con enfermedad hepática crónica e hiperlipidemia.

Reacciones adversas: Reacciones alérgicas incluyendo rash, prurito y anafilaxis se han reportado con el uso de vitaminas.

Algunos componentes se han asociado a efectos gastrointestinales como pirosis, dolor abdominal, diarrea, vómito, náuseas y anorexia.

Disfunción hepática con test de función anormal, incluyendo hiperbilirrubinemia se han reportado.

Deterioro del acné vulgaris o un exantema acneiforme se han notificado con algunos componentes.

Una decoloración de la orina se ha reportado con el uso de riboflavina.

Neuropatía sensorial periférica se ha notificado con el uso de piridoxina.

En la literatura se ha reportado la formación de cálculos, cristaluria y oxalosis con el uso de ácido ascórbico.

Decoloración de las heces fecales se han reportado con el uso de hierro.

El uso a largo plazo de vitamina A mayor de 10.000 UI puede causar falla renal aguda debido a necrosis tubular, uñas quebradizas, cambios en la pigmentación, cambios en las membranas de mucosas y piel, disminución del contenido de fluido cerebroespinal, disminución de la tolerancia a la luz del sol, resequedad, hemorragias y fisuras en los labios, edema, enuresis, fatiga, pérdida del cabello, cefalea, hipercalcemia, hipercalciuria, hiperglicemia, hiperqueratosis, hipoproteinemia, hipoprotrombinemia, incremento de la fosfatasa alcalina, colesterol, triglicéridos, hipertensión intracraneal, disminución de los niveles de ácido ascórbico, papiledema, poliuria, angiomas, hipersensibilidad y dolor en huesos y articulaciones, incontinencia urinaria y vértigo.

La administración crónica de vitamina A (20,000 IU por día), cuando se toma por periodos prolongados puede causar daño hepático significativo incluyendo cirrosis. La dosis total acumulada puede ser un factor crítico. La manifestación crónica de la intoxicación por vitamina D puede causar hipercalcemia y depósitos de sales de calcio en varios tejidos.

Interacciones: Con el uso concomitante de alcohol, se ha notificado delirium y acidosis láctica.

Se ha reportado con el uso concomitante de Niacina y nicotina enrojecimiento y mareo. No se espera que este efecto se presente con niacinamida, pero los pacientes deben tener la precaución que estos agentes pueden tener efectos aditivos.

Como la piridoxina puede tener efectos sobre la dopamina, la interacción con estos medicamentos es posible. Una interacción con levodopa se ha notificado pero puede ser evitada si la levodopa se administra en combinación con un inhibidor de decarboxilasa.

Se ha reportado una disminución en los niveles de fenitoina y fenobarbital en pacientes que reciben 80 a 200 mg/día de piridoxina.

Los tiempos de protrombina se disminuyen cuando el ácido ascórbico se utiliza concomitantemente con anticoagulantes.

Los anticonceptivos orales pueden conducir a un incremento en los niveles plasmáticos de vitamina A.

El uso concomitante de tetraciclina y hierro puede resultar en alteraciones de la absorción

Estos medicamentos se deben administrar con dos o tres horas de diferencia. La absorción del hierro puede ser impedida por el uso concomitante de antiácidos y colestiramina.

Vía de administración: Oral

Dosificación de grupo etario: La dosis diaria recomendada en personas mayores de 12 años y adultos es de 1 tableta diaria.

Condición de venta: Venta libre.

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

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

3.1.4.5 NEOMICINA + POLIMIXINA B SULFATO + DEXAMETASONA + LIDOCAÍNA

Expediente : 20102660
 Radicado : 2015160689
 Fecha : 02/12/2015
 Interesado : Tecnoquímicas S.A.

Composición: Cada mL de la Solución contiene Neomicina Sulfato (equivalente a Neomicina base) 3,75 mg + Polimixina B Sulfato 10.000 UI + Dexametasona 1 mg + Lidocaína Clorhidrato 40 mg.

Forma farmacéutica: Solución ótica.

Indicaciones: Otitis Externa Aguda ocasionada por gérmenes sensibles a la Polimixina y a la Neomicina, con componente doloroso e inflamatorio. Forunculosis y afecciones eccematosas del conducto auditivo externo con ausencia de impétigo. Otras condiciones inflamatorias, alérgicas y pruriginosas del conducto auditivo externo que responden a los esteroides y en las cuales está presente una infección o se sospecha su existencia.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la formulación. Infecciones virales del canal externo, incluyendo infecciones por Varicela y Herpes Simple. Lesiones tuberculosas y micóticas del oído. Perforación de la membrana timpánica conocida o sospechada.

Precauciones y advertencias: Este medicamento no debe ingerirse ni inyectarse. Suspender el tratamiento si aparecen síntomas de urticaria o de hipersensibilidad local o sistémica. Evitar el contacto entre el gotero, el oído y/o los dedos para prevenir el riesgo de contaminación. La otitis externa confinada al conducto auditivo externo puede ser efectivamente tratada utilizando antibióticos tópicos excepto en casos como la otitis externa maligna, una infección invasiva que puede amenazar la vida especialmente en pacientes inmunocomprometidos como los diabéticos o con VIH, los cuales requieren tratamiento con antibióticos parenterales. Los corticosteroides tópicos, cuando son usados en combinación con antibióticos, pueden enmascarar los signos clínicos de una infección, o pueden suprimir una reacción de hipersensibilidad a alguno de los componentes de la formulación. El uso de antibióticos, puede resultar en la selección y crecimiento de organismos no susceptibles incluyendo hongos; en este caso, se debe suspender el producto e iniciar la terapia apropiada. Si después de una semana de tratamiento, no se presenta mejoría, se recomienda tomar un cultivo para definir un nuevo tratamiento. Se recomienda no utilizar este preparado con otros medicamentos por vía ótica. El producto no utilizado debe desecharse después de completar el tratamiento o después de transcurrido un mes de abierto.

Reacciones adversas: Malestar ótico, dolor o prurito, rash, irritación infección sobreagregada, congestión y eritema

Interacciones: No se recomienda la administración de vacunas de virus vivos, cuando se utilizan esteroides como la Dexametasona, ya que puede potenciarse la replicación de los virus de la vacuna.

Embarazo y lactancia

Categoría C: Estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto y no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, sin embargo, los beneficios permiten utilizar el fármaco a pesar de sus riesgos potenciales

Via de administración: Uso externo tópico ótico. No utilizar en presencia de perforación de la membrana timpánica

Dosificación y grupo etario: Adultos: 4-5 gotas en el oído afectado, 3-4 veces al día. Niños: 2-3 gotas en el oído afectado, 3-4 veces al día. La duración del tratamiento varía de acuerdo a la rapidez de la respuesta terapéutica.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Producto Biológicos

de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Inclusión en normas farmacológicas.
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 2015160689

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

Composición: Cada mL de la Solución contiene Neomicina Sulfato (equivalente a Neomicina base) 3,75 mg + Polimixina B Sulfato 10.000 UI + Dexametasona 1 mg + Lidocaína Clorhidrato 40 mg.

Forma farmacéutica: Solución ótica.

Indicaciones: Otitis Externa Aguda ocasionada por gérmenes sensibles a la Polimixina y a la Neomicina, con componente doloroso e inflamatorio. Forunculosis y afecciones eczematosas del conducto auditivo externo con ausencia de impétigo. Otras condiciones inflamatorias, alérgicas y pruriginosas del conducto auditivo externo que responden a los esteroides y en las cuales está presente una infección o se sospecha su existencia.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la formulación. Infecciones virales del canal externo, incluyendo infecciones por Varicela y Herpes Simple. Lesiones tuberculosas y micóticas del oído. Perforación de la membrana timpánica conocida o sospechada.

Precauciones y advertencias: Este medicamento no debe ingerirse ni inyectarse. Suspender el tratamiento si aparecen síntomas de urticaria o de hipersensibilidad local o sistémica. Evitar el contacto entre el gotero, el oído y/o los dedos para prevenir el riesgo de contaminación. La otitis externa confinada al conducto auditivo externo puede ser efectivamente tratada utilizando antibióticos tópicos excepto en casos como la otitis externa maligna, una infección invasiva que puede amenazar la vida especialmente en pacientes inmunocomprometidos como los diabéticos o con VIH, los cuales requieren tratamiento con antibióticos parenterales. Los corticosteroides tópicos, cuando son usados en combinación con antibióticos, pueden enmascarar los signos clínicos de una infección, o pueden suprimir una reacción de hipersensibilidad a alguno de los componentes de la formulación. El uso de antibióticos, puede resultar en la selección y crecimiento de organismos no susceptibles incluyendo hongos; en este caso, se

debe suspender el producto e iniciar la terapia apropiada. Si después de una semana de tratamiento, no se presenta mejoría, se recomienda tomar un cultivo para definir un nuevo tratamiento. Se recomienda no utilizar este preparado con otros medicamentos por vía ótica. El producto no utilizado debe desecharse después de completar el tratamiento o después de transcurrido un mes de abierto.

Reacciones adversas: Malestar ótico, dolor o prurito, rash, irritación infección sobreagregada, congestión y eritema

Interacciones: No se recomienda la administración de vacunas de virus vivos, cuando se utilizan esteroides como la Dexametasona, ya que puede potenciarse la replicación de los virus de la vacuna.

Embarazo y lactancia

Categoría C: Estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto y no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, sin embargo, los beneficios permiten utilizar el fármaco a pesar de sus riesgos potenciales

Via de administración: Uso externo tópico ótico. No utilizar en presencia de perforación de la membrana timpánica

Dosificación y grupo etario: Adultos: 4-5 gotas en el oído afectado, 3-4 veces al día.

Niños: 2-3 gotas en el oído afectado, 3-4 veces al día. La duración del tratamiento varía de acuerdo a la rapidez de la respuesta terapéutica.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 11.2.0.0.N20

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la Información para prescribir allegada mediante radicado No. 2015160689, para el producto de la referencia.

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

- 3.1.4.3. TRIVERAM 10 mg/5 mg/5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA**
TRIVERAM 20 mg/5 mg/5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA
TRIVERAM 20 mg/10 mg/5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA
TRIVERAM 20 mg/10 mg/10 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA
TRIVERAM 40 mg/10 mg/10 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA

Expediente : 20101701
 Radicado : 2015149870
 Fecha : 11/11/2015
 Interesado : Laboratorios Servier de Colombia S.A.S
 Fabricante : Les Laboratoires Servier Industrie

Composición:

- Un comprimido recubierto con película contiene 10,82 mg de atorvastatina calcio trihidrato (equivalente a 10 mg de atorvastatina), 5 mg de perindopril arginina (equivalente a 3,40 mg de perindopril) y 6,94 mg de besilato de amlodipino (equivalente a 5 mg de amlodipino)
- Un comprimido recubierto con película contiene 21,64 mg de atorvastatina calcio trihidrato (equivalente a 20 mg de atorvastatina), 5 mg de perindopril arginina (equivalente a 3,40 mg de perindopril) y 6,94 mg de besilato de amlodipino (equivalente a 5 mg de amlodipino)
- Un comprimido recubierto con película contiene 21,64 mg de atorvastatina calcio trihidrato (equivalente a 20 mg de atorvastatina), 10 mg de perindopril arginina (equivalente a 6,79 mg de perindopril) y 6,94 mg de besilato de amlodipino (equivalente a 5 mg de amlodipino)
- Un comprimido recubierto con película contiene 21,64 mg de atorvastatina calcio trihidrato (equivalente a 20 mg de atorvastatina), 10 mg de perindopril arginina (equivalente a 6,79 mg de perindopril) y 13,87 mg de besilato de amlodipino (equivalente a 10 mg de amlodipino)
- Un comprimido recubierto con película contiene 43,28 mg de atorvastatina calcio trihidrato (equivalente a 40 mg de atorvastatina), 10 mg de perindopril arginina (equivalente a 6,79 mg de perindopril) y 13,87 mg de besilato de amlodipino (equivalente a 10 mg de amlodipino)

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto con película

Indicaciones: Triveram está indicado para el tratamiento sustitutivo de la hipertensión esencial y/o enfermedad de las arterias coronarias estable con hipercolesterolemia primaria o hiperlipidemia mixta en pacientes adultos que ya se controlan adecuadamente con las mismas dosis de atorvastatina, perindopril y amlodipino que las de la asociación.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos, o a cualquier otro inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), a los derivados dihidropiridínicos, a las estatinas o a cualquiera de los excipientes de este medicamento;
- Enfermedad hepática activa o elevaciones injustificadas y persistentes de las transaminasas séricas que superen el triple del valor máximo de normalidad;
- Durante el embarazo, la lactancia y en mujeres en edad fértil que no empleen medidas anticonceptivas adecuadas;
- Hipotensión grave;
- Shock (incluyendo shock cardiogénico);
- Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (ej. cardiomiopatía obstructiva hipertrófica y estenosis aórtica de grado alto);
- Insuficiencia cardíaca hemodinámicamente inestable tras infarto agudo de miocardio;
- Antecedentes de angioedema (edema de Quincke) asociados con el tratamiento previo con un IECA
- Angioedema hereditario o idiopático;
- Uso concomitante con productos que contienen aliskireno en pacientes con diabetes mellitus o con insuficiencia renal (TGF < 60 mL/min/1,73 m²)

Precauciones y advertencias:

Las advertencias y precauciones especiales relacionadas con atorvastatina, perindopril y amlodipino son de aplicación para Triveram.

Uso en pacientes con alteraciones de la función hepática:

Debido al componente atorvastatina de Triveram, se deben realizar pruebas periódicas de la función hepática. Se deben realizar pruebas de función hepática a los pacientes que desarrollen cualquier síntoma o signo que sugiera lesión hepática. Los pacientes que presenten un aumento en los niveles de transaminasas se deben controlar hasta que las anomalías queden resueltas. En caso de aumento persistente de las transaminasas 3 veces el valor máximo de normalidad (LSN), se recomienda una reducción de la dosis de atorvastatina, usando los componentes individuales, o la

retirada de atorvastatina. Triveram debe administrarse con precaución en pacientes que consuman cantidades considerables de alcohol y/o refieran antecedentes de hepatopatía.

Rara vez los IECA se han asociado con un síndrome que se inicia con una ictericia colestásica y evoluciona hacia una necrosis hepática fulminante y (en ocasiones) muerte. No se comprende el mecanismo de este síndrome. Aquellos pacientes que estén tomando Triveram y que desarrollen ictericia o un aumento notable de las enzimas hepáticas deben suspender Triveram y ser sometidos a un seguimiento médico apropiado

La semivida del amlodipino se prolonga y los valores AUC son más elevados en los pacientes con alteraciones de la función hepática; no se han establecido recomendaciones posológicas. Los pacientes tratados con Triveram que sufran una alteración hepática grave precisan una vigilancia estrecha.

Considerando los efectos de atorvastatina, perindopril y amlodipino, Triveram está contraindicado en pacientes con hepatopatía activa o elevación injustificada y persistente de las transaminasas séricas que superen el triple del valor máximo de normalidad. Triveram se debe administrar con precaución en pacientes con alteraciones de la función hepática y en aquellos que consuman cantidades considerables de alcohol y/o refieran antecedentes de hepatopatía. Si se precisa un cambio posológico, se ajustará la dosis de cada componente.

Efectos en el músculo esquelético:

Atorvastatina, como otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, puede afectar en raras ocasiones al músculo esquelético y producir mialgia, miositis y miopatía que pueden progresar a rhabdomiolisis, una patología potencialmente mortal caracterizada por elevados niveles de creatina quinasa (CK) (> 10 veces el valor máximo de normalidad), mioglobinemia y mioglobinuria, que puede producir insuficiencia renal.

Determinación de la creatina quinasa:

Los niveles de creatina quinasa (CK) no se deben determinar después de realizar un ejercicio físico intenso o en presencia de una causa alternativa que pueda explicar un incremento de la CK, ya que esto dificulta la interpretación del resultado. Si inicialmente los valores de CK están significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad), la determinación deberá repetirse de 5 a 7 días más tarde para confirmar estos resultados.

Antes del tratamiento:

Atorvastatina debe prescribirse con precaución en pacientes con factores de predisposición para la rhabdomiólisis. El nivel de CK debe determinarse antes de iniciar un tratamiento con estatinas en las siguientes situaciones:

- Insuficiencia renal
- Hipotiroidismo
- Antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios
- Antecedentes de toxicidad muscular con una estatina o un fibrato
- Antecedentes de enfermedad hepática y/o consumo de cantidades sustanciales de alcohol
- En ancianos (edad > 70 años) debe considerarse la necesidad de dicha medición, según la presencia de otros factores de predisposición para la rhabdomiólisis
- Situaciones en las que pueden aumentar los niveles en plasma, como interacciones y poblaciones especiales incluidas subpoblaciones genéticas

En tales situaciones, debe valorarse el riesgo del tratamiento en relación a los posibles beneficios, y se recomienda un seguimiento clínico.

Si los niveles CK están significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad) en la situación inicial, no se debe iniciar el tratamiento.

Durante el tratamiento:

- Debe indicarse a los pacientes que comuniquen rápidamente cualquier dolor, calambre o debilidad muscular, especialmente si se acompaña de fiebre o malestar.
- Si estos síntomas se presentan en pacientes que están en tratamiento con Triveram, se deben determinar sus niveles de CK. Si estos niveles resultan significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad), el tratamiento se debe interrumpir.
- En los casos en que los síntomas musculares sean severos y supongan molestias diarias para el paciente, se debe valorar la interrupción del tratamiento, incluso aunque los niveles de CK se encuentren elevados ≤ 5 veces el valor máximo de normalidad.
- Si los síntomas desaparecen y los niveles de CK se normalizan, se puede considerar la reintroducción de atorvastatina o bien la de otra estatina alternativa, a dosis más bajas y bajo estrecha vigilancia del paciente.
- Debe interrumpirse de forma inmediata el tratamiento con Triveram si se produce una elevación clínicamente significativa de los niveles de CK (> 10 veces el valor máximo de normalidad) o si se diagnostica o sospecha una rhabdomiólisis.

Tratamiento concomitante con otros medicamentos:

Debido al componente atorvastatina, el riesgo de rhabdomiolisis aumenta cuando Triveram se administra de forma concomitante con ciertos medicamentos que pueden incrementar su concentración plasmática, como inhibidores potentes de la CYP3A4 o proteínas transportadoras (p. ej., ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol e inhibidores de la proteasa del VIH incluyendo ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.). El riesgo de miopatía también puede verse incrementado por el uso concomitante de gemfibrozilo y otros derivados del ácido fibrótico, eritromicina, niacina y ezetimiba, telaprevir o la combinación de tipranavir/ritonavir. Se deben considerar, cuando sea posible, terapias alternativas (que no interactúen) en lugar de estos medicamentos.

Se han referido muy raros casos de miopatía necrosante inmunomediada (IMNM) durante o después del tratamiento con algunas estatinas. La IMNM se caracteriza clínicamente por una debilidad muscular proximal persistente y creatina quinasa sérica elevada, que persisten a pesar de la interrupción del tratamiento con estatinas.

En los casos en los que la administración conjunta de estos medicamentos con Triveram sea necesaria, debe valorarse con cuidado el beneficio y el riesgo del tratamiento simultáneo. Durante el tratamiento con medicamentos que aumenten las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, se recomienda una dosis máxima de atorvastatina más baja, por lo que se debe considerar un descenso de la dosis de los componentes individuales. Además, en el caso de inhibidores potentes de la CYP3A4, debe considerarse una dosis inicial de atorvastatina más baja, y se recomienda el seguimiento clínico de estos pacientes.

No se recomienda el uso concomitante de atorvastatina y ácido fusídico, por lo que puede considerarse la interrupción temporal del tratamiento con atorvastatina durante la terapia con ácido fusídico

Enfermedad pulmonar intersticial:

Excepcionalmente, se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, especialmente en tratamientos a largo plazo. Los síntomas que presentan pueden incluir disnea, tos no productiva y empeoramiento general (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente padece enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse el tratamiento con Triveram.

Diabetes mellitus:

Algunas pruebas sugieren que las estatinas, como grupo, elevan la glucemia y en algunos pacientes con alto riesgo de diabetes futura pueden producir un nivel de hiperglucemia que requiera la atención formal de la diabetes. Sin embargo, este riesgo

se compensa por el descenso del riesgo vascular de las estatinas y, por tanto, no debe ser motivo alguno para suspender el tratamiento con Triveram. Los pacientes de riesgo (glucosa en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/L, IMC > 30 kg/m², elevación de triglicéridos, hipertensión) que reciban tratamiento con Triveram requieren una vigilancia clínica y bioquímica con arreglo a las guías nacionales.

Los niveles de glucemia en pacientes diabéticos tratados con antidiabéticos orales o insulina deben ser controlados cuidadosamente durante el primer mes de tratamiento con medicamentos que contengan un inhibidor de la ECA, como Triveram

Uso en pacientes con insuficiencia cardíaca:

Los pacientes con insuficiencia cardíaca que reciban Triveram deben ser tratados con precaución. En un estudio a largo plazo y controlado con placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (categorías III y IV de la NYHA), la incidencia notificada de edema pulmonar fue mayor en el grupo de amlodipino que en el de placebo. Los medicamentos que contienen antagonistas del calcio, incluido el amlodipino, se deben administrar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, puesto que pueden incrementar el riesgo de futuros episodios cardiovasculares y de mortalidad.

Hipotensión:

Los inhibidores de la ECA, como el perindopril, pueden producir una disminución de la tensión arterial. Raramente se ha observado una hipotensión sintomática en pacientes con hipertensión no complicada y es más probable que suceda en pacientes con hipovolemia debida, por ejemplo, al tratamiento diurético, la dieta sin sal, la diálisis, la diarrea o los vómitos, o bien con una hipertensión grave dependiente de renina). Se ha observado hipotensión sintomática en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática, con insuficiencia renal asociada o sin ella. Esto es más probable que ocurra en pacientes con los grados más avanzados de insuficiencia cardíaca, que se refleja en la administración de altas dosis de diuréticos de asa, hiponatremia o alteraciones de la función renal. En pacientes con un riesgo elevado de hipotensión sintomática, se monitorizarán cuidadosamente el inicio del tratamiento y el ajuste posológico.

Se deben tener en cuenta consideraciones similares en los pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular en los que una caída pronunciada de la tensión arterial pueda producir un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Si se produce una hipotensión, el paciente se debe colocar en posición supina y, si fuera necesario, debe recibir una perfusión intravenosa de una disolución de 9 mg/mL de cloruro de sodio (0,9%). Una hipotensión transitoria no es una contraindicación para proseguir el tratamiento, que puede reanudarse generalmente sin dificultad una vez que aumente la presión arterial tras restablecerse la volemia.

El perindopril puede reducir aún más la presión arterial sistémica en algunos pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y tensión arterial normal o baja. Este efecto puede anticiparse y no suele ser motivo para interrumpir el tratamiento. Si la hipotensión se vuelve sintomática, puede ser necesaria una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con Triveram.

Estenosis de la válvula aórtica o mitral:

Al igual que con otros medicamentos que contienen inhibidores de la ECA, como perindopril, Triveram se administrará con cautela a los pacientes con estenosis mitral o una estenosis aórtica importante que no sea de grado alto. El uso de Triveram está contraindicado en pacientes con obstrucción grave del tracto de salida del ventrículo izquierdo

Trasplante de riñón:

No existe ninguna experiencia relativa a la administración de perindopril arginina en pacientes con un trasplante de riñón reciente.

Uso en pacientes con insuficiencia renal:

Triveram se puede administrar a pacientes con un aclaramiento de creatinina ≥ 60 mL/min y no resulta adecuado en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 60 mL/min (insuficiencia renal moderada o grave). En estos pacientes, se recomienda un ajuste individual de la dosis de cada uno de los componentes. La vigilancia sistemática del potasio y la creatinina forman parte de la pauta médica habitual en pacientes con insuficiencia renal

La hipotensión que sigue al inicio del tratamiento con inhibidores de la ECA, como el perindopril, puede alterar aún más la función renal en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática. En tales circunstancias, se ha descrito insuficiencia renal aguda, habitualmente reversible.

En algunos pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis arterial con un único riñón, que han sido tratados con inhibidores de la ECA, se ha observado aumento en la uricemia y la creatinina sérica, normalmente reversibles tras la retirada del tratamiento. Esto es especialmente probable en pacientes con insuficiencia renal. Si también está presente una hipertensión renovascular, hay un aumento del riesgo de hipotensión grave e insuficiencia renal.

Algunos pacientes hipertensos sin aparente enfermedad renovascular preexistente han experimentado aumentos en la uricemia y en la creatinina sérica, normalmente leves y transitorios, especialmente cuando perindopril se ha administrado concomitantemente con un diurético. Esto es más probable que suceda en pacientes con insuficiencia renal preexistente. Puede ser necesario reducir la dosis y/o suspender el diurético y/o Triveram.

Amlodipino puede ser administrado a pacientes con insuficiencia renal en las dosis habituales. Los cambios en la concentración plasmática de amlodipino no se correlacionan con el grado de insuficiencia renal.

No se ha evaluado el efecto de la asociación de Triveram en pacientes con insuficiencia renal. Las dosis de Triveram deben respetar las dosis recomendadas de los componentes individuales tomados por separado.

Pacientes hemodializados:

Se han descrito reacciones anafilactoides en pacientes dializados con membranas de alto flujo que reciben tratamiento concomitante con un inhibidor de la ECA. En estos pacientes, se debe considerar la utilización de un tipo diferente de membrana de diálisis o un grupo diferente de antihipertensivo.

Hipersensibilidad/angioedema:

Se ha descrito en raras ocasiones angioedema de la cara, extremidades, labios, membranas mucosas, lengua, glotis y/o laringe en pacientes tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, incluyendo perindopril. Esto puede producirse en cualquier momento del tratamiento. En estos casos, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con Triveram y se debe establecer una monitorización adecuada hasta asegurar una completa resolución de los síntomas. En aquellos casos en los que la inflamación se limitaba a la cara y los labios, el cuadro clínico desapareció generalmente sin tratamiento, aunque los antihistamínicos fueron útiles para aliviar los síntomas.

El angioedema asociado a un edema laríngeo puede ser mortal. Cuando haya una afectación de la lengua, la glotis o la laringe que pueda provocar una obstrucción de las vías respiratorias, deberá administrarse inmediatamente un tratamiento de urgencia. Este puede incluir la administración de adrenalina y/o el mantenimiento de la permeabilidad de la vía respiratoria. El paciente debe estar bajo estrecha supervisión médica hasta la resolución completa y mantenida de los síntomas.

Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionado con la toma de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina pueden tener un mayor riesgo de angioedema mientras reciben Triveram

Se ha descrito raramente angioedema intestinal en pacientes tratados con IECA. Estos pacientes presentaron dolor abdominal (con o sin náuseas o vómitos); en algunos casos no hubo angioedema facial previo y los niveles de esterasa C-1 eran normales. El angioedema se diagnosticó mediante diversos procedimientos incluyendo TAC abdominal, ultrasonidos o cirugía, y los síntomas revirtieron tras interrumpir el tratamiento con el IECA. El angioedema intestinal deberá incluirse en el diagnóstico diferencial de los pacientes tratados con Triveram que presenten dolor abdominal.

Reacciones anafilactoides durante la aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL):

Raramente, se han notificado reacciones anafilactoides con amenaza vital en pacientes tratados con IECA durante la aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL) con sulfato de dextrano. Estas reacciones se evitaron mediante la suspensión temporal del tratamiento con el inhibidor de la ECA antes de cada aféresis.

Reacciones anafilactoides durante la desensibilización:

Se han comunicado casos de pacientes que experimentaban reacciones anafilactoides mientras recibían medicamentos que contienen inhibidores de la ECA, como Triveram, durante tratamientos de desensibilización (p. ej. veneno de himenópteros). En estos pacientes, estas reacciones se pueden evitar mediante la retirada temporal del inhibidor de la ECA, pero reaparecen tras una reexposición inadvertida.

Neutropenia /agranulocitosis /trombocitopenia/anemia:

Se ha comunicado neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia y anemia en pacientes tratados con IECA. En pacientes con función renal normal y sin otras complicaciones, raramente se presenta neutropenia. Triveram se debe utilizar con extrema precaución en pacientes con enfermedad del colágeno vascular, terapia inmunosupresora, tratamiento con alopurinol o procainamida, o una combinación de estos factores de riesgo, especialmente si hay una alteración renal previa. Algunos de estos pacientes desarrollaron infecciones graves, de los cuales algunos pocos no respondieron a una terapia antibiótica intensiva. Si se utiliza Triveram en este tipo de pacientes, se recomienda una monitorización periódica del recuento de glóbulos blancos y se deberá dar instrucciones a los pacientes para que comuniquen cualquier signo de infección (p. ej. dolor de garganta, fiebre).

Raza:

Los IECA causan un mayor porcentaje de angioedema en pacientes de raza negra en comparación con pacientes de raza no negra.

Triveram, que contiene el IECA perindopril, puede ser menos eficaz en la disminución de la presión arterial en la población de raza negra que en las poblaciones de raza no negra, posiblemente debido a una mayor prevalencia de niveles bajos de renina en la población hipertensa de raza negra.

Tos:

Se ha descrito tos con el uso de los IECA. Ésta se caracteriza por una tos no productiva, persistente y que desaparece al suspender el tratamiento. La tos inducida por los IECA debe ser considerada como parte del diagnóstico diferencial de la tos en pacientes tratados con Triveram.

Intervención quirúrgica/anestesia:

En pacientes sometidos a cirugía mayor o durante la anestesia con agentes que inducen hipotensión, Triveram puede bloquear la formación de angiotensina II secundaria a la liberación compensadora de renina. El tratamiento debe suspenderse un día antes de la intervención quirúrgica. Si tiene lugar una hipotensión y se atribuye a este mecanismo, se puede corregir mediante aumento de la volemia.

Hiperpotasemia:

Se han observado elevaciones del potasio sérico en algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido perindopril. Los factores de riesgo para desarrollar

hiperpotasemia incluyen insuficiencia renal, empeoramiento de la función renal, edad (> 70 años), diabetes mellitus, acontecimientos concurrentes, en particular deshidratación, descompensación cardíaca aguda, acidosis metabólica y uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (p. ej. espironolactona, eplerenona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio; o aquellos pacientes tratados con otros medicamentos asociados con aumentos del potasio sérico (p. ej. heparina). El uso de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio, particularmente en pacientes con insuficiencia renal, puede conducir a un aumento significativo del potasio sérico. La hiperpotasemia puede causar arritmias graves, algunas veces mortales. Si se considera necesario el uso concomitante de Triveram y de alguno de los fármacos antes mencionados, deberán utilizarse con precaución y con una monitorización frecuente del potasio sérico

Litio:

No se recomienda el uso asociado de litio con medicamentos que contengan perindopril, como Triveram

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):

Existen pruebas de que el uso concomitante de IECA con bloqueadores de los receptores de angiotensina II o aliskireno incrementa el riesgo de hipotensión e hiperpotasemia y disminuye la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). Por tanto, no se recomienda el bloqueo dual de SRAA mediante el uso combinado de IECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskireno

Si se considera que el tratamiento bloqueador dual es absolutamente necesario, solo debe realizarse bajo supervisión de un especialista y debe estar sujeto a una vigilancia estrecha y frecuente de la función renal, los electrolitos y la presión arterial.

Los IECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina II no deben usarse de forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

Excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, malabsorción de glucosa o galactosa o insuficiencia de lactasa de Lapp no deben tomar Triveram

Reacciones adversas:

Si usted experimenta alguno de estos efectos secundarios, que pueden ser graves, suspenda el medicamento y acuda de inmediato al médico:

- hinchazón de los párpados, la cara, los labios, la boca, la lengua o la garganta, dificultad para respirar (angioedema) (poco frecuentes, pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas),
- reacciones graves de la piel, por ejemplo erupción cutánea intensa, habones, enrojecimiento de toda la piel, picor intenso, ampollas, pelado e hinchado de la piel, inflamación de las mucosas (síndrome de Stevens Johnson) u otras reacciones alérgicas (raras, pueden afectar hasta a 1 de cada 1.000 personas),
- debilidad, dolor a la palpación o dolor muscular y especialmente si al mismo tiempo tiene malestar o fiebre alta; puede ser debida a una rotura muscular anómala que puede ser mortal y causar problemas en los riñones (raras, pueden afectar a 1 de cada 1.000 personas),
- debilidad de los brazos o de las piernas o problemas para hablar, que pueden ser el signo de un posible ictus (muy raras, pueden afectar hasta a 1 de cada 10.000 personas),
- mareos intensos (frecuentes, pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas) o desmayos (poco frecuentes, pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas) debidos a una presión sanguínea baja,
- latidos cardíacos inusualmente rápidos o irregulares, dolor en el pecho (angina) o ataque al corazón (muy raras, pueden afectar hasta a 1 de cada 10.000 personas),
- silbidos respiratorios repentinos, dolor en el pecho, falta de aire o dificultad para respirar (broncoespasmo) (poco frecuentes, pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas),
- inflamación del páncreas con posible dolor intenso en el abdomen y en la espalda acompañado de una sensación terrible de malestar (poco frecuentes, pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas),
- si experimenta problemas con hemorragias o hematomas inesperados o inusuales, esto puede sugerir un problema de hígado (muy raras, pueden afectar a menos de 1 de cada 10.000 personas),
- amarilleo de la piel o los ojos (ictericia) que puede ser un signo de hepatitis (muy raras, pueden afectar hasta a 1 de cada 10.000 personas),
- erupción de la piel que con frecuencia se inicia con placas rojas y picor en la cara, los brazos o las piernas (eritema multiforme) (muy raras, pueden afectar hasta a 1 de cada 10.000 personas).

Llame inmediatamente a su médico si observa cualquiera de los siguientes efectos secundarios:

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

- inflamación de las fosas nasales, dolor de garganta, sangrado por la nariz
- reacciones alérgicas (como erupción de la piel, picor)
- aumento en los niveles de azúcar en la sangre (si usted es diabético, debe continuar controlando cuidadosamente sus niveles de azúcar en la sangre), aumento de la creatina quinasa en sangre
- dolor de cabeza, mareos, vértigo, sensación de hormigueo y de cansancio
- alteraciones de la visión
- acúfenos (sensación de ruidos o zumbido en los oídos)
- tos, falta de aire (disnea)
- trastornos gastrointestinales: sensación de arcadas (náuseas), vómitos, estreñimiento, ventosidades, indigestión, diarrea, dolor abdominal, anomalías del gusto, dispepsia
- dolor en los músculos o articulaciones, espasmos musculares y dolor de espalda
- hinchazón de tobillos (edema), palpitaciones (percepción del latido cardíaco), rubefacción
- resultados de los análisis de sangre que pueden mostrar un funcionamiento anómalo del hígado

Poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas):

- anorexia (pérdida de apetito), ganancia o pérdida de peso, disminución de los niveles de azúcar en la sangre (si usted es diabético, debe continuar controlando cuidadosamente sus niveles de azúcar en la sangre)
- pesadillas, insomnio, trastornos del sueño, somnolencia, alteraciones del estado de ánimo, ansiedad, depresión
- entumecimiento u hormigueo en los dedos de manos y pies o en los miembros, reducción de la sensibilidad al dolor o al tacto, cambios en el sentido del gusto, pérdida de memoria
- Visión borrosa, visión doble
- Tensión arterial baja
- estornudos/congestión nasal producida por inflamación de la mucosa de la nariz (rinitis)
- Alteración del ritmo intestinal, eructos, boca seca, dolor abdominal superior e inferior
- Picor intenso o erupción grave de la piel, placas rojas en la piel, decoloración de la piel, aparición de grupos de ampollas en la piel, habones, reacción de sensibilidad a la luz (aumento en la sensibilidad de la piel al sol), caída del pelo
- Problemas de riñón, trastornos al orinar, mayor necesidad de orinar por la noche, aumento del número de micciones
- Incapacidad para obtener una erección, impotencia, molestias o aumento del tamaño de las mamas en los hombres

- Dolor de cuello, cansancio muscular
- Cansancio, sensación de malestar, debilidad, temblor, desmayo, caída, dolor en el pecho, malestar general, aumento de la temperatura (fiebre), aumento de la sudoración, dolor
- Palpitaciones, taquicardia (ritmo cardiaco rápido), vasculitis (inflamación de los vasos sanguíneos)
- Aumento de los eosinófilos (un tipo de glóbulos blancos)
- Análisis de glóbulos blancos en orina positivo
- Cambio en los parámetros de laboratorio: elevación del potasio en sangre que revierte al retirar la medicación, nivel bajo de sodio, hipoglucemia (nivel muy bajo de azúcar en la sangre) en el caso de pacientes diabéticos, elevación de la urea en sangre y de la creatinina en sangre

Raros (pueden afectar hasta a 1 de cada 1.000 personas):

- confusión
- hemorragias o hematomas inesperados
- colestasis (color amarillento de la piel y del blanco de los ojos)
- lesión tendinosa
- cambios de los parámetros de laboratorio: niveles elevados de las enzimas hepáticas, niveles elevados de bilirrubina en suero
- trastornos de los nervios que pueden producir debilidad, hormigueo o entumecimiento

Muy raros (pueden afectar hasta a 1 de cada 10.000 personas):

- neumonía eosinófila (tipo raro de neumonía)
- pérdida de la audición
- sensibilidad a la luz
- aumento de la tensión muscular
- trastornos combinados de rigidez, temblor y/o alteraciones del movimiento
- hinchazón de las encías
- insuficiencia renal aguda
- distensión abdominal (gastritis)
- función hepática anómala, color amarillento de la piel (ictericia),
- aumento de las enzimas hepáticas que puede modificar algunas pruebas médicas
- cambios en la concentración sanguínea, por ejemplo disminución de los glóbulos blancos y rojos, disminución de la hemoglobina, disminución del número de plaquetas, que podría ocasionar hematomas o hemorragias inusualmente frecuentes (daño en los glóbulos rojos), enfermedad como resultado de la destrucción de glóbulos rojos

Frecuencia no conocida:

- debilidad muscular constante

Comunicación de efectos adversos:

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Interacciones:

Debido al componente atorvastatina, el riesgo de rabdomiolisis aumenta cuando Triveram se administra de forma concomitante con ciertos medicamentos que pueden incrementar su concentración plasmática, como inhibidores potentes de la CYP3A4 o proteínas transportadoras (p. ej., ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol e inhibidores de la proteasa del VIH incluyendo ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.). El riesgo de miopatía también puede verse incrementado por el uso concomitante de gemfibrozilo y otros derivados del ácido fibríco, eritromicina, niacina y ezetimiba, telaprevir o la combinación de tipranavir/ritonavir. Se deben considerar, cuando sea posible, terapias alternativas (que no interaccionen) en lugar de estos medicamentos.

Se han referido muy raros casos de miopatía necrosante inmunomediada (IMNM) durante o después del tratamiento con algunas estatinas. La IMNM se caracteriza clínicamente por una debilidad muscular proximal persistente y creatina quinasa sérica elevada, que persisten a pesar de la interrupción del tratamiento con estatinas.

En los casos en los que la administración conjunta de estos medicamentos con Triveram sea necesaria, debe valorarse con cuidado el beneficio y el riesgo del tratamiento simultáneo. Durante el tratamiento con medicamentos que aumenten las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, se recomienda una dosis máxima de atorvastatina más baja, por lo que se debe considerar un descenso de la dosis de los componentes individuales. Además, en el caso de inhibidores potentes de la CYP3A4, debe considerarse una dosis inicial de atorvastatina más baja, y se recomienda el seguimiento clínico de estos pacientes.

No se recomienda el uso concomitante de atorvastatina y ácido fusídico, por lo que puede considerarse la interrupción temporal del tratamiento con atorvastatina durante la terapia con ácido fusídico.

Dosificación y Grupo Etario:

El comprimido de Triveram se administrará en una sola toma al día, por la mañana, antes del desayuno.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Inserto radicado bajo número 2015149870

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

3.1.5 NUEVA FORMA FARMACEUTICA

3.1.5.1 NAPROXENO 250 mg + ACETAMINOFÉN 325 mg + CAFEÍNA 65 mg

Expediente : 20104221
 Radicado : 2015172053
 Fecha : 18/12/2015
 Interesado : Tecnoquímicas S.A.
 Fabricante : Tecnoquímicas S.A.

Composición: Cada Cápsula Blanda contiene 250 mg de Naproxeno, 325 mg de Acetaminofén y 65 mg de Cafeína

Forma farmacéutica: Cápsula Blanda

Indicaciones: Analgésico y antipirético

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes del medicamento o a sus excipientes.

Reacciones alérgicas al ácido acetilsalicílico o a otros Aines. Asma, broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Desórdenes de la coagulación.

Enfermedad cardiovascular. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica.

Disfunción hepática moderada y severa. No administrar durante el embarazo en especial durante el tercer trimestre y la lactancia. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30mL/min). Se recomienda iniciar tratamiento con las dosis más bajas. El uso concomitante con el ácido acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. Deficiencia conocida de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa. Síndrome de Gilbert.

Precauciones y advertencias: No debe administrarse junto con otros medicamentos que contengan acetaminofén sólo o en combinación con otros medicamentos. No consumir simultáneamente con bebidas alcohólicas. No emplear en menores de 12 años.

Usar con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca o hipertensión arterial. Suspender al menos 1-2 días antes de cualquier procedimiento dental o quirúrgico.

El Acetaminofén no debe tomarse durante periodos prolongados de tiempo o en dosis mayores, sin consultar a un médico u odontólogo. Si hay alguna sospecha, aunque modesta de una sobredosis de Acetaminofén, un médico debe ser contactado inmediatamente.

Precauciones

El Acetaminofén deberá darse con cuidado a pacientes que tienen deterioro de la función hepática o renal; el British National Formulary (BNF) 61 recomienda evitar las dosis grandes en pacientes que tienen deterioro de la función hepática.

También deberá darse con precaución a los pacientes que tienen dependencia de alcohol, malnutrición crónica, o deshidratación. Puede ocurrir hepatotoxicidad con el acetaminofén aún en dosis terapéuticas, después de periodos cortos de tratamiento y en pacientes con enfermedad hepática pre-existente. Debe tenerse precaución en los pacientes que tengan una hipersensibilidad subyacente al ASA y/o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos AINES.

Reacciones cutáneas severas: Se han reportado reacciones cutáneas que pueden amenazar la vida como el síndrome de Stevens- Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) con el uso de Acetaminofén. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas y monitorear de cerca las reacciones cutáneas. Si se presentan signos y síntomas de SSJ y NET (por ejemplo rash o erupción cutánea frecuentemente con ampollas o lesiones en mucosas) los pacientes deben suspender inmediatamente el tratamiento con acetaminofén y consultar al médico.

Teniendo en cuenta que la Cafeína puede estar asociada con efectos arritmogénicos, es recomendado suspender este medicamento en personas con antecedente de síntomas de arritmias cardíacas, palpitaciones y en los primeros días y semanas posteriores a un infarto de miocardio

Dosificación y Grupo Etario: Adultos y niños mayores de doce años: una Cápsula Blanda cada ocho a 12 horas, según la severidad del dolor.

En general, el esquema posológico con Acetaminofén no deberá superar los 3 gramos por día, repartidas en concentraciones que no proporcionen más de 500 mg por toma.

No administrar más de cinco (5) veces al día la dosis recomendada, ni por más de cinco (5) días consecutivos a niños, ni por más de diez (10) días consecutivos a adultos. Si persiste el dolor o la fiebre por más de tres (3) días consecutivos, consultar al médico

Vía de administración: Oral

Interacciones: Naproxeno: Debido a la elevada unión de Naproxeno a las proteínas plasmáticas, los pacientes tratados con hidantoínas serán vigilados estrechamente y en caso necesario se deberá reducir la dosis de dichos medicamentos. Hasta el momento, no se han observado interacciones entre Naproxeno y sulfonilúreas, no obstante se deberá tener precaución en la administración conjunta de estos fármacos, ya que se han registrado interacciones con otros AINEs. La administración junto a probenecid puede resultar en una inhibición de la eliminación de Naproxeno, con el consiguiente aumento de sus niveles plasmáticos. Por el contrario, la administración concomitante de Naproxeno y metotrexato puede reducir la excreción tubular de este último fármaco y aumentar, por lo tanto, su toxicidad. El medicamento puede además reducir el aclaramiento renal de litio e inhibir el efecto natriurético de la furosemida. Asimismo, puede disminuir el efecto hipotensor de los beta bloqueadores. Al igual que otros AINEs, Naproxeno puede incrementar el riesgo de insuficiencia renal asociada al uso con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. No debe suministrarse junto con el Ketorolaco por un sinergismo farmacodinámico, con alta probabilidad de adversidad con su uso combinado.

Acetaminofén: A pesar de tener menores interacciones reportadas con la Warfarina al compararlo con otros AINEs y de presentar menores episodios hemorrágicos de la vía digestiva alta, el Acetaminofén pueden presentar alguna interacción con la warfarina y además se debe tener precaución en pacientes que consuman carbamazepina, isoniazida y fenitoína por ser inductores de las enzimas microsomales hepáticas. Se acepta que el riesgo de toxicidad aumenta en pacientes que toman otros fármacos

potencialmente hepatotóxicos. El uso concomitante con metoclopramida aumenta su absorción y el probenecid disminuye su tasa de depuración con el aumento secundario de su vida media de eliminación. La administración junto con corticoides o alcohol aumentan el riesgo de efectos gastrointestinales secundarios. El uso concomitante con antidiabéticos orales o insulina puede aumentar el efecto hipoglucémico de estos ya que las prostaglandinas están implicadas de manera directa en los mecanismos de regulación del metabolismo de la glucosa y posiblemente también debido al desplazamiento de los antidiabéticos orales de las proteínas séricas.

Cafeína: Es metabolizada por el sistema enzimático del citocromo P450, principalmente por la isoenzima CYP1A2, por lo tanto la Cafeína puede tener potencial interacción con otras sustancias que se metabolizan en este mismo lugar enzimático o con medicamentos que estimulen o inhiban esta enzima. La Cafeína y otras xantinas quizás aumenten los efectos inotrópicos cardiacos por la estimulación de agentes beta adrenérgicos. Cuando la Cafeína y el disulfirán son administrados concomitantemente en individuos sanos o en pacientes en recuperación de una dependencia alcohólica, se ha encontrado disminuida la depuración de la Cafeína y su vida media aumentada; no se conoce el mecanismo pero el disulfirán altera el metabolismo hepático de la Cafeína; esto puede generar un aumento en los eventos adversos de la Cafeína por su mayor permanencia en el organismo

Efectos Adversos: No hay una frecuencia definida para cada síntoma. Para el Acetaminofén se reportan angioedema, mareo, rash, prurito, desorientación, urticaria, neutropenia, hepatotoxicidad, neumonitis, falla hepática, edema laríngeo y síndrome de Stevens-Johnson. Los eventos adversos más frecuentes reportados con el Naproxeno son de origen gastrointestinal entre los que se destacan náuseas (3-9%), epigastralgia (3-9%) y pirosis (3-9%). La cafeína no tiene una frecuencia definida de eventos adversos pero se reportan insomnio, irritabilidad y nerviosismo con su consumo.

Eventos cardiovasculares

Ensayos clínicos con diferentes AINEs, COX-2 selectivos y no selectivos, de más de tres años de duración, han mostrado un incremento en el riesgo de eventos tromboticos cardiovasculares serios, como el infarto de miocardio o los accidentes cerebrovasculares isquémicos. Tanto los selectivos como los no selectivos tienen un riesgo similar. Los pacientes con antecedentes conocidos de enfermedad cardiovascular o factores de riesgo para desarrollarla, están en mayor riesgo de presentar un evento de estas características con la ingesta de cualquier tipo de AINEs incluso Acetaminofén. Para minimizar este riesgo, es indispensable suministrar la dosis más baja posible evitando su uso crónico, para conseguir los efectos terapéuticos deseados. Los médicos y los pacientes deben estar alertas al desarrollo de cualquiera

de estas complicaciones, aún en ausencia de antecedentes previos de las mismas. No hay evidencia consistente de que la administración de ácido acetilsalicílico disminuya el riesgo de eventos tromboticos cardiovasculares agudos asociados a la ingesta de los AINEs. El uso concomitante de ácido acetilsalicílico, aumenta el riesgo de efectos gastrointestinales severos como ulceración, hemorragia y perforación del tracto gastrointestinal. Dos grandes estudios llevados a cabo con AINEs COX-2 selectivos para el tratamiento del dolor después de una cirugía de derivación coronaria, mostraron un incremento en el número de infartos y accidentes cerebrovasculares por lo que la administración de Naproxeno como analgésico en el postoperatorio de este tipo de intervenciones quirúrgicas está contraindicado.

- Hipertensión Arterial: Los AINEs, incluyendo el Naproxeno, pueden desencadenar el inicio de un cuadro de hipertensión esencial o agravar un cuadro ya existente. Esto incrementa los riesgos de sufrir un episodio de accidente cerebrovascular. Los pacientes que toman tiazidas o diuréticos de asa pueden incrementar su respuesta a este tipo de medicamento cuando concomitantemente toman un AINEs, incluyendo el Naproxeno. De acuerdo a esto, en los pacientes hipertensos que están recibiendo diuréticos, el Naproxeno debe administrarse con precaución y controlarse la tensión arterial con mayor frecuencia. Se prefiere el uso de Acetaminofén en pacientes con hipertension arterial.

- Falla cardiaca: La insuficiencia cardiaca congestiva, retención de fluidos y edema se observa en pacientes que toman AINEs incluyendo el Naproxeno, no para el Acetaminofén, por lo tanto debe ser utilizado con precaución en pacientes con estos síntomas, incluidos los pacientes con falla cardiaca controlada.

La Cafeína puede generar eventos adversos cardiovasculares como taquicardia, aumento en la eyección del ventrículo izquierdo e incremento en el volumen latido. En el miocardio produce un efecto inotrópico positivo y cronotrópico positivo causando un aumento en la fuerza contráctil, en el *gasto* cardiaco y aceleraciones de la frecuencia cardiaca. En dosis superiores a 250 mg el efecto el incremento en la frecuencia del seno cardiaco puede desencadenar una taquicardia, extrasístoles u otras posibles arritmias ventriculares.

La Cafeína puede tener efectos arritmogénicos en algunas personas con antecedentes cardiacos. Generalmente las pequeñas dosis de Cafeína incrementan levemente la presión arterial pero en individuos sanos con ingestión crónica de Cafeína tiene poco o ningún efecto sobre su presión arterial, su frecuencia cardiaca, la concentración de catecolaminas plasmáticas y/o la actividad de la renina en el plasma.

Eventos adversos gastrointestinales

Los AINEs, incluyendo al Acetaminofén y el Naproxeno, pueden causar serios efectos gastrointestinales que incluyen inflamación, sangrado, ulceración y perforación del estómago, el intestino delgado o el grueso, los cuales pueden ser fatales. Estos síntomas gastrointestinales son más frecuentes con el uso de AINEs como el Naproxeno. Sólo uno de cada cinco pacientes que desarrollan eventos adversos gastrointestinales graves se vuelve sintomático. Ulceraciones del tracto gastrointestinal superior, hemorragia macroscópica o perforación causada por AINEs ocurre en aproximadamente el 1% de los pacientes tratados por 3 a 6 meses y en aproximadamente el 2 a 4% de los tratados por más de un año, incrementándose el riesgo con la duración total de la terapia. Sin embargo, terapias más cortas no están exentas de riesgo. Los AINEs deben ser prescritos con extrema precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad ulceropéptica y/o antecedente de sangrado gastrointestinal pues ellos tienen diez veces más probabilidades de desarrollar una hemorragia gastrointestinal comparados con los pacientes que carecen de este antecedente. Otros factores que pueden elevar el riesgo de hemorragia gastrointestinal son el uso concomitante de corticosteroides o anticoagulantes, fumar o ingerir alcohol, así como unas condiciones generales muy deterioradas del paciente. La Cafeína acelera el vaciamiento gástrico y genera en algunas ocasiones intolerancia gastrointestinal; adicionalmente puede causar alteraciones en la glucosa sérica provocando en algunas ocasiones hipoglucemia o hiperglucemia.

Eventos adversos renales

La administración por largos períodos de tiempo de diferentes AINEs entre los que se encuentra el Naproxeno y el Acetaminofén puede ocasionar necrosis papilar u otro tipo de daño renal. La toxicidad renal también se ha visto en pacientes en los cuales las prostaglandinas renales están jugando un papel compensatorio en el mantenimiento del flujo renal. En estos pacientes la administración de AINEs puede causar una reducción dosis-dependiente en la formación de prostaglandinas con una disminución de la perfusión renal que puede precipitar un deterioro de su función. Pacientes en alto riesgo de presentar esta alteración son todos aquellos en los cuales está alterada la función renal y/o que presenten hipovolemia, falla cardíaca, disfunción hepática, depleción de sodio, uso de diuréticos e inhibidores de la ECA y edad avanzada.

La supresión del tratamiento con AINEs es seguida usualmente por una recuperación al estado pretratamiento.

La Cafeína tiene efectos diuréticos porque genera un aumento del flujo urinario, incremento de la depuración de la creatinina e incremento en la excreción de calcio y sodio

Condición de venta: Venta Libre

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Inclusión en normas farmacológicas
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 2015172053

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

Composición: Cada Cápsula Blanda contiene 250 mg de Naproxeno, 325 mg de Acetaminofén y 65 mg de Cafeína

Forma farmacéutica: Cápsula Blanda

Indicaciones: Analgésico y antipirético

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes del medicamento o a sus excipientes.

Reacciones alérgicas al ácido acetilsalicílico o a otros Aines. Asma, broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Desórdenes de la coagulación. Enfermedad cardiovascular. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica.

Disfunción hepática moderada y severa. No administrar durante el embarazo en especial durante el tercer trimestre y la lactancia. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30mL/min). Se recomienda iniciar tratamiento con las dosis más bajas. El uso concomitante con el ácido acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. Deficiencia conocida de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa. Síndrome de Gilbert.

Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass). Tercer trimestre de embarazo

Precauciones y advertencias: No debe administrarse junto con otros medicamentos que contengan acetaminofén sólo o en combinación con otros

medicamentos. No consumir simultáneamente con bebidas alcohólicas. No emplear en menores de 12 años.

Usar con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca o hipertensión arterial. Suspender al menos 1-2 días antes de cualquier procedimiento dental o quirúrgico.

El Acetaminofén no debe tomarse durante periodos prolongados de tiempo o en dosis mayores, sin consultar a un médico u odontólogo. Si hay alguna sospecha, aunque modesta de una sobredosis de Acetaminofén, un médico debe ser contactado inmediatamente.

Precauciones

El Acetaminofén deberá darse con cuidado a pacientes que tienen deterioro de la función hepática o renal; el British National Formulary (BNF) 61 recomienda evitar las dosis grandes en pacientes que tienen deterioro de la función hepática.

También deberá darse con precaución a los pacientes que tienen dependencia de alcohol, malnutrición crónica, o deshidratación. Puede ocurrir hepatotoxicidad con el acetaminofén aún en dosis terapéuticas, después de periodos cortos de tratamiento y en pacientes con enfermedad hepática pre-existente. Debe tenerse precaución en los pacientes que tengan una hipersensibilidad subyacente al ASA y/o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos AINES.

Reacciones cutáneas severas: Se han reportado reacciones cutáneas que pueden amenazar la vida como el síndrome de Stevens- Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) con el uso de Acetaminofén. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas y monitorear de cerca las reacciones cutáneas. Si se presentan signos y síntomas de SSJ y NET (por ejemplo rash o erupción cutánea frecuentemente con ampollas o lesiones en mucosas) los pacientes deben suspender inmediatamente el tratamiento con acetaminofén y consultar al médico.

Teniendo en cuenta que la Cafeína puede estar asociada con efectos arritmogénicos, es recomendado suspender este medicamento en personas con antecedente de síntomas de arritmias cardiacas, palpitaciones y en los primeros días y semanas posteriores a un infarto de miocardio

Dosificación y Grupo Etario: Adultos y niños mayores de doce años: una Cápsula Blanda cada ocho a 12 horas, según la severidad del dolor.

En general, el esquema posológico con Acetaminofén no deberá superar los 3 gramos por día, repartidas en concentraciones que no proporcionen más de 500 mg por toma.

No administrar más de cinco (5) veces al día la dosis recomendada, ni por más de cinco (5) días consecutivos a niños, ni por más de diez (10) días consecutivos a adultos. Si persiste el dolor o la fiebre por más de tres (3) días consecutivos, consultar al médico

Vía de administración: Oral

Interacciones: Naproxeno: Debido a la elevada unión de Naproxeno a las proteínas plasmáticas, los pacientes tratados con hidantoínas serán vigilados estrechamente y en caso necesario se deberá reducir la dosis de dichos medicamentos. Hasta el momento, no se han observado interacciones entre Naproxeno y sulfonilúreas, no obstante se deberá tener precaución en la administración conjunta de estos fármacos, ya que se han registrado interacciones con otros AINEs. La administración junto a probenecid puede resultar en una inhibición de la eliminación de Naproxeno, con el consiguiente aumento de sus niveles plasmáticos. Por el contrario, la administración concomitante de Naproxeno y metotrexato puede reducir la excreción tubular de este último fármaco y aumentar, por lo tanto, su toxicidad. El medicamento puede además reducir el aclaramiento renal de litio e inhibir el efecto natriurético de la furosemida. Asimismo, puede disminuir el efecto hipotensor de los beta bloqueadores. Al igual que otros AINEs, Naproxeno puede incrementar el riesgo de insuficiencia renal asociada al uso con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. No debe suministrarse junto con el Ketorolaco por un sinergismo farmacodinámico, con alta probabilidad de adversidad con su uso combinado.

Acetaminofén: A pesar de tener menores interacciones reportadas con la Warfarina al compararlo con otros AINEs y de presentar menores episodios hemorrágicos de la vía digestiva alta, el Acetaminofén pueden presentar alguna interacción con la warfarina y además se debe tener precaución en pacientes que consuman carbamazepina, isoniazida y fenitoína por ser inductores de las enzimas microsomales hepáticas. Se acepta que el riesgo de toxicidad aumenta en pacientes que toman otros fármacos potencialmente hepatotóxicos. El uso concomitante con metoclopramida aumenta su absorción y el probenecid disminuye su tasa de depuración con el aumento secundario de su vida media de eliminación. La administración junto con corticoides o alcohol aumentan el riesgo de efectos gastrointestinales secundarios. El uso concomitante con

antidiabéticos orales o insulina puede aumentar el efecto hipoglucémico de estos ya que las prostaglandinas están implicadas de manera directa en los mecanismos de regulación del metabolismo de la glucosa y posiblemente también debido al desplazamiento de los antidiabéticos orales de las proteínas séricas.

Cafeína: Es metabolizada por el sistema enzimático del citocromo P450, principalmente por la isoenzima CYP1A2, por lo tanto la Cafeína puede tener potencial interacción con otras sustancias que se metabolizan en este mismo lugar enzimático o con medicamentos que estimulen o inhiban esta enzima. La Cafeína y otras xantinas quizás aumenten los efectos inotrópicos cardiacos por la estimulación de agentes beta adrenérgicos. Cuando la Cafeína y el disulfirán son administrados concomitantemente en individuos sanos o en pacientes en recuperación de una dependencia alcohólica, se ha encontrado disminuida la depuración de la Cafeína y su vida media aumentada; no se conoce el mecanismo pero el disulfirán altera el metabolismo hepático de la Cafeína; esto puede generar un aumento en los eventos adversos de la Cafeína por su mayor permanencia en el organismo

Efectos Adversos: No hay una frecuencia definida para cada síntoma. Para el Acetaminofén se reportan angioedema, mareo, rash, prurito, desorientación, urticaria, neutropenia, hepatotoxicidad, neumonitis, falla hepática, edema laríngeo y síndrome de Stevens-Johnson. Los eventos adversos más frecuentes reportados con el Naproxeno son de origen gastrointestinal entre los que se destacan náuseas (3-9%), epigastralgia (3-9%) y pirosis (3-9%). La cafeína no tiene una frecuencia definida de eventos adversos pero se reportan insomnio, irritabilidad y nerviosismo con su consumo.

Eventos cardiovasculares

Ensayos clínicos con diferentes AINEs, COX-2 selectivos y no selectivos, de más de tres años de duración, han mostrado un incremento en el riesgo de eventos tromboticos cardiovasculares serios, como el infarto de miocardio o los accidentes cerebrovasculares isquémicos. Tanto los selectivos como los no selectivos tienen un riesgo similar. Los pacientes con antecedentes conocidos de enfermedad cardiovascular o factores de riesgo para desarrollarla, están en mayor riesgo de presentar un evento de estas características con la ingesta de cualquier tipo de AINEs incluso Acetaminofén. Para minimizar este riesgo, es indispensable suministrar la dosis más baja posible evitando su uso crónico, para conseguir los efectos terapéuticos deseados. Los médicos y los pacientes deben estar alertas al desarrollo de cualquiera de estas complicaciones, aún en

ausencia de antecedentes previos de las mismas. No hay evidencia consistente de que la administración de ácido acetilsalicílico disminuya el riesgo de eventos trombóticos cardiovasculares agudos asociados a la ingesta de los AINEs. El uso concomitante de ácido acetilsalicílico, aumenta el riesgo de efectos gastrointestinales severos como ulceración, hemorragia y perforación del tracto gastrointestinal. Dos grandes estudios llevados a cabo con AINEs COX-2 selectivos para el tratamiento del dolor después de una cirugía de derivación coronaria, mostraron un incremento en el número de infartos y accidentes cerebrovasculares por lo que la administración de Naproxeno como analgésico en el postoperatorio de este tipo de intervenciones quirúrgicas está contraindicado.

- **Hipertensión Arterial:** Los AINEs, incluyendo el Naproxeno, pueden desencadenar el inicio de un cuadro de hipertensión esencial o agravar un cuadro ya existente. Esto incrementa los riesgos de sufrir un episodio de accidente cerebrovascular. Los pacientes que toman tiazidas o diuréticos de asa pueden incrementar su respuesta a este tipo de medicamento cuando concomitantemente toman un AINEs, incluyendo el Naproxeno. De acuerdo a esto, en los pacientes hipertensos que están recibiendo diuréticos, el Naproxeno debe administrarse con precaución y controlarse la tensión arterial con mayor frecuencia. Se prefiere el uso de Acetaminofén en pacientes con hipertensión arterial.

- **Falla cardiaca:** La insuficiencia cardiaca congestiva, retención de fluidos y edema se observa en pacientes que toman AINEs incluyendo el Naproxeno, no para el Acetaminofén, por lo tanto debe ser utilizado con precaución en pacientes con estos síntomas, incluidos los pacientes con falla cardiaca controlada.

La Cafeína puede generar eventos adversos cardiovasculares como taquicardia, aumento en la eyección del ventrículo izquierdo e incremento en el volumen latido. En el miocardio produce un efecto inotrópico positivo y cronotrópico positivo causando un aumento en la fuerza contráctil, en el gasto cardiaco y aceleraciones de la frecuencia cardiaca. En dosis superiores a 250 mg el efecto el incremento en la frecuencia del seno cardiaco puede desencadenar una taquicardia, extrasístoles u otras posibles arritmias ventriculares.

La Cafeína puede tener efectos arritmogénicos en algunas personas con antecedentes cardiacos. Generalmente las pequeñas dosis de Cafeína incrementan levemente la presión arterial pero en individuos sanos con ingestión crónica de Cafeína tiene poco o ningún efecto sobre su presión arterial, su frecuencia cardiaca, la concentración de catecolaminas plasmáticas y/o la actividad de la renina en el plasma.

Eventos adversos gastrointestinales

Los AINEs, incluyendo al Acetaminofén y el Naproxeno, pueden causar serios efectos gastrointestinales que incluyen inflamación, sangrado, ulceración y perforación del estómago, el intestino delgado o el grueso, los cuales pueden ser fatales. Estos síntomas gastrointestinales son más frecuentes con el uso de AINEs como el Naproxeno. Sólo uno de cada cinco pacientes que desarrollan eventos adversos gastrointestinales graves se vuelve sintomático. Ulceraciones del tracto gastrointestinal superior, hemorragia macroscópica o perforación causada por AINEs ocurre en aproximadamente el 1% de los pacientes tratados por 3 a 6 meses y en aproximadamente el 2 a 4% de los tratados por más de un año, incrementándose el riesgo con la duración total de la terapia. Sin embargo, terapias más cortas no están exentas de riesgo. Los AINEs deben ser prescritos con extrema precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad ulceropéptica y/o antecedente de sangrado gastrointestinal pues ellos tienen diez veces más probabilidades de desarrollar una hemorragia gastrointestinal comparados con los pacientes que carecen de este antecedente. Otros factores que pueden elevar el riesgo de hemorragia gastrointestinal son el uso concomitante de corticosteroides o anticoagulantes, fumar o ingerir alcohol, así como unas condiciones generales muy deterioradas del paciente. La Cafeína acelera el vaciamiento gástrico y genera en algunas ocasiones intolerancia gastrointestinal; adicionalmente puede causar alteraciones en la glucosa sérica provocando en algunas ocasiones hipoglucemia o hiperglucemia.

Eventos adversos renales

La administración por largos períodos de tiempo de diferentes AINEs entre los que se encuentra el Naproxeno y el Acetaminofén puede ocasionar necrosis papilar u otro tipo de daño renal. La toxicidad renal también se ha visto en pacientes en los cuales las prostaglandinas renales están jugando un papel compensatorio en el mantenimiento del flujo renal. En estos pacientes la administración de AINEs puede causar una reducción dosis-dependiente en la formación de prostaglandinas con una disminución de la perfusión renal que puede precipitar un deterioro de su función. Pacientes en alto riesgo de presentar esta alteración son todos aquellos en los cuales está alterada la función renal y/o que presenten hipovolemia, falla cardíaca, disfunción hepática, depleción de sodio, uso de diuréticos e inhibidores de la ECA y edad avanzada.

La supresión del tratamiento con AINEs es seguida usualmente por una recuperación al estado pretratamiento.

La Cafeína tiene efectos diuréticos porque genera un aumento del flujo urinario, incremento de la depuración de la creatinina e incremento en la excreción de calcio y sodio

Condición de venta: Venta Libre

Norma Farmacológica: 19.4.0.0.N50

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar la información para prescribir a las contraindicaciones conceptuadas.

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

3.1.5.2 ZAVEDOS® SOLUCIÓN INYECTABLE 1 mg/mL

Expediente : 20104152
 Radicado : 2015171615
 Fecha : 17/12/2015
 Interesado : Pfizer S.A.S.
 Fabricante : Pfizer (Perth) Pty Limited

Composición: Cada Solución para inyección contiene 1 mg/mL de clorhidrato de idarubicina

Forma farmacéutica: Solución estéril para inyección

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de la leucemia mielógena aguda (AML, por sus siglas en inglés) en adultos y en tratamiento de segunda línea para leucemia linfocítica aguda (ALL, por sus siglas en inglés) en adultos y niños.

Contraindicaciones: Embarazo, Lactancia, pacientes con daño renal o hepático grave, con infecciones no controladas, supresión de la médula ósea, enfermedad cardíaca pre-existente.

Precauciones y advertencias: Antes y después del tratamiento se deben realizar electrocardiogramas y ecocardiogramas.

Generales

La idarubicina debe ser administrada únicamente bajo la supervisión de médicos con experiencia en el uso de quimioterapia con citotóxicos.

Los pacientes deberán recuperarse de toxicidades agudas de tratamientos previos con citotóxicos (tales como estomatitis, neutropenia, trombocitopenia, e infecciones generalizadas) antes de comenzar el tratamiento con Idarubicina.

Función Cardíaca

La cardiotoxicidad constituye un riesgo del tratamiento con antraciclinas que puede manifestarse por la aparición de eventos tempranos (v.g., agudos) o tardíos (v.g., retardados).

La función cardíaca deberá evaluarse antes de someter los pacientes a tratamiento con Idarubicina y deberá monitorearse a través de toda la terapia a fin de minimizar el riesgo de incurrir en un deterioro cardíaco severo.

En los infantes y niños parece haber una mayor susceptibilidad a la toxicidad cardíaca inducida por antraciclina, por lo cual se debe realizar una monitorización periódica y a largo plazo de la función cardíaca.

Es probable que el efecto tóxico de la Idarubicina y otras antraciclinas y antracenedionas sea aditivo.

Toxicidad Hematológica

La Idarubicina es un potente supresor de la médula ósea. Puede ocurrir mielosupresión severa en todos los pacientes que reciban dosis terapéuticas de este agente. Deberán evaluarse los perfiles hematológicos antes y durante cada ciclo de terapia con Idarubicina, incluyendo recuentos diferenciales de células sanguíneas blancas (leucocitos).

Leucemia Secundaria

Se ha reportado leucemia secundaria, con o sin una fase preleucémica, en pacientes tratados con antraciclinas, incluyendo la Idarubicina.

Eventos Gastrointestinales

La Idarubicina es emetogénica. Ocurre mucositis (principalmente estomatitis, con menor frecuencia esofagitis), generalmente de manera temprana después de la administración de la droga y, si es severa, puede progresar en el transcurso de unos pocos días a ulceraciones de la mucosa.

Función Renal y/o Hepática

Debido a que el deterioro de la función renal y/o hepática puede afectar la disponibilidad de la Idarubicina, deberán evaluarse las funciones renal y hepática usando pruebas de laboratorio clínico convencional (empleando los niveles de bilirrubina sérica y creatinina sérica como indicadores) antes y durante el tratamiento.

Efectos en el Sitio de Inyección

Puede desarrollarse fleboesclerosis a causa de la inyección en un vaso sanguíneo pequeño o de repetidas inyecciones en la misma vena.

Extravasación

La extravasación de la Idarubicina durante la inyección intravenosa puede producir dolor localizado, lesiones severas en los tejidos (formación de ampollas, celulitis severa), y necrosis.

Síndrome de Lisis Tumoral

La Idarubicina puede inducir hiperuricemia como consecuencia del intenso catabolismo de las purinas que acompaña la lisis rápida de las células neoplásicas inducida por la droga ('síndrome de lisis tumoral'). Deberán evaluarse los niveles sanguíneos de ácido úrico, potasio, fosfato de calcio y creatinina después del tratamiento inicial.

Efectos Inmunosupresores/Aumento de la susceptibilidad a infecciones

La administración de vacunas vivas atenuadas en pacientes inmunocomprometidos, secundario al tratamiento con agentes quimioterapéuticos, incluyendo la Idarubicina, puede ocasionar infecciones severas o fatales. La vacunación con una vacuna viva atenuada debe evitarse en los pacientes con que estén recibiendo Idarubicina. Las vacunas inactivadas o muertas pueden ser administradas, sin embargo la respuesta a estas puede estar disminuida.

Otros

Tal como sucede con otros agentes citotóxicos, se han reportado de manera casual con el uso de Idarubicina tromboflebitis y fenómenos tromboembólicos, incluyendo embolismo pulmonar.

Deterioro de la Fertilidad

La Idarubicina puede inducir daños cromosómicos en los espermatozoides humanos. Por esta razón, los hombres sometidos a tratamiento con Idarubicina deberán tomar medidas anticonceptivas.

Embarazo

El potencial embriotóxico de la Idarubicina ha quedado demostrado tanto en estudios in vitro como in vivo. Las mujeres con posibilidad de quedar en embarazo deberán ser advertidas para evitar la concepción durante el tratamiento. La Idarubicina deberá usarse durante el embarazo únicamente si los beneficios potenciales justifican el posible riesgo para el feto.

Lactancia

Deberán darse instrucciones a las madres para que no amamenten a sus hijos mientras se encuentren en quimioterapia con esta droga.

Dosificación y Grupo Etario: Administración intravenosa

La Idarubicina, ya sea a manera de la solución reconstituida o de una solución lista para su uso, debe administrarse únicamente por vía intravenosa. Debe efectuarse una lenta administración en el transcurso de 5 - 10 minutos a través del tubo de venoclisis de una infusión intravenosa de libre flujo de cloruro de sodio al 0.9% o de dextrosa al 5%. No se recomienda la inyección de bolo directo debido al riesgo de extravasación, el cual puede ocurrir incluso en presencia de un adecuado retorno sanguíneo luego de la aspiración ejercida por la aguja.

- ANLL/AML. En leucemia no linfocítica aguda (ANLL/AML) de adultos, el esquema de dosificación intravenosa recomendado es 12 mg/m² diarios durante 3 días en combinación con citarabina. La idarubicina puede también administrarse como agente único y en terapia de combinación, a una dosis de 8 mg/m² diarios durante 5 días.
- ALL. En leucemia linfocítica aguda (ALL) de adultos, la dosis intravenosa recomendada al usarla como único agente es 12 mg/m² diarios durante 3 días. En niños con ALL, la dosis intravenosa recomendada como monoterapia es 10 mg/m² diarios durante 3 días.

Todos estos esquemas de dosificación deberán, sin embargo, tomar en cuenta el estatus hematológico del paciente y las dosis de otras drogas citotóxicas que se usen en una terapia de combinación.

Modificación de la dosis

Pacientes con Disfunción Renal o Hepática. Si bien no pueden hacerse recomendaciones específicas para la dosificación con base en la limitada información disponible en pacientes con deterioro renal y/o hepático, deben considerarse reducciones en las dosis en pacientes con niveles séricos de bilirrubina y/o creatinina mayores a 2.0 mg %.

Idarubicina no debe ser administrada en pacientes con deterioro severo de la función hepática y/o renal

Vía de administración: Intravenosa

Interacciones: La Idarubicina es un potente mielosupresor y los regímenes de quimioterapia de combinación que contengan otros agentes con acción similar pueden conducir a toxicidad aditiva, especialmente con respecto a los efectos hematológicos, efectos sobre la médula ósea y los efectos gastrointestinales. El uso de Idarubicina en quimioterapia de combinación con otras drogas potencialmente cardiotoxicas, así como también el uso concomitante de otros compuestos cardioactivos (v.g., bloqueadores de los canales del calcio), exige el monitoreo de la función cardíaca durante todo el tratamiento.

Los cambios en la función hepática inducidos por terapias concomitantes pueden afectar el metabolismo, la farmacocinética, la eficacia terapéutica y/o la toxicidad de la Idarubicina.

Puede ocurrir un efecto mielosupresor aditivo cuando ha administrado radioterapia concomitantemente o dentro de las 2-3 semanas previas al tratamiento con Idarubicina.

Efectos Adversos: Los siguientes eventos adversos (no listados en orden de frecuencia) han sido reportados en asociación con la terapia con idarubicina:

Infecciones e infestaciones: Infección, sepsis/septicemia.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas: Leucemias secundarias (leucemia mieloide aguda y síndrome mielodisplásico)

Alteraciones hematológicas y linfáticas: Anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia.

Alteración del sistema inmune: Anafilaxia

Alteraciones del metabolismo y la nutrición: Anorexia, deshidratación, hiperuricemia.

Alteraciones cardíacas: Bloqueo atrioventricular, bloqueo de rama, falla cardíaca congestiva, miocarditis, pericarditis, taquicardia sinusal, taquiarritmias.

Alteraciones vasculares: Hemorragia, ruborización, flebitis, shock, tromboflebitis, tromboembolismo.

Alteraciones gastrointestinales: Dolor abdominal o sensación de quemadura, colitis (entre los cuales enterocolitis severa/ enterocolitis neutropénica con perforación), diarrea, erosión/ulceración, esofagitis, hemorragia gastrointestinal, mucositis/ estomatitis, náuseas, emesis.

Alteraciones de la piel y tejido subcutáneo: Eritema acral, alopecia, hipersensibilidad de la piel irradiada (“reacción evocadora de radiación”), toxicidad local, erupciones cutáneas/prurito, cambios en la piel, hiperpigmentación de piel y uñas, urticaria.

Alteraciones renales y urinarias: Hematuria durante 1o 2 días posteriores a la administración.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: Fiebre.

Investigaciones: Disminución asintomática en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, anomalías en el ECG, niveles elevados de las enzimas hepáticas y la bilirrubina.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica para la nueva forma farmacéutica
- Inclusión en normas farmacológicas
- Información para prescribir basados en CDS versión 3.0 de 06 de Marzo de 2014
- Inserto basados en CDS versión 3.0 de 06 de Marzo de 2014

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

Composición: Cada Solución para inyección contiene 1 mg/mL de clorhidrato de idarubicina

Forma farmacéutica: Solución estéril para inyección

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de la leucemia mielógena aguda (AML, por sus siglas en inglés) en adultos y en tratamiento de segunda línea para leucemia linfocítica aguda (ALL, por sus siglas en inglés) en adultos y niños.

Contraindicaciones: (del documento) Embarazo, Lactancia, pacientes con daño renal o hepático grave, con infecciones no controladas, supresión de la médula ósea, enfermedad cardíaca pre-existente.

Precauciones y advertencias: Antes y después del tratamiento se deben realizar electrocardiogramas y ecocardiogramas.

Generales

La idarubicina debe ser administrada únicamente bajo la supervisión de médicos con experiencia en el uso de quimioterapia con citotóxicos.

Los pacientes deberán recuperarse de toxicidades agudas de tratamientos previos con citotóxicos (tales como estomatitis, neutropenia, trombocitopenia, e infecciones generalizadas) antes de comenzar el tratamiento con Idarubicina.

Función Cardíaca

La cardiotoxicidad constituye un riesgo del tratamiento con antraciclinas que puede manifestarse por la aparición de eventos tempranos (v.g., agudos) o tardíos (v.g., retardados).

La función cardíaca deberá evaluarse antes de someter los pacientes a tratamiento con Idarubicina y deberá monitorearse a través de toda la terapia a fin de minimizar el riesgo de incurrir en un deterioro cardíaco severo.

En los infantes y niños parece haber una mayor susceptibilidad a la toxicidad cardíaca inducida por antraciclina, por lo cual se debe realizar una monitorización periódica y a largo plazo de la función cardíaca.

Es probable que el efecto tóxico de la Idarubicina y otras antraciclinas y antracenedionas sea aditivo.

Toxicidad Hematológica

La Idarubicina es un potente supresor de la médula ósea. Puede ocurrir mielosupresión severa en todos los pacientes que reciban dosis terapéuticas de este agente. Deberán evaluarse los perfiles hematológicos antes y durante cada ciclo de terapia con Idarubicina, incluyendo recuentos diferenciales de células sanguíneas blancas (leucocitos).

Leucemia Secundaria

Se ha reportado leucemia secundaria, con o sin una fase preleucémica, en pacientes tratados con antraciclinas, incluyendo la Idarubicina.

Eventos Gastrointestinales

La Idarubicina es emetogénica. Ocurre mucositis (principalmente estomatitis, con menor frecuencia esofagitis), generalmente de manera temprana después de la administración de la droga y, si es severa, puede progresar en el transcurso de unos pocos días a ulceraciones de la mucosa.

Función Renal y/o Hepática

Debido a que el deterioro de la función renal y/o hepática puede afectar la disponibilidad de la Idarubicina, deberán evaluarse las funciones renal y hepática usando pruebas de laboratorio clínico convencional (empleando los niveles de bilirrubina sérica y creatinina sérica como indicadores) antes y durante el tratamiento.

Efectos en el Sitio de Inyección

Puede desarrollarse fleboesclerosis a causa de la inyección en un vaso sanguíneo pequeño o de repetidas inyecciones en la misma vena.

Extravasación

La extravasación de la Idarubicina durante la inyección intravenosa puede producir dolor localizado, lesiones severas en los tejidos (formación de ampollas, celulitis severa), y necrosis.

Síndrome de Lisis Tumoral

La Idarubicina puede inducir hiperuricemia como consecuencia del intenso catabolismo de las purinas que acompaña la lisis rápida de las células neoplásicas inducida por la droga ('síndrome de lisis tumoral'). Deberán evaluarse los niveles sanguíneos de ácido úrico, potasio, fosfato de calcio y creatinina después del tratamiento inicial.

Efectos Inmunosupresores/Aumento de la susceptibilidad a infecciones

La administración de vacunas vivas atenuadas en pacientes inmunocomprometidos, secundario al tratamiento con agentes quimioterapéuticos, incluyendo la Idarubicina, puede ocasionar infecciones severas o fatales. La vacunación con una vacuna viva atenuada debe evitarse en los pacientes con que estén recibiendo Idarubicina. Las vacunas inactivadas o

muertas pueden ser administradas, sin embargo la respuesta a estas puede estar disminuida.

Otros

Tal como sucede con otros agentes citotóxicos, se han reportado de manera casual con el uso de Idarubicina tromboflebitis y fenómenos tromboembólicos, incluyendo embolismo pulmonar.

Deterioro de la Fertilidad

La Idarubicina puede inducir daños cromosómicos en los espermatozoides humanos. Por esta razón, los hombres sometidos a tratamiento con Idarubicina deberán tomar medidas anticonceptivas.

Embarazo

El potencial embriotóxico de la Idarubicina ha quedado demostrado tanto en estudios in vitro como in vivo. Las mujeres con posibilidad de quedar en embarazo deberán ser advertidas para evitar la concepción durante el tratamiento. La Idarubicina deberá usarse durante el embarazo únicamente si los beneficios potenciales justifican el posible riesgo para el feto.

Lactancia

Deberán darse instrucciones a las madres para que no amamenten a sus hijos mientras se encuentren en quimioterapia con esta droga.

Dosificación y Grupo Etario: Administración intravenosa

La Idarubicina, ya sea a manera de la solución reconstituida o de una solución lista para su uso, debe administrarse únicamente por vía intravenosa. Debe efectuarse una lenta administración en el transcurso de 5 - 10 minutos a través del tubo de venoclisis de una infusión intravenosa de libre flujo de cloruro de sodio al 0.9% o de dextrosa al 5%. No se recomienda la inyección de bolo directo debido al riesgo de extravasación, el cual puede ocurrir incluso en presencia de un adecuado retorno sanguíneo luego de la aspiración ejercida por la aguja.

- **ANLL/AML.** En leucemia no linfocítica aguda (ANLL/AML) de adultos, el esquema de dosificación intravenosa recomendado es 12 mg/m² diarios durante 3 días en combinación con citarabina. La idarubicina puede también administrarse como agente único y en terapia de combinación, a una dosis de 8 mg/m² diarios durante 5 días.
- **ALL.** En leucemia linfocítica aguda (ALL) de adultos, la dosis intravenosa recomendada al usarla como único agente es 12 mg/m² diarios durante 3 días.

En niños con ALL, la dosis intravenosa recomendada como monoterapia es 10 mg/m² diarios durante 3 días.

Todos estos esquemas de dosificación deberán, sin embargo, tomar en cuenta el estatus hematológico del paciente y las dosis de otras drogas citotóxicas que se usen en una terapia de combinación.

Modificación de la dosis

Pacientes con Disfunción Renal o Hepática. Si bien no pueden hacerse recomendaciones específicas para la dosificación con base en la limitada información disponible en pacientes con deterioro renal y/o hepático, deben considerarse reducciones en las dosis en pacientes con niveles séricos de bilirrubina y/o creatinina mayores a 2.0 mg %.

Idarubicina no debe ser administrada en pacientes con deterioro severo de la función hepática y/o renal

Vía de administración: Intravenosa

Interacciones: La Idarubicina es un potente mielosupresor y los regímenes de quimioterapia de combinación que contengan otros agentes con acción similar pueden conducir a toxicidad aditiva, especialmente con respecto a los efectos hematológicos, efectos sobre la médula ósea y los efectos gastrointestinales. El uso de Idarubicina en quimioterapia de combinación con otras drogas potencialmente cardiotoxicas, así como también el uso concomitante de otros compuestos cardioactivos (v.g., bloqueadores de los canales del calcio), exige el monitoreo de la función cardíaca durante todo el tratamiento.

Los cambios en la función hepática inducidos por terapias concomitantes pueden afectar el metabolismo, la farmacocinética, la eficacia terapéutica y/o la toxicidad de la Idarubicina.

Puede ocurrir un efecto mielosupresor aditivo cuando ha administrado radioterapia concomitantemente o dentro de las 2-3 semanas previas al tratamiento con Idarubicina.

Efectos Adversos: Los siguientes eventos adversos (no listados en orden de frecuencia) han sido reportados en asociación con la terapia con idarubicina:

Infecciones e infestaciones: Infección, sepsis/septicemia.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas: Leucemias secundarias (leucemia mieloide aguda y síndrome mielodisplásico)

Alteraciones hematológicas y linfáticas: Anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia.

Alteración del sistema inmune: Anafilaxia

Alteraciones del metabolismo y la nutrición: Anorexia, deshidratación, hiperuricemia.

Alteraciones cardiacas: Bloqueo atrioventricular, bloqueo de rama, falla cardiaca congestiva, miocarditis, pericarditis, taquicardia sinusal, taquiarritmias.

Alteraciones vasculares: Hemorragia, ruborización, flebitis, shock, tromboflebitis, tromboembolismo.

Alteraciones gastrointestinales: Dolor abdominal o sensación de quemadura, colitis (entre los cuales enterocolitis severa/ enterocolitis neutropénica con perforación), diarrea, erosión/ulceración, esofagitis, hemorragia gastrointestinal, mucositis/ estomatitis, náuseas, emesis.

Alteraciones de la piel y tejido subcutáneo: Eritema acral, alopecia, hipersensibilidad de la piel irradiada ('reacción evocadora de radiación'), toxicidad local, erupciones cutáneas/prurito, cambios en la piel, hiperpigmentación de piel y uñas, urticaria.

Alteraciones renales y urinarias: Hematuria durante 1o 2 días posteriores a la administración.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: Fiebre. Investigaciones: Disminución asintomática en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, anomalías en el ECG, niveles elevados de las enzimas hepáticas y la bilirrubina.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe allegar el inserto y la información para prescribir por cuanto no se encontró en la documentación allegada.

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

3.1.5.3 DACEPTON®

Expediente : 20104307
 Radicado : 2015172471
 Fecha : 18/12/2015
 Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
 Fabricante : EVER Neuro Pharma GmbH

Composición: Cada vial de 20mL contiene Apomorfina hidrocloreto hemihidrato equivalentes a 100 mg de apomorfina
 Cada cápsula de 3mL contiene Apomorfina hidrocloreto hemihidrato equivalentes 30 mg de apomorfina

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Dacepton® (Apomorfina solución inyectable), está indicado como coadyuvante en el tratamiento de la Enfermedad de Parkinson.

Contraindicaciones: Dacepton® (Apomorfina solución inyectable) tiene las siguientes contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- Pacientes con depresión respiratoria.
- Demencia.
- Enfermedades psicóticas.
- Insuficiencia hepática.
- Menores de 18 años de edad.
- No debe administrarse apomorfina a pacientes con una respuesta “on” a la levodopa que se acompañe por discinesia o distonía graves.

Embarazo y Lactancia: No hay experiencia del uso de apomorfina en mujeres embarazadas ni durante la lactancia, por lo cual no se recomienda su utilización en

estas situaciones, salvo que el balance riesgo/beneficio y el criterio médico así lo indique y sea claramente necesaria su administración

Precauciones y advertencias: Dacepton® (Apomorfina solución inyectable) tiene las siguientes precauciones:

- La apomorfina debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedad renal, pulmonar o cardiovascular y en personas con predisposición o tendencia a presentar náuseas y vómitos.
- Se recomienda precaución adicional durante el inicio del tratamiento en personas de edad avanzada y/o pacientes debilitados.
- Puesto que la apomorfina puede producir hipotensión (incluso aunque se administre con tratamiento previo con domperidona), se debe tener precaución y tomar las medidas que se consideren pertinentes en los pacientes con cardiopatías previas o en los pacientes que tomen medicamentos vasoactivos, como antihipertensivos y especialmente en los pacientes con enfermedad actual o historia de hipotensión postural.
- Puesto que la apomorfina, especialmente a dosis elevadas, puede provocar la prolongación del intervalo QT, se debe tener precaución al tratar a pacientes con historia o enfermedad actual de arritmias, especialmente aquellos con riesgo de presentar arritmia por “torsades de pointes”.
- La apomorfina se asocia con efectos subcutáneos locales que a veces pueden reducirse si se rotan los lugares de inyección o posiblemente si se utiliza ultrasonido (en caso de estar disponible) para evitar las zonas de nodularidad e induración.
- Se recomienda precaución al combinar apomorfina con otros medicamentos, especialmente aquellos con un estrecho rango terapéutico.
- Los problemas neuropsiquiátricos coexisten en muchos pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada. Se ha documentado que en algunos pacientes los trastornos neuropsiquiátricos se pueden exacerbar con la apomorfina. Se debe tener especial precaución al utilizar apomorfina en estos pacientes.
- La apomorfina se ha asociado con somnolencia y con episodios de comienzo repentino del sueño, especialmente en pacientes con enfermedad de Parkinson. Debe informarse de esto a los pacientes y recomendarles que tengan precaución si conducen o utilizan máquinas durante el tratamiento con apomorfina. Los pacientes que han experimentado somnolencia y/o un episodio de comienzo repentino del sueño, deben evitar conducir o manejar máquinas. Además, se debe considerar una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento

Dacepton® (Apomorfina solución inyectable) tiene las siguientes *advertencias*:

- La apomorfina no debe usarse por vía intravenosa.

- Los pacientes seleccionados para el tratamiento con Dacepton® solución inyectable (o sus cuidadores), deberán ser capaces de reconocer la aparición de los síntomas “off” y de inyectarse por sí mismos el medicamento o, de lo contrario, disponer de un cuidador responsable.
- Se recomienda que el tratamiento con apomorfina sea iniciado en un centro clínico y/o médico, controlado por un especialista. El paciente deberá ser supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (p. ej. un neurólogo).
- El tratamiento del paciente con levodopa, con o sin agonistas de dopamina, deberá optimizarse antes de iniciar el tratamiento con Dacepton®
- La solución de Dacepton® (Apomorfina solución inyectable), debe inspeccionarse visualmente antes de usarla. Solo debe usarse si es una solución transparente, incolora a ligeramente amarillenta y sin partículas.
- Dacepton® solución inyectable contiene metabisulfito de sodio, que en raras ocasiones, puede producir broncoespasmo y reacciones alérgicas graves.
- Dacepton® solución inyectable contiene 3,4 mg de sodio por cada ml, lo cual deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.
- Se ha notificado anemia hemolítica y trombocitopenia en pacientes tratados con apomorfina. Se recomienda hacer controles hematológicos periódicos, al igual que en aquellos casos de tratamiento concomitante con levodopa.

•
 Trastornos de control de los impulsos: Los pacientes deben ser controlados con regularidad para detectar el desarrollo de trastornos de control de los impulsos. Los pacientes y sus cuidadores deben ser informados de que pueden presentarse síntomas conductuales de trastornos de control de los impulsos en los pacientes tratados con agonistas de la dopamina, incluida la apomorfina, como son el juego patológico, el aumento de la libido, la hipersexualidad, las compras o los gastos compulsivos y el comer de manera compulsiva. Deberá considerarse reducir o interrumpir gradualmente la dosis si se desarrollan estos síntomas

Dosificación y Grupo Etario: Dacepton® es una solución inyectable disponible en Vial o en Cápsulas para administración por vía subcutánea en pacientes adultos.

La dosis diaria de Dacepton® solución para administración subcutánea varía de forma considerable entre pacientes adultos, oscilando habitualmente entre 3 y 30 mg al día. Se recomienda que la dosis diaria total de apomorfina en adultos no supere los 100 mg.

La dosis puede variar y se puede cambiar en función de la respuesta del paciente. La posología óptima de apomorfina varía de una persona a otra, pero, una vez establecida, se mantiene relativamente constante en cada paciente.

En pacientes cuyo control global siga siendo insatisfactorio utilizando inyecciones intermitentes, o en aquellos en quienes se requieran muchas y frecuentes inyecciones, podrán comenzar o cambiar a perfusiones subcutáneas continuas mediante una bomba de infusión y/o minibomba y/o bomba de jeringa y/o pluma inyectora (“pen inyector”). La elección del dispositivo que se deba utilizar, así como el ajuste de la dosis requerida, será determinada por el médico de acuerdo con las necesidades particulares del paciente.

La perfusión subcutánea se inicia a una velocidad de 1 mg de apomorfina por hora y, después, se aumenta de acuerdo con la respuesta individual cada día. Los aumentos en la velocidad de la perfusión no deben exceder 0,5 mg a intervalos no inferiores a 4 horas. La velocidad de perfusión por hora puede variar entre 1 mg y 4 mg, lo cual equivale un rango aproximado entre 0,014 y 0,06 mg/kg/hora.

Las perfusiones solo deben realizarse durante las horas de vigilia. Excepto que el paciente sufra problemas nocturnos graves, no se aconsejan perfusiones durante las 24 horas. No se ha observado que se produzca un fenómeno de tolerancia a la terapia siempre y cuando haya un período sin tratamiento de al menos 4 horas durante la noche. En cualquiera de los casos, el lugar de la perfusión debe cambiarse cada 12 horas.

Es posible que los pacientes deban complementar la perfusión continua con bolos de refuerzo intermitentes, según sean necesarios, y según lo indique el médico.

Puede considerarse una reducción de la dosificación de otros agonistas de la dopamina durante el tratamiento con apomorfina. Algunos estudios han demostrado que se puede reducir la dosis de Levodopa, aunque este efecto varía de forma importante entre pacientes y deberá ser considerado y controlado cuidadosamente por un médico con experiencia.

Se recomienda prescribir domperidona, generalmente 20 mg tres veces al día, durante al menos dos días antes de comenzar el tratamiento. Una vez establecido el tratamiento, la terapia con domperidona podrá reducirse gradualmente en algunos pacientes, pero solo podrá eliminarse con éxito en algunos casos, sin que se observe vómito y/o hipotensión

Vía de administración: Dacepton® (Apomorfina solución inyectable) se administra por vía subcutánea.

Interacciones: Se pueden presentar las siguientes interacciones farmacológicas:

- Los medicamentos con acción antidopaminérgica (por ejemplo, neurolépticos, metoclopramida, etc) pueden tener un efecto antagonista si se usan con apomorfina. Si se deben usar medicamentos neurolépticos en pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con agonistas de la dopamina, podrá considerarse una reducción gradual de la dosis de apomorfina.
- Existe la posibilidad de interacción entre la clozapina y la apomorfina; sin embargo, la clozapina también puede usarse para reducir los síntomas de complicaciones neuropsiquiátricas.
- No se han estudiado los posibles efectos de la apomorfina sobre las concentraciones plasmáticas de otros medicamentos. Por lo tanto, se recomienda precaución al combinar la apomorfina con otros medicamentos, especialmente los que tienen un rango terapéutico estrecho.
- La apomorfina puede potenciar los efectos de fármacos con acción vasodilatadora, antihipertensivos y cardíacos.
- Se recomienda evitar la administración de apomorfina con otros medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT.
- No se recomienda la administración concomitante con antagonistas del receptor de serotonina (por ejemplo, alosetron, dolasetron, granisetron, ondansetron, palonosetron) debido a la posibilidad de hipotensión e incluso pérdida del estado de conciencia.

La apomorfina puede causar somnolencia, por lo cual se debe tener precaución al administrar concomitantemente con fármacos que tengan efectos sedantes o depresores del sistema nervioso, incluyendo el alcohol

Efectos Adversos: Dacepton® (Apomorfina solución inyectable) puede ocasionar lo siguiente

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático:
 - *Poco frecuentes:* anemia hemolítica y trombocitopenia.
 - *Raros:* Eosinofilia.
- Trastornos del sistema inmunológico:
 - *Raros:* Debido a la presencia del metabisulfito sódico, pueden aparecer reacciones alérgicas (que incluyen anafilaxis y broncoespasmo).
- Trastornos Psiquiátricos:
 - *Frecuentes:* Los trastornos neuropsiquiátricos son frecuentes en los pacientes con enfermedad de Parkinson. La administración de apomorfina debe realizarse con especial precaución en estos pacientes. Se han

producido trastornos neuropsiquiátricos (que incluyen confusión transitoria leve y alucinaciones visuales) durante el tratamiento con apomorfina.

- *Frecuencia No conocida*: Trastornos de control de los impulsos: Los pacientes tratados con agonistas de la dopamina, incluyendo apomorfina, pueden presentar síntomas conductuales de trastornos de control de los impulsos; algunos ejemplos son: juego patológico, el aumento de la libido, la hipersexualidad, las compras o los gastos compulsivos y el comer de manera compulsiva.
- Trastornos del sistema nervioso:
 - *Frecuentes*: Puede aparecer sedación transitoria tras cada dosis de apomorfina al comienzo del tratamiento; esto normalmente se resuelve en las primeras semanas. La apomorfina se asocia con somnolencia, vértigo/mareos.
 - *Poco frecuentes*: La apomorfina puede provocar discinesias durante los períodos “on”, que pueden ser graves en algunos casos y, en algunos pacientes pueden llevar a la interrupción del tratamiento. La apomorfina se ha asociado con episodios de inicio súbito del sueño.
- Trastornos vasculares:
 - *Poco frecuentes*: Se ha observado hipotensión postural en forma ocasional y normalmente es transitoria.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:
 - *Frecuentes*: Se han notificado bostezos.
 - *Poco frecuentes*: Se ha notificado dificultad respiratoria.
- Trastornos gastrointestinales:
 - *Frecuentes*: Náuseas y vómito.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
 - *Poco frecuentes*: Erupción local y generalizada.
- Trastornos generales y relacionados con el lugar de administración:
 - *Muy Frecuentes*: La mayoría de los pacientes experimentan reacciones en el lugar de la inyección, especialmente con el uso continuado. Se puede presentar: nódulos subcutáneos, sensibilidad a la palpación, induración, paniculitis y eritema. También pueden aparecer otras reacciones locales (tales como irritación, prurito, hematomas y dolor).
 - *Poco frecuentes*: Se han notificado casos de necrosis y ulceración en el lugar de inyección.

- *Frecuencia no conocida*: Edema periférico.

Otros eventos adversos que se han reportado con la utilización de apomorfina son: cefalea, tremor, calor, sudoración, hiperhidrosis, salivación, artralgias, dolor lumbar, dolores musculoesqueléticos, estreñimiento y/o diarrea, reacciones alérgicas dermatológicas, dermatitis de contacto, equimosis, granuloma en el sitio de la inyección, paniculitis (algunas veces con ulceración), delirios, confusión, desorientación, paranoia, agresividad, agitación, euforia, inquietud, ansiedad, depresión, disnea, edemas, fatiga, debilidad, alteraciones del sueño (incluyendo insomnio), degeneración macular, erecciones dolorosas o priapismo, prolongación del intervalo QT, palpitaciones, taquicardia, síncope, falla cardíaca, arresto cardíaco, angina, dolor torácico, infarto, estomatitis.

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 forma farmacéutica
- Información para prescribir versión 01-2015
- Inserto versión: 01-2015

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

Composición: Cada vial de 20mL contiene Apomorfina hidrocloreto hemihidrato equivalentes a 100 mg de apomorfina
Cada cápsula de 3mL contiene Apomorfina hidrocloreto hemihidrato equivalentes 30 mg de apomorfina

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Dacepton® (Apomorfina solución inyectable), como coadyuvante para el tto de la Enfermedad de Parkinson en la fase “off”.

Contraindicaciones: Dacepton® (Apomorfina solución inyectable) tiene las siguientes contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

- Pacientes con depresión respiratoria.
- Demencia.
- Enfermedades psicóticas.
- Insuficiencia hepática.
- Menores de 18 años de edad.
- No debe administrarse apomorfina a pacientes con una respuesta “on” a la levodopa que se acompañe por discinesia o distonía graves.
- Intereacción con antagonistas 5HT3 incluyendo ondansetron y análogos

Embarazo y Lactancia: No hay experiencia del uso de apomorfina en mujeres embarazadas ni durante la lactancia, por lo cual no se recomienda su utilización en estas situaciones, salvo que el balance riesgo/beneficio y el criterio médico así lo indique y sea claramente necesaria su administración

Precauciones y advertencias: Dacepton® (Apomorfina solución inyectable) tiene las siguientes precauciones:

- La apomorfina debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedad renal, pulmonar o cardiovascular y en personas con predisposición o tendencia a presentar náuseas y vómitos.
- Se recomienda precaución adicional durante el inicio del tratamiento en personas de edad avanzada y/o pacientes debilitados.
- Puesto que la apomorfina puede producir hipotensión (incluso aunque se administre con tratamiento previo con domperidona), se debe tener precaución y tomar las medidas que se consideren pertinentes en los pacientes con cardiopatías previas o en los pacientes que tomen medicamentos vasoactivos, como antihipertensivos y especialmente en los pacientes con enfermedad actual o historia de hipotensión postural.
- Puesto que la apomorfina, especialmente a dosis elevadas, puede provocar la prolongación del intervalo QT, se debe tener precaución al tratar a pacientes con historia o enfermedad actual de arritmias, especialmente aquellos con riesgo de presentar arritmia por “torsades de pointes”.
- La apomorfina se asocia con efectos subcutáneos locales que a veces pueden reducirse si se rotan los lugares de inyección o posiblemente si se utiliza ultrasonido (en caso de estar disponible) para evitar las zonas de nodularidad e induración.
- Se recomienda precaución al combinar apomorfina con otros medicamentos, especialmente aquellos con un estrecho rango terapéutico.
- Los problemas neuropsiquiátricos coexisten en muchos pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada. Se ha documentado que en algunos pacientes los trastornos neuropsiquiátricos se pueden exacerbar con la

apomorfina. Se debe tener especial precaución al utilizar apomorfina en estos pacientes.

- La apomorfina se ha asociado con somnolencia y con episodios de comienzo repentino del sueño, especialmente en pacientes con enfermedad de Parkinson. Debe informarse de esto a los pacientes y recomendarles que tengan precaución si conducen o utilizan máquinas durante el tratamiento con apomorfina. Los pacientes que han experimentado somnolencia y/o un episodio de comienzo repentino del sueño, deben evitar conducir o manejar máquinas. Además, se debe considerar una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento

Dacepton® (Apomorfina solución inyectable) tiene las siguientes advertencias:

- La apomorfina no debe usarse por vía intravenosa.
- Los pacientes seleccionados para el tratamiento con Dacepton® solución inyectable (o sus cuidadores), deberán ser capaces de reconocer la aparición de los síntomas “off” y de inyectarse por sí mismos el medicamento o, de lo contrario, disponer de un cuidador responsable.
- Se recomienda que el tratamiento con apomorfina sea iniciado en un centro clínico y/o médico, controlado por un especialista. El paciente deberá ser supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (p. ej. un neurólogo).
- El tratamiento del paciente con levodopa, con o sin agonistas de dopamina, deberá optimizarse antes de iniciar el tratamiento con Dacepton®
- La solución de Dacepton® (Apomorfina solución inyectable), debe inspeccionarse visualmente antes de usarla. Solo debe usarse si es una solución transparente, incolora a ligeramente amarillenta y sin partículas.
- Dacepton® solución inyectable contiene metabisulfito de sodio, que en raras ocasiones, puede producir broncoespasmo y reacciones alérgicas graves.
- Dacepton® solución inyectable contiene 3,4 mg de sodio por cada ml, lo cual deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.
- Se ha notificado anemia hemolítica y trombocitopenia en pacientes tratados con apomorfina. Se recomienda hacer controles hematológicos periódicos, al igual que en aquellos casos de tratamiento concomitante con levodopa.

• **Trastornos de control de los impulsos:** Los pacientes deben ser controlados con regularidad para detectar el desarrollo de trastornos de control de los impulsos. Los pacientes y sus cuidadores deben ser informados de que pueden presentarse síntomas conductuales de trastornos de control de los impulsos en los pacientes tratados con agonistas de la dopamina, incluida la apomorfina, como son el juego patológico, el aumento de la libido, la hipersexualidad, las compras o los gastos

compulsivos y el comer de manera compulsiva. Deberá considerarse reducir o interrumpir gradualmente la dosis si se desarrollan estos síntomas

Dosificación y Grupo Etario: Dacepton® es una solución inyectable disponible en Vial o en Cápsulas para administración por vía subcutánea en pacientes adultos.

La dosis diaria de Dacepton® solución para administración subcutánea varía de forma considerable entre pacientes adultos, oscilando habitualmente entre 3 y 30 mg al día. Se recomienda que la dosis diaria total de apomorfina en adultos no supere los 100 mg.

La dosis puede variar y se puede cambiar en función de la respuesta del paciente. La posología óptima de apomorfina varía de una persona a otra, pero, una vez establecida, se mantiene relativamente constante en cada paciente.

En pacientes cuyo control global siga siendo insatisfactorio utilizando inyecciones intermitentes, o en aquellos en quienes se requieran muchas y frecuentes inyecciones, podrán comenzar o cambiar a perfusiones subcutáneas continuas mediante una bomba de infusión y/o minibomba y/o bomba de jeringa y/o pluma inyectora (“pen inyector”). La elección del dispositivo que se deba utilizar, así como el ajuste de la dosis requerida, será determinada por el médico de acuerdo con las necesidades particulares del paciente.

La perfusión subcutánea se inicia a una velocidad de 1 mg de apomorfina por hora y, después, se aumenta de acuerdo con la respuesta individual cada día. Los aumentos en la velocidad de la perfusión no deben exceder 0,5 mg a intervalos no inferiores a 4 horas. La velocidad de perfusión por hora puede variar entre 1 mg y 4 mg, lo cual equivale un rango aproximado entre 0,014 y 0,06 mg/kg/hora.

Las perfusiones solo deben realizarse durante las horas de vigilia. Excepto que el paciente sufra problemas nocturnos graves, no se aconsejan perfusiones durante las 24 horas. No se ha observado que se produzca un fenómeno de tolerancia a la terapia siempre y cuando haya un período sin tratamiento de al menos 4 horas durante la noche. En cualquiera de los casos, el lugar de la perfusión debe cambiarse cada 12 horas.

Es posible que los pacientes deban complementar la perfusión continua con bolos de refuerzo intermitentes, según sean necesarios, y según lo indique el médico.

Puede considerarse una reducción de la dosificación de otros agonistas de la dopamina durante el tratamiento con apomorfina. Algunos estudios han demostrado que se puede reducir la dosis de Levodopa, aunque este efecto varía de forma importante entre pacientes y deberá ser considerado y controlado cuidadosamente por un médico con experiencia.

Se recomienda prescribir domperidona, generalmente 20 mg tres veces al día, durante al menos dos días antes de comenzar el tratamiento. Una vez establecido el tratamiento, la terapia con domperidona podrá reducirse gradualmente en algunos pacientes, pero solo podrá eliminarse con éxito en algunos casos, sin que se observe vómito y/o hipotensión

Vía de administración: Dacepton® (Apomorfina solución inyectable) se administra por vía subcutánea.

Interacciones: Se pueden presentar las siguientes interacciones farmacológicas:

- Los medicamentos con acción antidopaminérgica (por ejemplo, neurolépticos, metoclopramida, etc) pueden tener un efecto antagonista si se usan con apomorfina. Si se deben usar medicamentos neurolépticos en pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con agonistas de la dopamina, podrá considerarse una reducción gradual de la dosis de apomorfina.
- Existe la posibilidad de interacción entre la clozapina y la apomorfina; sin embargo, la clozapina también puede usarse para reducir los síntomas de complicaciones neuropsiquiátricas.
- No se han estudiado los posibles efectos de la apomorfina sobre las concentraciones plasmáticas de otros medicamentos. Por lo tanto, se recomienda precaución al combinar la apomorfina con otros medicamentos, especialmente los que tienen un rango terapéutico estrecho.
- La apomorfina puede potenciar los efectos de fármacos con acción vasodilatadora, antihipertensivos y cardíacos.
- Se recomienda evitar la administración de apomorfina con otros medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT.
- No se recomienda la administración concomitante con antagonistas del receptor de serotonina (por ejemplo, alosetron, dolasetron, granisetron, ondansetron, palonosetron) debido a la posibilidad de hipotensión e incluso pérdida del estado de conciencia.

La apomorfina puede causar somnolencia, por lo cual se debe tener precaución al administrar concomitantemente con fármacos que tengan efectos sedantes o depresores del sistema nervioso, incluyendo el alcohol

Efectos Adversos: Dacepton® (Apomorfina solución inyectable) puede ocasionar lo siguiente

- **Trastornos de la sangre y del sistema linfático:**
 - *Poco frecuentes:* anemia hemolítica y trombocitopenia.
 - *Raros:* Eosinofilia.
- **Trastornos del sistema inmunológico:**
 - *Raros:* Debido a la presencia del metabisulfito sódico, pueden aparecer reacciones alérgicas (que incluyen anafilaxis y broncoespasmo).
- **Trastornos Psiquiátricos:**
 - *Frecuentes:* Los trastornos neuropsiquiátricos son frecuentes en los pacientes con enfermedad de Parkinson. La administración de apomorfina debe realizarse con especial precaución en estos pacientes. Se han producido trastornos neuropsiquiátricos (que incluyen confusión transitoria leve y alucinaciones visuales) durante el tratamiento con apomorfina.
 - *Frecuencia No conocida:* Trastornos de control de los impulsos: Los pacientes tratados con agonistas de la dopamina, incluyendo apomorfina, pueden presentar síntomas conductuales de trastornos de control de los impulsos; algunos ejemplos son: juego patológico, el aumento de la libido, la hipersexualidad, las compras o los gastos compulsivos y el comer de manera compulsiva.
- **Trastornos del sistema nervioso:**
 - *Frecuentes:* Puede aparecer sedación transitoria tras cada dosis de apomorfina al comienzo del tratamiento; esto normalmente se resuelve en las primeras semanas. La apomorfina se asocia con somnolencia, vértigo/mareos.
 - *Poco frecuentes:* La apomorfina puede provocar discinesias durante los períodos “on”, que pueden ser graves en algunos casos y, en algunos pacientes pueden llevar a la interrupción del tratamiento. La apomorfina se ha asociado con episodios de inicio súbito del sueño.
- **Trastornos vasculares:**

- **Poco frecuentes:** Se ha observado hipotensión postural en forma ocasional y normalmente es transitoria.
- **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:**
 - **Frecuentes:** Se han notificado bostezos.
 - **Poco frecuentes:** Se ha notificado dificultad respiratoria.
- **Trastornos gastrointestinales:**
 - **Frecuentes:** Náuseas y vómito.
- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:**
 - **Poco frecuentes:** Erupción local y generalizada.
- **Trastornos generales y relacionados con el lugar de administración:**
 - **Muy Frecuentes:** La mayoría de los pacientes experimentan reacciones en el lugar de la inyección, especialmente con el uso continuado. Se puede presentar: nódulos subcutáneos, sensibilidad a la palpación, induración, paniculitis y eritema. También pueden aparecer otras reacciones locales (tales como irritación, prurito, hematomas y dolor).
 - **Poco frecuentes:** Se han notificado casos de necrosis y ulceración en el lugar de inyección.
 - **Frecuencia no conocida:** Edema periférico.

Otros eventos adversos que se han reportado con la utilización de apomorfina son: cefalea, tremor, calor, sudoración, hiperhidrosis, salivación, artralgias, dolor lumbar, dolores musculoesqueléticos, estreñimiento y/o diarrea, reacciones alérgicas dermatológicas, dermatitis de contacto, equimosis, granuloma en el sitio de la inyección, paniculitis (algunas veces con ulceración), delirios, confusión, desorientación, paranoia, agresividad, agitación, euforia, inquietud, ansiedad, depresión, disnea, edemas, fatiga, debilidad, alteraciones del sueño (incluyendo insomnio), degeneración macular, erecciones dolorosas o priapismo, prolongación del intervalo QT, palpitaciones, taquicardia, síncope, falla cardíaca, arresto cardíaco, angina, dolor torácico, infarto, estomatitis.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 19.13.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto a la información conceptuada.

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

3.1.5.4 DESKETOPROFENO

Expediente : 20103779
 Radicado : 2015169334
 Fecha : 16/12/2015
 Interesado : Tecnoquímicas S.A.
 Fabricante : Tecnoquímicas S.A.

Composición: Cada Cápsula Blanda contiene 25 mg de Dexketoprofeno Trometamol equivalente a Dexketoprofeno base

Forma farmacéutica: Cápsula Blanda

Indicaciones: Analgésico, Antiinflamatorio.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a sus componentes. Está contraindicado durante el embarazo o lactancia.

Precauciones y advertencias:

- Síntomas gastrointestinales o historia de enfermedad gastrointestinal: Se debe vigilar la aparición de trastornos gastrointestinales, especialmente, hemorragia gastrointestinal. En los casos raros, en que se produzca hemorragia gastrointestinal o ulceración en pacientes que estén tomando Dexketoprofeno, el tratamiento debe ser suspendido inmediatamente.
- Uso concomitante con otros AINEs: Puede inhibir la agregación plaquetaria y puede prolongar el tiempo de sangría por inhibición de la síntesis de prostaglandinas.
- Alteración de creatinina y nitrógeno ureico: Puede elevar los niveles plasmáticos de creatinina y de nitrógeno ureico.
- Alteraciones de las pruebas de función hepática: Puede producir elevaciones transitorias en alguna prueba de función hepática y también incrementos significativos de la AST y ALT.

- **Enfermedades infecciosas:** Puede enmascarar los síntomas de enfermedades infecciosas. En casos aislados, se ha descrito un empeoramiento de infecciones de tejidos blandos en relación con el uso de AINEs. Por este motivo, debe indicarse al paciente que consulte al médico inmediatamente si aparecen signos de infección bacteriana o si éstos empeoran durante el tratamiento.
- **Patologías que cursen con retención de líquidos:** Insuficiencia hepática, renal o cardíaca, así como, en pacientes con otras condiciones que predispongan a la retención de líquidos. En éstos, la utilización de AINEs puede provocar un deterioro de la función renal y retención de líquidos. También se debe tener precaución en pacientes que reciban diuréticos o en aquellos que puedan desarrollar hipovolemia, ya que existe un riesgo aumentado de nefrotoxicidad.
- **Pacientes adultos mayores:** Los cuales son generalmente más propensos a las reacciones adversas. Éstas son dosis dependiente, a menudo más graves y pueden presentarse sin síntomas de aviso o historia previa en cualquier momento del tratamiento. Los pacientes adultos mayores están más predispuestos a sufrir alteraciones en la función renal, cardiovascular o hepática, por lo tanto, la función renal y hepática deben ser monitorizadas.

Dosificación y Grupo Etario: Adultos: La dosis recomendada es generalmente 12,5 mg cada 4 a 6 horas ó 25 mg cada 8 horas. La dosis total diaria no debe exceder de 75 mg.

Vía de administración: Oral

Interacciones:

- **AINEs:** La administración conjunta de varios AINEs puede potenciar el riesgo de úlceras y hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico.
- **Anticoagulantes orales:** El uso de heparina parenteral por encima de las dosis profilácticas y ticlopidina, incrementan el riesgo de hemorragias, debido a una inhibición de la función plaquetaria y daño de la mucosa gastrointestinal.
- **Sales de litio:** Los AINEs aumentan los niveles del litio en sangre, que pueden alcanzar valores tóxicos (disminución de la excreción renal del litio). Por tanto este parámetro requiere la monitorización durante el inicio, el ajuste y la finalización del tratamiento con Dexketoprofeno.
- **Metotrexate:** Los antiinflamatorios en general aumentan la toxicidad hematológica del Metotrexate, debido a una disminución de su depuración renal.

- Hidantoínas y sulfonamidas: Los efectos tóxicos de estas sustancias pueden verse incrementados.
- Diuréticos: El tratamiento con AINEs se asocia a un riesgo de insuficiencia renal aguda en pacientes deshidratados (disminución de la filtración glomerular debido a una disminución de la síntesis de prostaglandinas renales). El tratamiento con AINEs puede disminuir su efecto antihipertensivo. En caso de prescripción simultánea de Dexketoprofeno con un diurético, es esencial asegurar una hidratación correcta del paciente y monitorizar al inicio del tratamiento la función renal.
- Pentoxifilina: Aumento del riesgo de hemorragia. Se debe intensificar la vigilancia clínica y se revisará el tiempo de sangría con mayor frecuencia.
- Zidovudina: Riesgo aumentado de toxicidad hematológica, debido a la acción sobre los reticulocitos, dando lugar a anemia severa a la semana del inicio del tratamiento con AINEs.
- Sulfonilureas: Los AINEs pueden aumentar el efecto hipoglicemiante de las Sulfonilureas por desplazamiento de los puntos de fijación a proteínas plasmáticas.
- Heparina de bajo peso molecular: Cuando se administra Dexketoprofeno conjuntamente con heparina de bajo peso molecular para la profilaxis del tromboembolismo venoso durante el periodo postoperatorio, no se han observado diferencias significativas en los parámetros de la coagulación. Sin embargo, debido al riesgo incrementado de sangrado, se recomienda precaución.
- Beta-bloqueantes: El tratamiento con un AINE puede disminuir su efecto antihipertensivo debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.
- Ciclosporina y tacrolimus: Su nefrotoxicidad puede verse aumentada por los AINEs debido a los efectos mediados por las prostaglandinas renales. Debe controlarse la función renal durante la terapia conjunta.
- Trombolíticos: Aumento del riesgo de hemorragia.
- Probenecid: Puede aumentar las concentraciones plasmáticas de Dexketoprofeno; esta interacción podría deberse a un mecanismo inhibitorio a nivel de la secreción tubular renal y de la glucuronoconjugación y requiere un ajuste de dosis del Dexketoprofeno.
- Glucósidos cardíacos: Los AINEs pueden aumentar los niveles plasmáticos de los

glucósidos cardíacos.

- Mifepristona: Debido al riesgo teórico de que los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas alteren la eficacia de la Mifepristona, los AINEs no deberían utilizarse en los 8 - 12 días posteriores a la administración de la Mifepristona.
- Quinolonas: Datos en animales indican que altas dosis de Quinolonas en combinación con AINEs pueden aumentar el riesgo de desarrollar convulsiones.

Efectos Adversos:

Sistema	Incidencia (0,01 -1%) Raras	Incidencia (<=0,01%) Muy raras	Incidencia (1 -10%) Frecuentes
Alteraciones de la sangre y sistema linfático	Anemia	Neutropenia y trombocitopenia	
Alteraciones del metabolismo y nutrición		Hiperglucemia, hipoglucemia e hipertrigliceridemia	
Alteraciones del sistema nervioso	Cefalea, mareo, insomnio y somnolencia	Parestesia	
Alteraciones oculares	Visión borrosa		
Alteraciones del oído y laberinto		Tinnitus	
Alteraciones cardíacas		Extrasístole auricular o extrasístole ventricular y taquicardia	
Alteraciones vasculares	Hipotensión y sofocos	Hipertensión arterial, edema maleolar y tromboflebitis superficial	
Alteraciones respiratorias, torácicas y mediastínicas		Bradipnea, insuficiencia respiratoria, espasmo bronquial, disnea	
Alteraciones gastrointestinales	Dolor abdominal, dispepsia, diarrea, estreñimiento, hematemesis y sequedad de boca	Úlcera péptica, hemorragia digestiva] o perforación intestinal, anorexia, alteraciones pancreáticas y pancreatitis	Naúseas y vómitos
Alteraciones hepatobiliares	Incremento de los valores de transaminasas, molestias hepáticas e	alteraciones hepáticas (hepatopatía)	

	ictericia		
Alteraciones de la piel y tejido subcutáneo	Dermatitis, prurito, erupciones exantemáticas, exceso de sudoración, urticaria y acné	Reacciones mucocutáneas graves (síndrome de stevens-johnson y necrosis epidérmica tóxica), angioedema y reacciones de fotosensibilidad	
Alteraciones musculoesqueléticas, del tejido conectivo y óseas	Rigidez muscular, rigidez articular, calambres musculares		
Alteraciones renales y urinarias	Poliuria y dolor renal	alteraciones renales (nefritis intersticial o síndrome nefrótico)	
Alteraciones del sistema reproductor	Trastornos del ciclo menstrual, alteraciones prostáticas.		

Condición de venta: Venta Libre

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

- Evaluación farmacológica para la nueva forma farmacéutica
- Inclusión en normas farmacológicas
- Información para prescribir versión 7/12/2015.

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

Composición: Cada cápsula blanda contiene 25 mg de Dexketoprofeno Trometamol equivalente a Dexketoprofeno base

Forma farmacéutica: Cápsula Blanda

Indicaciones: Analgésico, Antiinflamatorio.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a sus componentes. Está contraindicado durante el embarazo o lactancia. Cirugía de derivación arterial coronaria

(bypass).

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.

Precauciones y advertencias:

- **Síntomas gastrointestinales o historia de enfermedad gastrointestinal:** Se debe vigilar la aparición de trastornos gastrointestinales, especialmente, hemorragia gastrointestinal. En los casos raros, en que se produzca hemorragia gastrointestinal o ulceración en pacientes que estén tomando Dexketoprofeno, el tratamiento debe ser suspendido inmediatamente.
- **Uso concomitante con otros AINEs:** Puede inhibir la agregación plaquetaria y puede prolongar el tiempo de sangría por inhibición de la síntesis de prostaglandinas.
- **Alteración de creatinina y nitrógeno ureico:** Puede elevar los niveles plasmáticos de creatinina y de nitrógeno ureico.
- **Alteraciones de las pruebas de función hepática:** Puede producir elevaciones transitorias en alguna prueba de función hepática y también incrementos significativos de la AST y ALT.
- **Enfermedades infecciosas:** Puede enmascarar los síntomas de enfermedades infecciosas. En casos aislados, se ha descrito un empeoramiento de infecciones de tejidos blandos en relación con el uso de AINEs. Por este motivo, debe indicarse al paciente que consulte al médico inmediatamente si aparecen signos de infección bacteriana o si éstos empeoran durante el tratamiento.
- **Patologías que cursen con retención de líquidos:** Insuficiencia hepática, renal o cardíaca, así como, en pacientes con otras condiciones que predispongan a la retención de líquidos. En éstos, la utilización de AINEs puede provocar un deterioro de la función renal y retención de líquidos. También se debe tener precaución en pacientes que reciban diuréticos o en aquellos que puedan desarrollar hipovolemia, ya que existe un riesgo aumentado de nefrotoxicidad.
- **Pacientes adultos mayores:** Los cuales son generalmente más propensos a las reacciones adversas. Éstas son dosis dependiente, a menudo más graves y pueden presentarse sin síntomas de aviso o historia previa en cualquier momento del tratamiento. Los pacientes adultos mayores están más predispuestos a sufrir

alteraciones en la función renal, cardiovascular o hepática, por lo tanto, la función renal y hepática deben ser monitorizadas.

Dosificación y Grupo Etario: Adultos: La dosis recomendada es generalmente 12,5 mg cada 4 a 6 horas ó 25 mg cada 8 horas. La dosis total diaria no debe exceder de 75 mg.

Vía de administración: Oral

Interacciones:

- **AINEs:** La administración conjunta de varios AINEs puede potenciar el riesgo de úlceras y hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico.
- **Anticoagulantes orales:** El uso de heparina parenteral por encima de las dosis profilácticas y ticlopidina, incrementan el riesgo de hemorragias, debido a una inhibición de la función plaquetaria y daño de la mucosa gastrointestinal.
- **Sales de litio:** Los AINEs aumentan los niveles del litio en sangre, que pueden alcanzar valores tóxicos (disminución de la excreción renal del litio). Por tanto este parámetro requiere la monitorización durante el inicio, el ajuste y la finalización del tratamiento con Dexketoprofeno.
- **Metotrexate:** Los antiinflamatorios en general aumentan la toxicidad hematológica del Metotrexate, debido a una disminución de su depuración renal.
- **Hidantoínas y sulfonamidas:** Los efectos tóxicos de estas sustancias pueden verse incrementados.
- **Diuréticos:** El tratamiento con AINEs se asocia a un riesgo de insuficiencia renal aguda en pacientes deshidratados (disminución de la filtración glomerular debido a una disminución de la síntesis de prostaglandinas renales). El tratamiento con AINEs puede disminuir su efecto antihipertensivo. En caso de prescripción simultánea de Dexketoprofeno con un diurético, es esencial asegurar una hidratación correcta del paciente y monitorizar al inicio del tratamiento la función renal.
- **Pentoxifilina:** Aumento del riesgo de hemorragia. Se debe intensificar la vigilancia clínica y se revisará el tiempo de sangría con mayor frecuencia.
- **Zidovudina:** Riesgo aumentado de toxicidad hematológica, debido a la acción sobre los reticulocitos, dando lugar a anemia severa a la semana del inicio del

tratamiento con AINEs.

- **Sulfonilureas:** Los AINEs pueden aumentar el efecto hipoglicemiante de las Sulfonilureas por desplazamiento de los puntos de fijación a proteínas plasmáticas.
- **Heparina de bajo peso molecular:** Cuando se administra Dexketoprofeno conjuntamente con heparina de bajo peso molecular para la profilaxis del tromboembolismo venoso durante el periodo postoperatorio, no se han observado diferencias significativas en los parámetros de la coagulación. Sin embargo, debido al riesgo incrementado de sangrado, se recomienda precaución.
- **Beta-bloqueantes:** El tratamiento con un AINE puede disminuir su efecto antihipertensivo debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.
- **Ciclosporina y tacrolimus:** Su nefrotoxicidad puede verse aumentada por los AINEs debido a los efectos mediados por las prostaglandinas renales. Debe controlarse la función renal durante la terapia conjunta.
- **Trombolíticos:** Aumento del riesgo de hemorragia.
- **Probenecid:** Puede aumentar las concentraciones plasmáticas de Dexketoprofeno; esta interacción podría deberse a un mecanismo inhibitorio a nivel de la secreción tubular renal y de la glucuronoconjugación y requiere un ajuste de dosis del Dexketoprofeno.
- **Glucósidos cardíacos:** Los AINEs pueden aumentar los niveles plasmáticos de los glucósidos cardíacos.
- **Mifepristona:** Debido al riesgo teórico de que los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas alteren la eficacia de la Mifepristona, los AINEs no deberían utilizarse en los 8 - 12 días posteriores a la administración de la Mifepristona.
- **Quinolonas:** Datos en animales indican que altas dosis de Quinolonas en combinación con AINEs pueden aumentar el riesgo de desarrollar convulsiones.

Efectos Adversos:

Sistema	Incidencia (0,01 -1%) Raras	Incidencia (<=0,01%) Muy raras	Incidencia (1 -10%) Frecuentes
Alteraciones de la sangre y sistema linfático	Anemia	Neutropenia y trombocitopenia	
Alteraciones del metabolismo y nutrición		Hiperglucemia, hipoglucemia e hipertrigliceridemia	
Alteraciones del sistema nervioso	Cefalea, mareo, insomnio y somnolencia	Parestesia	
Alteraciones oculares	Visión borrosa		
Alteraciones del oído y laberinto		Tinnitus	
Alteraciones cardíacas		Extrasístole auricular o extrasístole ventricular y taquicardia	
Alteraciones vasculares	Hipotensión y sofocos	Hipertensión arterial, edema maleolar y tromboflebitis superficial	
Alteraciones respiratorias, torácicas y mediastínicas		Bradipnea, insuficiencia respiratoria, espasmo bronquial, disnea	
Alteraciones gastrointestinales	Dolor abdominal, dispepsia, diarrea, estreñimiento, hematemesis y sequedad de boca	Úlcera péptica, hemorragia digestiva] o perforación intestinal, anorexia, alteraciones pancreáticas y pancreatitis	Náuseas y vómitos
Alteraciones hepatobiliares	Incremento de los valores de transaminasas, molestias hepáticas e	alteraciones hepáticas (hepatopatía)	

	ictericia		
Alteraciones de la piel y tejido subcutáneo	Dermatitis, prurito, erupciones exantemáticas, exceso de sudoración, urticaria y acné	Reacciones mucocutáneas graves (síndrome de stevens-johnson y necrolisis epidérmica tóxica), angioedema y reacciones de fotosensibilidad	
Alteraciones musculoesqueléticas, del tejido conectivo y óseas	Rigidez muscular, rigidez articular, calambres musculares		
Alteraciones renales y urinarias	Poliuria y dolor renal	alteraciones renales (nefritis intersticial o síndrome nefrótico)	
Alteraciones del sistema reproductor	Trastornos del ciclo menstrual, alteraciones prostáticas.		

Condición de venta: Con fórmula médica

Norma Farmacológica: 5.2.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto a las contraindicaciones conceptuadas.

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

3.1.5.5 PROXYM TABLETAS 200 mg PROXYM TABLETAS 300 mg

Expediente : 20104092
 Radicado : 2015171132
 Fecha : 17/12/2015
 Interesado : Vitalchem Laboratories de Colombia S.A.
 Fabricante : Emcure Pharmaceuticals LTD.

Composición: Cada tableta de liberación extendida contiene 200 mg de Etodolac
 Cada tableta de liberación extendida contiene 300 mg de Etodolac

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones:

- Etodolac está indicado para el alivio del dolor y la inflamación en pacientes con artritis reumatoide y osteoartritis.

Contraindicaciones:

Etodolac no debe utilizarse en pacientes que previamente han mostrado hipersensibilidad a Etodolac. Tampoco debe utilizarse en pacientes con ulcera peptica activa o con antecedentes de enfermedad de ulcera péptica (incluyendo hemorragia gastrointestinal debido a otro medicamento antiinflamatorio no esteroide), debido a la posible reactividad cruzada, S (+) Etodolac no debe ser administrado a pacientes que sufren de asma, rinitis o urticaria o que la hayan experimentado durante terapia con aspirina u otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos.

Precauciones y advertencias:

Se requiere precaución si S (+) Etodolac es administrado a pacientes que sufren de, o tienen antecedentes de asma bronquial ya que los AINES pueden causar broncoespasmo en tales pacientes. Aunque los fármacos antiinflamatorios no esteroides no tienen los mismos efectos directos sobre las plaquetas como aspirina, todos Los fármacos inhiben la biosíntesis de las prostaglandinas pueden interferir, en cierta medida, con la función plaquetaria. Deben observarse cuidadosamente a los pacientes que reciben S (+) Etodolac ya que pueden ser afectados adversamente por tales acciones.

En pacientes con deterioro renal, cardíaco o hepático especialmente aquellos que toman diuréticos, se requiere especial precaución, ya que el uso de AINES puede resultar en deterioro de la función renal. La dosis debe mantenerse tan baja como se posible y debe vigilarse la función renal, sin embargo, el deterioro de la función renal o hepática debido a otras causas puede alterar metabolismo de la droga; Pacientes que reciben terapia concomitante a largo plazo, especialmente los ancianos, deben ser observados por los posibles efectos secundarios y la dosis de otros medicamentos deben ser ajustada según sea necesario, o discontinuar la droga.

Los efectos adversos gastrointestinales graves como sangrado ulceración y perforación pueden ocurrir en cualquier momento con o sin síntomas de advertencia en pacientes tratados con AINEs. Si se presenta cualquier signo de sangrado gastrointestinal S (+) Etodolac debe suspenderse inmediatamente los pacientes en tratamiento prolongado con S (+) Etodolac deben revisarse regularmente, como medida de precaución por

ejemplo para evaluar e identificar cambios en la función hepática, renal y parámetros hematológicos S (+) Etodolac debe utilizarse con precaución en pacientes con retención de líquidos hipertensión e insuficiencia cardíaca.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis adultos una tableta diaria para tomarse entera con un vaso de agua al igual que con otros AINES, se debe buscar para cada paciente la dosis más baja y el intervalo de dosificación más largo por lo tanto después de observar la respuesta a la terapia inicial con tabletas de liberación prolongada la dosis y la frecuencia deben ajustarse para que se adapten a las necesidades individuales de los pacientes. Para el manejo de los signos y síntomas de la osteoartritis o de la artritis reumatoide la dosis inicial recomendada tabletas de liberación prolongada es de 400 a 1000 mg administrados una vez al día.

Vía de administración: Oral

Interacciones:

Debido a que S (+) Etodolac se une ampliamente a las proteínas, puede ser necesario modificar la dosis de otros fármacos que utilizan un mecanismo similar. La administración concomitante de warfarina S (+) Etodolac no requiere un ajuste a de la dosificación de cualquiera de los fármacos sin embargo rara vez ha encontrado prolongación de los tiempos de protrombina por lo tanto se debe ejercer precaución cuando el etodolaco se administra conjuntamente con warfarina las pruebas de bilirubina pueden dar un resultado falso positivo debido a la presencia de metabolitos fenólicos de S (+) Etodolac en la orina. El uso concomitante de ciclosporina, metroxato, digoxina o litio con AINES pueden provocar un aumento En los niveles séricos de estos compuestos y toxicidad asociada.

También se debe tener cuidado en los pacientes tratados con cualquiera de los siguientes fármacos:

- Antihipertensivos reduce el efecto de antihipertensivos.
- Mifepristona AINES deben utilizarse durante 8 a 12 días después de la administración de mifepristona ya que los AINES pueden reducir el efecto de la mifepristona.
- Otros analgésicos evitar el uso concomitante de dos o más aines.

- Corticosteroides aumento del riesgo de sangrado gastrointestinal.
- Antibióticos: quinolonas: datos animales indican que los AINES pueden aumentar el riesgo de convulsiones asociadas con antibióticos de quinolonas los pacientes que toman AINES y quinolonas pueden tener un mayor riesgo de desarrollar convulsiones.

Embarazo y lactancia: los medicamentos que inhiben la biosíntesis de prostaglandinas pueden causar distocia y retraso del parto según la evidencia por estudios en animales gestantes. Algunos inhibidores de la biosíntesis de prostaglandinas han demostrado inferir con el cierre del ductus arterioso. La seguridad de S (+) Etodolac en el embarazo humano no ha sido establecida y por tanto no debería utilizarse; Tampoco se ha establecido su seguridad durante la lactancia y como tal de evitarse su uso en madres lactantes

Efectos adversos

Reacciones adversas y efectos secundarios:

S (+) Etodolac puede causar dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, vómitos, náuseas, Etc. La mayoría de los efectos secundarios son leves y no específicos en las terapias de dosis más bajas

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto para revisarlo con el alcance radicado bajo número 2016019965.

3.1.5.6 JUVENUM®

Expediente : 20104159
 Radicado : 2015171624
 Fecha : 17/12/2015
 Interesado : Aulen Pharma, S.A.
 Fabricante : Productos Científicos, S.A. de C.V.

Composición: Cada jeringa con polvo contiene 20.00 mg de Progesterona (microesferas) y 1.00 mg de Estradiol (microesferas)

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a suspensión inyectable

Indicaciones: Terapia de reemplazo hormonal.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, embarazo, lactancia, sospecha de cáncer de mama, tromboembolismo arterial o venoso, enfermedad hepática y renal, trastornos metabólicos de lípidos, cáncer endometrial, sangrado vaginal de causa desconocida.

Precauciones y advertencias: Antes de iniciar la Terapia Hormonal con Juvenum[®], se requiere efectuar una historia clínica y un examen físico completo, para determinar todos los factores de riesgo para su uso, así como aquellas situaciones señaladas como contraindicaciones.

Dosificación y Grupo Etario: Administrar el contenido de una jeringa prellenada por vía intramuscular cada 30 +/- 3 días. En mujeres posmenopáusicas se debe administrar en cuanto sea prescrita. En mujeres en etapa de transición menopáusica (aún con ciclos irregulares), iniciar preferentemente la primera aplicación 12 o 14 días después de la fecha del primer día del último periodo menstrual. Las aplicaciones subsecuentes debe ser aplicadas cada 30 +/- 3 días.

Vía de administración: Parenteral (intramuscular profunda).

Interacciones: Los estrógenos en general pueden aumentar los efectos de los glucocorticoides. El uso de algunos antibióticos como las tetraciclinas, han provocado en casos aislados, una reducción de los niveles séricos de estradiol.

Algunos de los inductores del CYP3A4, como son las preparaciones como la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, carbamazepina y rifampicina, podrían reducir las concentraciones plasmáticas de los estrógenos, posiblemente resultando en una disminución del efecto terapéutico y/o cambios en el perfil de sangrado uterino.

Inhibidores del CYP3A4, como son eritromicina, claritromicina, ketoconazol, itraconazol, ritonavir y jugo natural de toronja, podrían incrementar las concentraciones plasmáticas de estrógenos y resultar en efectos adversos. Carbamazepina, difenilhidantoina, fenobarbital, rifabutina y rifampicina, pueden reducir el efecto progestagénico de la progesterona.

Se ha observado que la ingestión aguda o de grandes cantidades de alcohol, puede incrementar las concentraciones séricas de estradiol.

Efectos Adversos: Cuando se administra Juvenum[®] pueden presentarse goteo o sangrado intermenstrual, náuseas, mastalgia, edema (por retención de líquido) y cefalea. Todas estas manifestaciones son discretas y pueden presentarse durante los dos o tres primeros ciclos de tratamiento. Estas manifestaciones pueden ceder al continuarse el tratamiento

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto allegado mediante radicado No 2015171624
- Información para Prescribir allegado mediante radicado No 2015171624

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.

3.1.5.7 DUTAZ®

Expediente : 20094229
 Radicado : 2015075369
 Fecha : 23/11/2015
 Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
 Fabricante : Titan Laboratories PVT

Composición: Cada cápsula dura contiene dutasterida 0,5 mg

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Tratamiento de la hiperplasia prostática benigna

Contraindicaciones:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a la dutasterida, a otros inhibidores de la 5 alfa reductasa, o a cualquier componente de la preparación.
- Mujeres y niños.
- 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

Precauciones y Advertencias:

- Debido a que la Dutasterida se absorbe bien por vía dermatológica, los niños y mujeres y en general cualquier otra persona en quien no esté indicado el tratamiento, deben evitar el contacto con cápsulas que presenten derrames o exposición de sus componentes. En caso de tener contacto con el contenido del producto, se debe lavar inmediatamente el área expuesta con abundante agua y jabón.
- Cuando se utiliza la Dutasterida en combinación con Tamsulosina, se debe tener precaución en pacientes con Insuficiencia Cardíaca, ya que podría asociar con la precipitación o incremento de la incidencia de la enfermedad, aspecto sobre el cual no se ha demostrado contundentemente una relación de causalidad.
- Antes de administrar el medicamento y posteriormente en forma periódica, se recomienda realizar evaluación médica y paraclínica correspondiente para el cáncer de próstata. Se debe recordar y tener en cuenta que el medicamento puede disminuir las concentraciones del Antígeno Prostático Específico. Estudios han demostrado una incidencia más alta de Cáncer de Próstata en pacientes que toman el medicamento, aunque no se ha establecido una relación causal entre la Dutasterida y el cáncer de próstata de alto Grado.
- Se han reportado casos de cáncer de mama en hombres que toman Dutasterida y aunque no se ha establecido una clara relación causal, se debe advertir a los pacientes sobre cualquier cambio en la zona mamaria, incluyendo masas, tumefacciones o secreciones

Reacciones adversas:

Los eventos adversos más frecuentemente reportados con dutasterida son [6, 7, 8, 9]: cefalea, malestar general, fatiga, dolor musculoesquelético, mareos. Otros eventos adversos que se han reportado son: impotencia, disminución de la libido, ginecomastia, alteración de la eyaculación, dolor o tensión mamaria, reacciones alérgicas diversas (incluyendo piel, edemas, e incluso severas).

Interacciones: Las concentraciones plasmáticas de la dutasterida pueden ser incrementadas con la administración concomitante de fármacos inhibidores de la citocromo P450 CYP 3A4: algunos ejemplos son ritonavir, ketoconazol, itraconazol, verapamilo, diltiazem, cimetidina y ciprofloxacina

Dosificación y Grupo Etario:

Dutaz[®] (dutasterida) cápsulas, es un medicamento de prescripción médica. La dosis recomendada es de 1 cápsula una vez al día, en pacientes adultos (hombres), vía oral

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015011218 generado por concepto emitido mediante Acta No. 17 de 2015, numeral 3.1.5.2., aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Act No. 17 de 2015, numeral 3.1.5.2., por cuanto no se presento los estudios solicitados, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia.

3.1.5.8 NUEVA FÓRMULA DE UN MULTIVITAMÍNICO CON BISGLICINATO DE ZINC

Expediente : 20102571
 Radicado : 2015159780
 Fecha : 30/11/2015
 Interesado : Tecnoquímicas S.A.
 Fabricante : Tecnoquímicas S.A.

Composición:

Cada cuchara por 10 g de Granulado contiene:

Tiamina Mononitrato (Vitamina B1)	2,5 mg
Riboflavina (Vitamina B2)	2,5 mg
Nicotinamida (Niacinamida) (Vitamina B3)	35 mg
Pantotenato de Calcio (Vitamina B5)	10 mg
Piridoxina Base (Vitamina B6)	1,5 mg
Cianocobalamina (Vitamina B12)	7 mcg
Vitamina A	5.300 UI
Ácido Ascórbico (Vitamina C)	100 mg
Zinc (como Bisglicinato de Zinc)	15 mg

Forma farmacéutica: Granulado

Indicaciones: Suplemento multivitamínico con minerales y oligoelementos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al Zinc o a cualquiera de los componentes de la fórmula. Pacientes con alteraciones severas de la función renal. El uso prolongado de dosis altas de suplementos de zinc por vía oral, puede conducir a una deficiencia de cobre.

Precauciones y Advertencias: Ninguna conocida

Reacciones adversas:

Muy rara vez se produce toxicidad en personas con función renal y hepática normal y a las dosis adecuadas. Son de incidencia muy rara el rash cutáneo y prurito. La administración de dosis altas de Zinc, puede producir deficiencia de Cobre y la aparición de una anemia sideroblástica. La aparición de Diarrea, cefalea, náusea, vómitos, gastralgias, nefritis intersticial, necrosis tubular aguda, fiebre, gastralgia, letargia y neuropatía son eventos raros, pero pueden aparecer por el consumo de dosis elevadas.

Interacciones:

Vitamina C: El uso simultáneo de barbitúricos o primidona puede aumentar la excreción de ácido ascórbico en la orina. La acidificación de la orina que produce el uso de grandes dosis de ácido ascórbico puede acelerar la excreción renal de mexiletina. La prescripción conjunta con salicilatos aumenta la excreción urinaria de ácido ascórbico. El uso de ciertos medicamentos ocasiona depleción sérica de vitamina C (estrógenos, nicotina, ácido acetilsalicílico, alcohol, hierro, tetraciclinas). Se puede incrementar el riesgo de toxicidad por aluminio cuando se utiliza concomitantemente con los antiácidos, esto no es recomendado especialmente en pacientes con insuficiencia renal, si esto ocurre y no puede evitarse debe monitorearse el paciente para detectar posibles síntomas y signos de toxicidad aguda del aluminio (encefalopatía o coma) y proceder a retirar o ajustar su dosis.

Zinc: Dosis muy altas de Zinc pueden interferir en la absorción de Cobre y Magnesio, este fenómeno puede deberse a una competencia por un transportador común o por la inducción de metalotioneína en el intestino por parte del Zinc.

El Zinc y la Vitamina A interactúan de muchas formas. El Zinc hace parte de la proteína de unión del retinol, un transportador absolutamente necesario para el transporte de la Vitamina A en la sangre. El Zinc además es requerido por la enzima que convierte el retinol en retinal y más adelante es necesario para la síntesis de

rodopsina; de tal manera que la deficiencia de Zinc se ha relacionado con ceguera nocturna. La biodisponibilidad del folato proveniente de la dieta se aumenta por una enzima dependiente de Zinc, sugiriendo una posible interacción; estudios realizados en el pasado han demostrado que ingestas bajas de Zinc producen una absorción baja de ácido fólico.

A las concentraciones y dosis del Multivitamínico con Bisglicinato de Zinc no se espera encontrar interacciones medicamentosas importantes y en las vitaminas son de escasa importancia clínica. Los antiácidos como el hidróxido de aluminio, pueden precipitar los ácidos biliares en el intestino delgado y disminuir la absorción de las vitaminas liposolubles, sobre todo de la vitamina A. No usar anticoagulantes con altas dosis de vitamina A, por posible hipoprotrombinemia. La colestiramina o el aceite mineral y la neomicina por vía oral pueden interferir en la absorción de la vitamina A. El tocoferol puede facilitar la absorción, almacenamiento hepático y utilización de la vitamina A. Algunas sustancias pueden actuar como antagonistas de la piridoxina y producir anemia o neuritis periférica, o aumento de su excreción urinaria: cloranfenicol, cicloserina, hidralazina, adrenocorticoides, azatioprina, clorambucilo, ciclofosfamida, ciclosporina, mercaptopurina, isoniacida o penicilamina. Los estrógenos pueden incrementar las necesidades de piridoxina, pueden revertir los efectos parkinsonianos de la levodopa por lo cual nos e recomienda su uso concomitante.

Dosificación y Grupo Etario:

Niños entre 2 y 8 años, se recomienda tomar 5 g (una cucharadita) al día.
Niños mayores de 9 años se recomienda tomar 10 g (una cucharada) al día.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta Libre

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica y nueva asociación 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.

3.1.5.9 NUCTIS D 7.000UI CAPSULAS BLANDAS

Expediente : 20102955

Radicado : 2015162734
 Fecha : 04/12/2015
 Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.
 Fabricante : Procaps S.A

Composición: Cada capsula blanda contiene 7.000 UI de Vitamina D3 (Colecalciferol)

Forma farmacéutica: Capsula Blanda

Presentaciones: Caja x 4 capsulas blandas en Blister.

Indicaciones: Tratamiento de las deficiencias orgánicas de vitamina D. Mantenimiento de los niveles adecuados de vitamina D. Prevención de las fracturas osteoporóticas y reducción de la pérdida ósea posmenopáusica.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Hipercalcemia e hipercalciuria.

Precauciones: y Advertencias: Informar al médico si hay uso concomitante de otros compuestos de vitamina D3 y sus derivados, incluyendo los alimentos que puedan estar reforzados con vitamina D3 para que el médico pueda ajustar la dosis que le traerá más beneficio.

La vitamina D3 puede incrementar el grado de hipercalcemia y/o hipercalciuria cuando se administra a pacientes con enfermedades relacionadas con la sobreproducción descontrolada de calcitriol (p. ej., leucemia, linfoma, sarcoidosis).

En éstos pacientes, se deben vigilar los niveles séricos y urinarios de calcio. Los pacientes con malabsorción pueden no absorber apropiadamente la vitamina D3.

Dosificación y Grupo Etario: Una a dos cápsulas blandas una vez por semana o de acuerdo a criterio médico.

Vía de Administración: Vía Oral

Interacciones: La colestiramina, los corticosteroides y los aceites minerales interfieren reduciendo la absorción de vitamina D, mientras que la fenitoína y los barbitúricos favorecen su inactivación.

Efectos Adversos: Son ocasionales y generalmente leves y transitorios: debilidad, cefalea, náuseas y vómito; resequedad en la boca; constipación; sabor metálico en su

boca; dolores musculares o en los huesos; aumento de la sed y/o la micción, nicturia, o pérdida del apetito. Raramente reacción alérgica severa (disnea, disfagia, edema de los labios, la lengua o la cara y/o urticaria); arritmias o dolor abdominal.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Inclusión en normas farmacológicas
- Inserto versión 1 de Octubre 2015
- Información para prescribir NUCTIS D 7000UI Capsulas Blandas GLU V1-LRC- 2 de Oct.- 2015. Revisión de Agosto de 2015.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe presentar información clínica que permita demostrar la utilidad y seguridad del producto de la referencia en la indicación y el régimen terapéutico propuesto.

3.1.5.10 NUCTIS D 50.000 UI CAPSULAS BLANDAS

Expediente : 20102958
 Radicado : 2015162764
 Fecha : 01/12/2015
 Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.
 Fabricante : Procaps S.A

Composición: Cada capsula blanda contiene 50.000 UI de Vitamina D3 (Colecalciferol)

Forma farmacéutica: Capsula Blanda

Presentaciones: Caja x 4 capsulas blandas en Blister.

Indicaciones: Tratamiento de las deficiencias orgánicas de vitamina D.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Hipercalcemia e hipercalciuria.

Precauciones y Advertencias: Informar al médico si hay uso concomitante de otros compuestos de vitamina D3 y sus derivados, incluyendo los alimentos que puedan estar reforzados con vitamina D3 para que el médico pueda ajustar la dosis que le traerá más beneficio.

La vitamina D3 puede incrementar el grado de hipercalcemia y/o hipercalciuria cuando se administra a pacientes con enfermedades relacionadas con la sobreproducción descontrolada de calcitriol (p. ej., leucemia, linfoma, sarcoidosis).

En éstos pacientes, se deben vigilar los niveles séricos y urinarios de calcio. Los pacientes con malabsorción pueden no absorber apropiadamente la vitamina D3

Una cápsula blanda una vez por semana durante 8 semanas o de acuerdo a criterio médico. Después de las 8 semanas, consulte a su médico para evaluar la dosis necesaria para continuar el mantenimiento de niveles adecuados de vitamina D. Dosificación y Grupo Etario:

Vía de Administración: Vía Oral

Interacciones: La colestiramina, los corticosteroides y los aceites minerales interfieren reduciendo la absorción de vitamina D, mientras que la fenitoína y los barbitúricos favorecen su inactivación.

Efectos Adversos: Son ocasionales y generalmente leves y transitorios: debilidad, cefalea, náuseas y vómito; resequedad en la boca; constipación; sabor metálico en su boca; dolores musculares o en los huesos; aumento de la sed y/o la micción, nicturia, o pérdida del apetito. Raramente reacción alérgica severa (disnea, disfagia, edema de los labios, la lengua o la cara y/o urticaria); arritmias o dolor abdominal.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica y la nueva concentración
- Inclusión en normas farmacológicas

- Inserto versión 1 de Octubre 2015
- Información para prescribir NUCTIS D 7000UI Capsulas Blandas GLU V1-LRC- 2 de Oct.- 2015. Revisión de Agosto de 2015.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar un estudio clínico que sustente la utilidad y seguridad del producto de la referencia en la indicación propuesta por cuanto lo presentado corresponde a una revisión bibliográfica que no presenta elementos concretos que justifiquen esta concentración.

3.1.5.11 DEFEROL 10000 UI

Expediente : 20103143
 Radicado : 2015164297
 Fecha : 09/12/2015
 Interesado : Procaps S.A
 Fabricante : Procaps S.A

Composición: Cada Cápsula Blanda de Gelatina contiene 10.000 UI de Colecalciferol

Forma farmacéutica: Cápsula Blanda de Gelatina

Indicaciones: Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusia. Deficiencia de vitamina D.

Contraindicaciones: Contraindicado en todas las enfermedades asociadas con hipercalcemia, en pacientes con hipersensibilidad conocida a la vitamina D3 o a algunos de los excipientes de la fórmula, o con antecedentes de toxicidad a la vitamina D3.

Precauciones y Advertencias: Insuficiencia hepática o insuficiencia biliar: en estos casos se puede producir incapacidad para absorber el colecalciferol, al no producirse sales biliares. De igual manera, el hígado es necesario para producir el calcifediol, por lo que en caso de insuficiencia hepática grave, puede que no se produzca la forma activa de la vitamina D.

Insuficiencia renal: de igual manera, el riñón da lugar al calcitriol, por lo que en caso de insuficiencia renal grave (CICr < a 30 mL/min), puede producirse una disminución importante de los efectos farmacológicos.

Hipoparatiroidismo: la 1-alfa-hidroxilasa es activada por la parathormona, por lo que en caso de insuficiencia paratiroidea, puede disminuir la actividad del colecalciferol.

Insuficiencia cardiaca y otras cardiopatías: Se debe monitorizar en todo momento la calcemia del individuo, ya que el calcio puede producir arritmias.

Cálculos renales: se debe controlar la calcemia en pacientes con cálculos renales, ya que la vitamina D, al aumentar la absorción del calcio, puede agravar el cuadro. Es preferible no administrar suplementos de vitamina D en estos pacientes, salvo que los beneficios superen a los riesgos.

Pacientes en tratamiento con digitálicos. Se debe controlar los niveles de calcemia en aquellos que reciban conjuntamente calcio, suplementos de vitamina D y digoxina, ya que se puede producir hipercalcemia que podría potenciar los efectos y toxicidad de la digoxina.

Patologías que afecten a la capacidad del intestino para absorber la vitamina D, como en caso de síndrome de malabsorción o enfermedad de Crohn, o en resecciones quirúrgicas intestinales

Dosificación y Grupo Etario: Adultos: 1 cápsula blanda semanal o de acuerdo al criterio médico.

Vía de Administración: Oral

Interacciones: La administración de vitamina D puede disminuir la absorción de los siguientes fármacos: colestiramina y corticoesteroides. Puede haber riesgo de hipercalcemia con preparados de calcio a dosis elevadas y diuréticos tiazídicos. Hasta el momento se ha demostrado una interacción importante entre la vitamina D y anticonvulsivantes como fenobarbital y difenilhidantoína sódica. En estos casos las concentraciones plasmáticas de 25(OH) vitamina D se reducen al parecer debido a que estos anticonvulsivantes aceleran su metabolismo a productos inactivos. Aparentemente los glucocorticoides también aceleran la depuración o eliminación de la vitamina D.

Efectos Adversos: En algunos pacientes se puede presentar fatiga, somnolencia, cefalea, pérdida de apetito, sequedad bucal, sabor metálico en la boca, náuseas y vómitos.

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 y la nueva concentración para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar un estudio clínico que sustente la utilidad y seguridad del producto de la referencia en la indicación propuesta por cuanto lo presentado corresponde a una revisión bibliográfica que no presenta elementos concretos que justifiquen esta concentración.

3.1.5.12 KETOPROFENO 2.5%

Expediente : 20103377
 Radicado : 2015166250
 Fecha : 11/12/2015
 Interesado : Laboratorios Rety de Colombia S.A., Retycol
 Fabricante : Laboratorios Rety de Colombia S.A., Retycol

Composición: Cada 100 g contiene 2.5 g de ketoprofeno

Forma farmacéutica: Espuma Tópica en Aerosol

Indicaciones: Dolor muscular y articular, hinchazón luego de lesiones deportivas y otras condiciones post-traumáticas o dolor muscular debido a exceso de actividad física o alivio del dolor y la inflamación en zona lumbar y enfermedades articulares degenerativas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula o pacientes con historial de reacciones de hipersensibilidad como respuesta al ketoprofeno o cualquier otro antiinflamatorio no esteroideo y salicilatos.

Pacientes con ulcera Péptica

Uso simultaneo con otros agentes tópicos

Niños menores de 12 años de edad

Último trimestre de embarazo y en periodo de lactancia

Uso con vendaje oclusivo o sobre daños patológicos de la piel como eczema, acné, diferentes dermatosis, heridas abiertas o infectadas.

Precauciones y Advertencias: Las preparaciones tópicas pueden causar irritación en el sitio de aplicación; el Ketoprofeno puede ser administrado con precaución en pacientes con disfunción renal o hepática, úlcera péptica, enfermedad inflamatoria intestinal, hemorragia cerebrovascular o diátesis hemorrágica. Este no puede ser administrado en pacientes con impedimento severo o falla cardíaca.

No aplicar sobre los ojos y membranas mucosas, área genital y anal, debe ser evitado si se producen cambios a nivel tópico o erupciones. Los pacientes que se encuentren en tratamiento con Ketoprofeno no deben estar expuestos a la luz solar directa durante el tratamiento y después de dos semanas de haber terminado el tratamiento

Dosificación y Grupo Etario: Aplicar 2 o 3 días durante el día sobre la región dolorosa o inflamatoria

Vía de Administración: Tópica

Interacciones: Las interacciones se encuentran asociadas con los AINES, puede causar alteración y disminución en la excreción de Probenecid, como resultado este está exento de la unión a proteínas aumentando la concentración de Ketoprofeno a nivel plasmático.

Efectos Adversos: Después de la aplicación tópica puede causar dermatitis fotoalérgica y de contacto. Pueden reducirse utilizando la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas.

Condición de Venta: Venta Libre

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: 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.

3.1.5.13 UREA 20%

Expediente : 20103412
 Radicado : 2015166469
 Fecha : 11/12/2015

Interesado : Laboratorios Rety de Colombia S.A., Retycol S.A

Composición: Cada 100g contiene 20g de Urea

Forma farmacéutica: Espuma Tópica en Aerosol

Indicaciones: Usado para zonas rugosas, ásperas o callosidades especialmente en manos, codos y rodillas; también como promotor de la hidratación y principalmente de aplicación tópica ictiosis y desordenes de hiperqueratosis de la piel

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, uso externo únicamente, no aplicar cerca de los ojos o mucosas.

Precauciones y advertencias:

La urea puede ser utilizada con precaución en pacientes con deterioro de Hígado debido a que las concentraciones pueden aumentar y debe evitarse en pacientes con falla del hígado.

En neonatos se reporta aumento de la concentración en plasma después de la aplicación tópica de cremas emolientes que contengan urea.

Durante el embarazo se puede reportar que las mujeres sufran coagulopatía asociada con el tratamiento de la urea originando la interrupción del embarazo.

Reacciones adversas: La urea se absorbe rápidamente a nivel del tracto gastrointestinal pero puede causar irritación gastrointestinal. Puede atravesar la placenta y penetrar los ojos, a nivel tópico puede causar irritación en el sitio de aplicación.

Interacciones: No utilizar este medicamento sobre heridas abiertas, quemaduras o áreas de piel inflamada. Si este medicamento entra en contacto con ojos, nariz, boca, recto o vagina, se debe lavar con agua.

No es probable que otros medicamentos que se toman por vía oral o parenteral, tendrán un efecto sobre la urea aplicada tópicamente.

Vía de administración: Tópica.

Dosificación y grupo etario: Aplicar directamente sobre la piel dos veces al día.

Condición de venta: Venta libre.

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

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

Composición: Cada 100g contiene 20g de Urea

Forma farmacéutica: Espuma Tópica en Aerosol

Indicaciones: Usado para zonas rugosas, ásperas o callosidades especialmente en manos, codos y rodillas; también como promotor de la hidratación y principalmente de aplicación tópica ictiosis y desordenes de hiperqueratosis de la piel

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, uso externo únicamente, no aplicar cerca de los ojos o mucosas.

Precauciones y advertencias:

La urea puede ser utilizada con precaución en pacientes con deterioro de Hígado debido a que las concentraciones pueden aumentar y debe evitarse en pacientes con falla del hígado.

En neonatos se reporta aumento de la concentración en plasma después de la aplicación tópica de cremas emolientes que contengan urea.

Durante el embarazo se puede reportar que las mujeres sufran coagulopatía asociada con el tratamiento de la urea originando la interrupción del embarazo.

Reacciones adversas: La urea se absorbe rápidamente a nivel del tracto gastrointestinal pero puede causar irritación gastrointestinal. Puede atravesar la placenta y penetrar los ojos, a nivel tópico puede causar irritación en el sitio de aplicación.

Interacciones: No utilizar este medicamento sobre heridas abiertas, quemaduras o áreas de piel inflamada. Si este medicamento entra en contacto con ojos, nariz, boca, recto o vagina, se debe lavar con agua.

No es probable que otros medicamentos que se toman por vía oral o parenteral, tendrán un efecto sobre la urea aplicada tópicamente.

Vía de administración: Tópica.

Dosificación y grupo etario: Aplicar directamente sobre la piel dos veces al día.

Condición de venta: Venta libre.

Norma Farmacológica: 13.1.11.0.N10

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

3.1.5.14 BETAMETASONA

Expediente : 20103520
 Radicado : 2015167345
 Fecha : 14/12/2015
 Interesado : Farmalux S.A.S.

Composición: Cada comprimido efervescente contiene 0.5mg de betametasona

Forma farmacéutica: Comprimidos efervescentes

Indicaciones:

- asma bronquial;
- alergias graves;
- artritis reumatoide;
- colagenopatías;
- dermatosis inflamatorias;
- neoplasias, en especial las del tejido linfático (patologías hemolinfáticas malignas agudas y crónicas, morbo de Hodgkin);
- síndrome nefrótico;
- colitis ulcerosa;
- ileítis segmentaria (síndrome de Crohn);
- pénfigo;

- sarcoidosis (en especial hipercalcemia);
- carditis reumática;
- espondilitis anquilosante;
- hemopatías discrásicas, como la anemia hemolítica, agranulocitosis y púrpura trombocitopénica.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- Infecciones sistémicas bacterianas o micóticas, en el caso que no venga actuada una terapia antiinfecciosa específica.
- Tuberculosis.
- La inmunización con virus atenuados (otros procesos de inmunización no deben llevarse a cabo en pacientes que reciben glucocorticoides, especialmente en dosis altas, debido al riesgo posible de complicaciones neurológicas y respuesta de anticuerpos insuficientes)

Precauciones y advertencias:

En los pacientes tratados con glucocorticoides, sujetos a particulares condiciones de estrés, es indispensable un ajuste de la dosis, en relación con la magnitud de la condición estresante.

Un estado de insuficiencia suprarrenal secundaria, inducido por los glucocorticoides, se puede minimizar reduciendo gradualmente la dosis. Este tipo de insuficiencia relativa puede permanecer hasta un año después de la interrupción de la terapia. Por esta razón en cualquier situación de estrés que se manifieste durante este periodo, la terapia hormonal debe ser reanudada.

Los glucocorticoides pueden enmascarar algunos signos de infección y durante su uso se pueden producir infecciones intercurrentes debido a la disminución de las defensas del sistema inmunitario. En estos casos hay que considerar siempre la posibilidad de establecer una terapia antibiótica apropiada.

El uso de glucocorticoides durante una tuberculosis activa va limitado a los casos de enfermedad fulminante o diseminada, en los cuales deben ser combinados con una terapia antituberculosa.

Si los glucocorticoides vienen suministrados en pacientes con tuberculosis latente o con resultado positivo a la prueba de la tuberculina, es necesaria una observación cuidadosa durante la terapia, ya que se puede presentar una reactivación de la enfermedad.

Debido a que durante la terapia con glucocorticoides la secreción de mineralocorticoides puede ser comprometida, es necesario evaluar la necesidad de suministrar los glucocorticoides en combinación con cloruro de sodio y/o un mineralocorticoide.

Debido a la posibilidad de retención de líquidos, durante la terapia con glucocorticoides, se debe prestar particular atención a los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.

Durante tratamientos prolongados y con dosis altas, si se produjera una alteración del equilibrio electrolítico, es apropiado ajustar el aporte de sodio y de potasio.

Todos los glucocorticoides aumentan la excreción de calcio.

Debido al posible balance en negativo del nitrógeno, en los tratamientos de largo periodo se debe aumentar la ración de proteínas de manera apropiada.

La terapia con corticoesteroides puede empeorar la diabetes mellitus, la osteoporosis, la hipertensión, el glaucoma y la epilepsia.

Durante la terapia se pueden manifestar alteraciones psíquicas de varios tipos: euforia, insomnio, cambios de humor o de personalidad, depresión grave o se pueden presentar síntomas de psicosis.

Una inestabilidad emocional preexistente o tendencias psicóticas pueden agravarse por los glucocorticoides.

Particular atención se debe tener en casos de haber padecido de miopatía inducida por esteroides y en casos de úlcera péptica.

En pacientes con insuficiencia hepática, los niveles sanguíneos de los corticoesteroides pueden verse aumentados, como es el caso con otros fármacos que se metabolizan en el hígado.

En pacientes con hipotiroidismo o con cirrosis hepática la respuesta a los glucocorticoides puede verse aumentada.

Se recomienda precaución en pacientes con herpes simple ocular, debido a que es posible perforación de la córnea.

En los pacientes con hipoprotrombinemia, se recomienda precaución en la asociación del ácido acetilsalicílico con los glucocorticoides.

Los glucocorticoides se deben utilizar con precaución en los siguientes casos:
Colitis ulcerativa inespecífica con peligro de perforación, abscesos e infecciones piógenas en general, diverticulitis, anastomosis intestinal reciente, úlcera péptica activa o latente, insuficiencia renal, hipertensión, osteoporosis, miastenia grave.

Atención

No utilizar el medicamento después de su fecha de expiración.
Tener el medicamento lejos del alcance de los niños.

Precauciones y advertencias para pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada la terapia, especialmente si se prolonga, debe planificarse en vista de la mayor incidencia de los efectos secundarios tales como la osteoporosis, el empeoramiento de diabetes, hipertensión, aumento de la susceptibilidad a la infección, reducción cutánea.

Precauciones y advertencias para la población pediátrica

En los recién nacidos el medicamento debe ser administrado en casos de verdadera necesidad, bajo la supervisión directa de un médico.

Los niños y adolescentes sometidos a terapia con corticoesteroides prolongada deben ser monitorizados cuidadosamente en términos de crecimiento y desarrollo. El tratamiento debe limitarse a la dosis mínima y por el período de tiempo lo más corto posible. Se debe evaluar la posibilidad de tomar una sola dosis en días alternos con el fin de reducir al mínimo la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y los retrasos en el crecimiento.

En el curso de la terapia con glucocorticoides inhalados se pueden presentar efectos secundarios sistémicos, particularmente cuando se prescriben dosis elevadas durante periodos prolongados, cuando el medicamento es inhalado estos efectos son menos probables en comparación con el tratamiento oral. Por esta razón es importante que la dosis de corticoesteroides inhalados sea la más baja posible que permita mantener un control eficaz del asma.

Advertencias Especiales

Mujeres embarazadas o mujeres en período de lactancia

Las mujeres embarazadas y durante la lactancia, antes de tomar cualquier tipo de medicamento, deben siempre consultar a su médico o farmacéutico. Los corticoesteroides son secretados en la leche materna, por eso el medicamento debe ser administrado en los casos de efectiva necesidad y con cuidadoso control médico.

Efectos sobre la capacidad de conducir o de utilizar máquinas

Aunque no hay efectos conocidos sobre la capacidad para conducir o manejar maquinaria durante terapia con prednisona, el uso de corticoesteroides ha sido asociado con trastornos psicóticos, cognitivos y del estado de ánimo.

Informaciones importantes sobre algunos excipientes de Betametasona comprimidos 0,5 mg

Los comprimidos contienen benzoato de sodio que puede ser un irritante ligero de la piel, los ojos o las mucosas, cuando el medicamento viene administrado por nebulización.

Para los deportistas

El uso de la droga sin necesidad terapéutica constituye dopaje y puede dar resultado positivo a la prueba de dopaje.

Reacciones adversas: Como todos los medicamentos, también la Betametasona puede producir reacciones adversas, aunque no todas las personas las sufran.

En el curso de la terapia con esteroides, especialmente con tratamientos intensos y prolongados, se pueden experimentar las siguientes reacciones adversas, la frecuencia y la gravedad de estas depende de la dosis y duración del tratamiento.

Enfermedades cardíacas

- Insuficiencia cardíaca congestiva.

Enfermedades gastrointestinales

- Úlcera péptica.

Enfermedades de la piel y del tejido subcutáneo

- Cambios en la piel, tales como: retrasos en el proceso de curación, piel delgada y brillante.

Trastornos psiquiátricos

- Inestabilidad mental, hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión, agresividad, trastornos del comportamiento (principalmente en niños).

Enfermedades del sistema nervioso

- Dolor de cabeza, mareos, aumento de la presión intracraneal.

Enfermedades endocrinas

- Irregularidades menstruales, signos de hipercortisolismo, síndrome de Cushing, apariencia Cushingoid;

- La supresión suprarrenal, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, trastornos de crecimiento en los niños;
- Interferir con la función del eje pituitario-adrenal, especialmente en momentos de estrés;
- Disminución de la tolerancia a los hidratos de carbono y la posible manifestación de la diabetes mellitus latente, y el aumento de necesidad de fármacos reductores de la glucosa en los diabéticos.

Enfermedades de los ojos

- Glaucoma, catarata subcapsular posterior y aumento de la presión intraocular.

Trastornos del metabolismo y nutrición

- Alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico, especialmente la hipokalemia, a la negativización del balance del nitrógeno.

Enfermedades vasculares

- Hipertensión.

Enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conectivo

- Reducción de la densidad mineral ósea, osteoporosis, osteonecrosis aséptica, en particular en la cabeza del fémur, miopatías, fragilidad ósea.

El cumplimiento de las instrucciones ilustradas en las precauciones y advertencias reduce el riesgo de reacciones adversas

Interacciones: Fármacos antiepilépticos: fenobarbital, primidona, carbamazepina, fenitoína reducen la efectividad de los esteroides sistémicos, a tal punto que es necesario aumentar la dosis de esteroides.

Fármacos anticoagulantes: los corticoesteroides pueden aumentar o disminuir la acción anticoagulante; por esta razón es necesario controlar las personas que toman contemporáneamente ambos medicamentos: anticoagulantes orales y corticoesteroides. En particular, el uso concomitante de prednisona durante la administración de warfarina, potencia el efecto anticoagulante de este último dando como resultado un aumento de INR.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINES): los corticoesteroides pueden aumentar la incidencia y / o gravedad de la ulceración gastrointestinal y sangrado causado por los AINES. Los corticoesteroides pueden reducir los niveles séricos de salicilato reduciendo la eficiencia de los AINES.

Fármacos anticolinesterásicos: Los esteroides pueden reducir los efectos de los anticolinesterásicos en la miastenia gravis.

Vacunas: Los corticoesteroides disminuyen la respuesta de anticuerpos a las vacunas, aumentando el riesgo de eventos adversos.

Otros

En los pacientes con hipoprotrombinemia, se recomienda precaución en la asociación de ácido acetilsalicílico a los glucocorticoides.

El efecto de los esteroides puede ser reducido por la efedrina y la rifampicina.

Los esteroides pueden reducir los efectos de los medios de contraste radiográfico en la colecistografía

Vía de administración

- Vía oral: los comprimidos se disuelven en un poco de agua.
- Vía inhalatoria: por nebulización. Los comprimidos se disuelven en 1-2 ml de agua depurada o solución fisiológica.

Dosificación y grupo etario:

Adultos

Tratamiento de corta duración

4-6 comprimidos efervescentes de 0,5 mg al día (equivalente a 2-3 mg por día), reduciendo gradualmente la dosis en relación con la evolución clínica.

La terapia a largo plazo

En el tratamiento de formas crónicas o subagudas de la enfermedad (colágeno, anemia hemolítica, asma bronquial crónica, síndrome nefrótico, colitis ulcerosa, el pénfigo), después de una terapia inicial por lo general 6-8 tabletas efervescentes de 0,5 mg al día (equivalente a 3-4 mg por día), la dosis se reduce gradualmente hasta la dosis mínima de mantenimiento necesaria a controlar los síntomas.

Mantenimiento

La dosis de mantenimiento es por lo general de 1-2 mg por día en un adulto de peso promedio.

La dosis de mantenimiento debe ser siempre la menor posible capaz de controlar los síntomas; la reducción de la dosis debe ser hecha siempre gradualmente durante un período de varias semanas o meses en relación con la dosis asumida y con la duración de la terapia.

Población pediátrica

Los niños suelen tolerar dosis proporcionalmente más altas que las establecidas para los adultos, se recomiendan 0,1-0,2 mg/kg de peso corporal por día

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Inserto versión 01, diciembre 2015
- Resumen de las características del producto

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

Composición: Cada comprimido efervescente contiene 0.5mg de betametasona

Forma farmacéutica: Comprimidos efervescentes

Indicaciones:

- asma bronquial;
- alergias graves;
- artritis reumatoide;
- colagenopatías;
- dermatosis inflamatorias;
- neoplasias, en especial las del tejido linfático (patologías hemolinfáticas malignas agudas y crónicas, morbo de Hodgkin);
- síndrome nefrótico;
- colitis ulcerosa;
- ileítis segmentaria (síndrome de Crohn);
- pénfigo;
- sarcoidosis (en especial hipercalcemia);
- carditis reumática;
- espondilitis anquilosante;
- hemopatías discrásicas, como la anemia hemolítica, agranulocitosis y púrpura trombocitopénica.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- Infecciones sistémicas bacterianas o micóticas, en el caso que no venga actuada una terapia antiinfecciosa específica.
- Tuberculosis.

- La inmunización con virus atenuados (otros procesos de inmunización no deben llevarse a cabo en pacientes que reciben glucocorticoides, especialmente en dosis altas, debido al riesgo posible de complicaciones neurológicas y respuesta de anticuerpos insuficientes)

Precauciones y advertencias:

En los pacientes tratados con glucocorticoides, sujetos a particulares condiciones de estrés, es indispensable un ajuste de la dosis, en relación con la magnitud de la condición estresante.

Un estado de insuficiencia suprarrenal secundaria, inducido por los glucocorticoides, se puede minimizar reduciendo gradualmente la dosis. Este tipo de insuficiencia relativa puede permanecer hasta un año después de la interrupción de la terapia. Por esta razón en cualquier situación de estrés que se manifieste durante este periodo, la terapia hormonal debe ser reanudada.

Los glucocorticoides pueden enmascarar algunos signos de infección y durante su uso se pueden producir infecciones intercurrentes debido a la disminución de las defensas del sistema inmunitario. En estos casos hay que considerar siempre la posibilidad de establecer una terapia antibiótica apropiada.

El uso de glucocorticoides durante una tuberculosis activa va limitado a los casos de enfermedad fulminante o diseminada, en los cuales deben ser combinados con una terapia antituberculosa.

Si los glucocorticoides vienen suministrados en pacientes con tuberculosis latente o con resultado positivo a la prueba de la tuberculina, es necesaria una observación cuidadosa durante la terapia, ya que se puede presentar una reactivación de la enfermedad.

Debido a que durante la terapia con glucocorticoides la secreción de mineralocorticoides puede ser comprometida, es necesario evaluar la necesidad de suministrar los glucocorticoides en combinación con cloruro de sodio y/o un mineralocorticoide.

Debido a la posibilidad de retención de líquidos, durante la terapia con glucocorticoides, se debe prestar particular atención a los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.

Durante tratamientos prolongados y con dosis altas, si se produjera una alteración del equilibrio electrolítico, es apropiado ajustar el aporte de sodio y de potasio.

Todos los glucocorticoides aumentan la excreción de calcio.

Debido al posible balance en negativo del nitrógeno, en los tratamientos de largo periodo se debe aumentar la ración de proteínas de manera apropiada.

La terapia con corticoesteroides puede empeorar la diabetes mellitus, la osteoporosis, la hipertensión, el glaucoma y la epilepsia.

Durante la terapia se pueden manifestar alteraciones psíquicas de varios tipos: euforia, insomnio, cambios de humor o de personalidad, depresión grave o se pueden presentar síntomas de psicosis.

Una inestabilidad emocional preexistente o tendencias psicóticas pueden agravarse por los glucocorticoides.

Particular atención se debe tener en casos de haber padecido de miopatía inducida por esteroides y en casos de úlcera péptica.

En pacientes con insuficiencia hepática, los niveles sanguíneos de los corticoesteroides pueden verse aumentados, como es el caso con otros fármacos que se metabolizan en el hígado.

En pacientes con hipotiroidismo o con cirrosis hepática la respuesta a los glucocorticoides puede verse aumentada.

Se recomienda precaución en pacientes con herpes simple ocular, debido a que es posible perforación de la córnea.

En los pacientes con hipoprotrombinemia, se recomienda precaución en la asociación del ácido acetilsalicílico con los glucocorticoides.

Los glucocorticoides se deben utilizar con precaución en los siguientes casos: Colitis ulcerativa inespecífica con peligro de perforación, abscesos e infecciones piógenas en general, diverticulitis, anastomosis intestinal reciente, úlcera péptica activa o latente, insuficiencia renal, hipertensión, osteoporosis, miastenia grave.

Atención

No utilizar el medicamento después de su fecha de expiración.

Tener el medicamento lejos del alcance de los niños.

Precauciones y advertencias para pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada la terapia, especialmente si se prolonga, debe planificarse en vista de la mayor incidencia de los efectos secundarios tales como la osteoporosis, el empeoramiento de diabetes, hipertensión, aumento de la susceptibilidad a la infección, reducción cutánea.

Precauciones y advertencias para la población pediátrica

En los recién nacidos el medicamento debe ser administrado en casos de verdadera necesidad, bajo la supervisión directa de un médico.

Los niños y adolescentes sometidos a terapia con corticoesteroides prolongada deben ser monitorizados cuidadosamente en términos de crecimiento y desarrollo. El tratamiento debe limitarse a la dosis mínima y por el período de tiempo lo más corto posible. Se debe evaluar la posibilidad de tomar una sola dosis en días alternos con el fin de reducir al mínimo la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y los retrasos en el crecimiento.

En el curso de la terapia con glucocorticoides inhalados se pueden presentar efectos secundarios sistémicos, particularmente cuando se prescriben dosis elevadas durante periodos prolongados, cuando el medicamento es inhalado estos efectos son menos probables en comparación con el tratamiento oral. Por esta razón es importante que la dosis de corticoesteroides inhalados sea la más baja posible que permita mantener un control eficaz del asma.

Advertencias Especiales

Mujeres embarazadas o mujeres en período de lactancia

Las mujeres embarazadas y durante la lactancia, antes de tomar cualquier tipo de medicamento, deben siempre consultar a su médico o farmacéutico. Los corticoesteroides son secretados en la leche materna, por eso el medicamento debe ser administrado en los casos de efectiva necesidad y con cuidadoso control médico.

Efectos sobre la capacidad de conducir o de utilizar máquinas

Aunque no hay efectos conocidos sobre la capacidad para conducir o manejar maquinaria durante terapia con prednisona, el uso de corticoesteroides ha sido asociado con trastornos psicóticos, cognitivos y del estado de ánimo.

Informaciones importantes sobre algunos excipientes de Betametasona comprimidos 0,5 mg

Los comprimidos contienen benzoato de sodio que puede ser un irritante ligero de la piel, los ojos o las mucosas, cuando el medicamento viene administrado por nebulización.

Para los deportistas

El uso de la droga sin necesidad terapéutica constituye dopaje y puede dar resultado positivo a la prueba de dopaje.

Reacciones adversas: Como todos los medicamentos, también la Betametasona puede producir reacciones adversas, aunque no todas las personas las sufran.

En el curso de la terapia con esteroides, especialmente con tratamientos intensos y prolongados, se pueden experimentar las siguientes reacciones adversas, la frecuencia y la gravedad de estas depende de la dosis y duración del tratamiento.

Enfermedades cardíacas

- Insuficiencia cardíaca congestiva.

Enfermedades gastrointestinales

- Úlcera péptica.

Enfermedades de la piel y del tejido subcutáneo

- Cambios en la piel, tales como: retrasos en el proceso de curación, piel delgada y brillante.

Trastornos psiquiátricos

- Inestabilidad mental, hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión, agresividad, trastornos del comportamiento (principalmente en niños).

Enfermedades del sistema nervioso

- Dolor de cabeza, mareos, aumento de la presión intracraneal.

Enfermedades endocrinas

- Irregularidades menstruales, signos de hipercortisolismo, síndrome de Cushing, apariencia Cushingoide;
- La supresión suprarrenal, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, trastornos de crecimiento en los niños;
- Interferir con la función del eje pituitario-adrenal, especialmente en momentos de estrés;

- Disminución de la tolerancia a los hidratos de carbono y la posible manifestación de la diabetes mellitus latente, y el aumento de necesidad de fármacos reductores de la glucosa en los diabéticos.

Enfermedades de los ojos

- Glaucoma, catarata subcapsular posterior y aumento de la presión intraocular.

Trastornos del metabolismo y nutrición

- Alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico, especialmente la hipokalemia, a la negativización del balance del nitrógeno.

Enfermedades vasculares

- Hipertensión.

Enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conectivo

- Reducción de la densidad mineral ósea, osteoporosis, osteonecrosis aséptica, en particular en la cabeza del fémur, miopatías, fragilidad ósea.

El cumplimiento de las instrucciones ilustradas en las precauciones y advertencias reduce el riesgo de reacciones adversas

Interacciones: Fármacos antiepilépticos: fenobarbital, primidona, carbamazepina, fenitoína reducen la efectividad de los esteroides sistémicos, a tal punto que es necesario aumentar la dosis de esteroides.

Fármacos anticoagulantes: los corticoesteroides pueden aumentar o disminuir la acción anticoagulante; por esta razón es necesario controlar las personas que toman contemporáneamente ambos medicamentos: anticoagulantes orales y corticoesteroides. En particular, el uso concomitante de prednisona durante la administración de warfarina, potencia el efecto anticoagulante de este último dando como resultado un aumento de INR.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINES): los corticoesteroides pueden aumentar la incidencia y / o gravedad de la ulceración gastrointestinal y sangrado causado por los AINES. Los corticoesteroides pueden reducir los niveles séricos de salicilato reduciendo la eficiencia de los AINES.

Fármacos anticolinesterásicos: Los esteroides pueden reducir los efectos de los anticolinesterásicos en la miastenia gravis.

Vacunas: Los corticoesteroides disminuyen la respuesta de anticuerpos a las vacunas, aumentando el riesgo de eventos adversos.

Otros

En los pacientes con hipoprotrombinemia, se recomienda precaución en la asociación de ácido acetilsalicílico a los glucocorticoides.

El efecto de los esteroides puede ser reducido por la efedrina y la rifampicina.

Los esteroides pueden reducir los efectos de los medios de contraste radiográfico en la colecistografía

Vía de administración

- Vía oral: los comprimidos se disuelven en un poco de agua.
- Vía inhalatoria: por nebulización. Los comprimidos se disuelven en 1-2 ml de agua depurada o solución fisiológica.

Dosificación y grupo etario:

Adultos

Tratamiento de corta duración

4-6 comprimidos efervescentes de 0,5 mg al día (equivalente a 2-3 mg por día), reduciendo gradualmente la dosis en relación con la evolución clínica.

La terapia a largo plazo

En el tratamiento de formas crónicas o subagudas de la enfermedad (colágeno, anemia hemolítica, asma bronquial crónica, síndrome nefrótico, colitis ulcerosa, el pénfigo), después de una terapia inicial por lo general 6-8 tabletas efervescentes de 0,5 mg al día (equivalente a 3-4 mg por día), la dosis se reduce gradualmente hasta la dosis mínima de mantenimiento necesaria a controlar los síntomas.

Mantenimiento

La dosis de mantenimiento es por lo general de 1-2 mg por día en un adulto de peso promedio.

La dosis de mantenimiento debe ser siempre la menor posible capaz de controlar los síntomas; la reducción de la dosis debe ser hecha siempre gradualmente durante un período de varias semanas o meses en relación con la dosis asumida y con la duración de la terapia.

Población pediátrica

Los niños suelen tolerar dosis proporcionalmente más altas que las establecidas para los adultos, se recomiendan 0,1-0,2 mg/kg de peso corporal por día

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 9.1.3.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto versión 01, diciembre 2015 y el Resumen de las características del producto, para el producto de la referencia.

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

3.1.5.15 PAU-13C Hp®

Expediente : 20102615
 Radicado : 2015160260
 Fecha : 01/12/2015
 Interesado : Carbone 13 S.A.S.

Composición: Cada 100mL contiene 500mg de Urea13c grado UBT (urea breath test)

Forma farmacéutica: Líquido

Indicaciones: La PAU-13C Hp®, está indicada para el diagnóstico y seguimiento de la infección por *Helicobacter pylori*. Es una prueba de laboratorio diseñada específicamente para la detección de *Helicobacter pylori* en el estómago mediante la detección de la actividad de la ureasa a partir del metabolismo de una pequeña cantidad de 13C-urea, como evidencia de la presencia de esta bacteria en la cavidad gástrica.

Evaluación del estatus de *Helicobacter pylori* cuando no está indicada la endoscopia de vía digestiva alta

Contraindicaciones: En términos generales, las pruebas de aliento basadas en 13C-urea y, por extensión, la PAU-13C Hp®, al utilizar como sustrato la 13C-urea, un isótopo natural, inocuo y presente en el aire que se respira, no tienen ninguna contraindicación y se pueden emplear en todos los grupos de edad a partir del momento en que los niños colaboren con la toma de la muestra.

La prueba no debe ser aplicada a pacientes con desordenes del ciclo de la urea.

No existen datos suficientes para recomendar su uso en pacientes que han sufrido extirpación de estómago (gastrectomía).

Precauciones y advertencias: Resultados falsos positivos: La prueba está diseñada para tener una sensibilidad del 100%, lo que significa ausencia de resultados falsos positivos; sin embargo, como toda prueba de laboratorio o procedimiento médico no está exenta de tener resultados falsos positivos.

La prueba puede resultar falsamente positiva debido a la presencia de otras bacterias productoras de ureasa en la cavidad gástrica como *Helicobacter heilmannii*, aunque esta especie de *Helicobacter* rara vez es responsable de gastritis en humanos, en caso de causarla no sería un problema mayor debido a que *Helicobacter heilmannii* también es un patógeno que produce gastritis y, en consecuencia, debe ser erradicado con esquemas de antibióticos similares a los de *Helicobacter pylori*. En los pacientes con aclorhidria (falta de ácido clorhídrico) o en los pacientes tratados por largos periodos con antagonistas del receptor H₂, la bacteria *Proteus mirabilis*, productora de ureasa, al colonizar la cavidad gástrica, puede producir resultados borderline o limite que dan origen a resultados falsos positivos. Otras bacterias productoras de ureasa que se han reportado como responsables de resultados borderline en la prueba de aliento son *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, otros miembros de la familia Enterobacteriaceae y *Staphylococcus aureus*, aislados de cavidad oral o de la mucosa gástrica.

También puede haber resultados falsos positivos cuando en la cavidad oral quedan restos de 13C-urea, la cual se descompone y se libera en forma de 13CO₂, como puede suceder con las bacterias productoras de ureasa como *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* y *Staphylococcus aureus* [11], microorganismos que no tienen efecto alguno en la PAU-13C Hp®, si el paciente después de tomar la urea disuelta en agua “la pasa” inmediatamente con 200 mL de agua para evitar que queden residuos de urea en la cavidad oral.

Resultados falsos negativos:

La prueba está diseñada para tener una especificidad del 100%, lo que significa ausencia de resultados falsos negativos; sin embargo, la prueba puede resultar falsamente negativa si no se tienen en cuenta los interferentes, en particular el antecedente del consumo de antibióticos en las cuatro (4) semanas anteriores a la prueba o de medicamentos para controlar la acidez gástrica, como los inhibidores de la bomba de protones (p. ej. omeprazol y similares) y de algunos antagonistas del receptor H₂ (p. ej. roxatidina y ranitidina) en las dos (2) semanas anteriores. También puede haber resultados falsos negativos en los pacientes que se han sometido previamente a una gastrectomía parcial, en donde la 13C-urea pasa rauda por el muñón gástrico.

Si se padece gastritis atrófica se debe consultar al médico puesto que la prueba de aliento puede tener resultados falsos positivos, por lo que puede ser necesario someterse a otros estudios para confirmar su erradicación.

Reacciones adversas: Ninguna informada en la literatura médica mundial.

Interacciones: Cualquier tratamiento que interfiera con el estado de *Helicobacter pylori* o la actividad ureasa puede tener influencia sobre la prueba de aliento con urea. En particular no deben administrarse antibióticos en las cuatro (4) semanas anteriores a la prueba, ni antagonistas de la secreción de ácido en las dos (2) semanas anteriores.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario: 50 mg/10 mL.

Esta prueba no tiene ninguna contraindicación y se pueden emplear en todos los grupos de edad a partir del momento en que los niños colaboren con la toma de la muestra [4-6]

Condición de venta: Venta con fórmula médica, Uso Institucional.

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

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

Composición: Cada 100mL contiene 500mg de Urea¹³C grado UBT (urea breath test)

Forma farmacéutica: Líquido

Indicaciones: La PAU-13C Hp[®], está indicada para el diagnóstico y seguimiento de la infección por *Helicobacter pylori*. Es una prueba de laboratorio diseñada específicamente para la detección de *Helicobacter pylori* en el estómago mediante la detección de la actividad de la ureasa a partir del metabolismo de una pequeña cantidad de ¹³C-urea, como evidencia de la presencia de esta bacteria en la cavidad gástrica.

Evaluación del estatus de *Helicobacter pylori* cuando no está indicada la endoscopia de vía digestiva alta

Contraindicaciones: En términos generales, las pruebas de aliento basadas en 13C-urea y, por extensión, la PAU-13C Hp[®], al utilizar como sustrato la 13C-urea, un isótopo natural, inocuo y presente en el aire que se respira, no tienen ninguna contraindicación y se pueden emplear en todos los grupos de edad a partir del momento en que los niños colaboren con la toma de la muestra.

La prueba no debe ser aplicada a pacientes con desordenes del ciclo de la urea.

No existen datos suficientes para recomendar su uso en pacientes que han sufrido extirpación de estómago (gastrectomía).

Precauciones y advertencias: Resultados falsos positivos: La prueba está diseñada para tener una sensibilidad del 100%, lo que significa ausencia de resultados falsos positivos; sin embargo, como toda prueba de laboratorio o procedimiento médico no está exenta de tener resultados falsos positivos.

La prueba puede resultar falsamente positiva debido a la presencia de otras bacterias productoras de ureasa en la cavidad gástrica como *Helicobacter heilmannii*, aunque esta especie de *Helicobacter* rara vez es responsable de gastritis en humanos, en caso de causarla no sería un problema mayor debido a que *Helicobacter heilmannii* también es un patógeno que produce gastritis y, en consecuencia, debe ser erradicado con esquemas de antibióticos similares a los de *Helicobacter pylori*. En los pacientes con aclorhidria (falta de ácido clorhídrico) o en los pacientes tratados por largos periodos con antagonistas del receptor H₂, la bacteria *Proteus mirabilis*, productora de ureasa, al colonizar la cavidad gástrica, puede producir resultados borderline o límite que dan origen a resultados falsos positivos. Otras bacterias productoras de ureasa que se han reportado como responsables de resultados borderline en la prueba de aliento son *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, otros miembros de la familia Enterobacteriaceae y *Staphylococcus aureus*, aislados de cavidad oral o de la mucosa gástrica.

También puede haber resultados falsos positivos cuando en la cavidad oral quedan restos de 13C-urea, la cual se descompone y se libera en forma de 13CO₂, como puede suceder con las bacterias productoras de ureasa como *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* y *Staphylococcus aureus* [11], microorganismos que no tienen efecto alguno en la PAU-13C Hp[®], si el paciente

después de tomar la urea disuelta en agua “la pasa” inmediatamente con 200 mL de agua para evitar que queden residuos de urea en la cavidad oral.

Resultados falsos negativos:

La prueba está diseñada para tener una especificidad del 100%, lo que significa ausencia de resultados falsos negativos; sin embargo, la prueba puede resultar falsamente negativa si no se tienen en cuenta los interferentes, en particular el antecedente del consumo de antibióticos en las cuatro (4) semanas anteriores a la prueba o de medicamentos para controlar la acidez gástrica, como los inhibidores de la bomba de protones (p. ej. omeprazol y similares) y de algunos antagonistas del receptor H2 (p. ej. roxatidina y ranitidina) en las dos (2) semanas anteriores. También puede haber resultados falsos negativos en los pacientes que se han sometido previamente a una gastrectomía parcial, en donde la 13C-urea pasa rauda por el muñón gástrico.

Si se padece gastritis atrófica se debe consultar al médico puesto que la prueba de aliento puede tener resultados falsos positivos, por lo que puede ser necesario someterse a otros estudios para confirmar su erradicación.

Reacciones adversas: Ninguna informada en la literatura médica mundial.

Interacciones: Cualquier tratamiento que interfiera con el estado de *Helicobacter pylori* o la actividad ureasa puede tener influencia sobre la prueba de aliento con urea. En particular no deben administrarse antibióticos en las cuatro (4) semanas anteriores a la prueba, ni antagonistas de la secreción de ácido en las dos (2) semanas anteriores.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario: 50 mg/10 mL.

Esta prueba no tiene ninguna contraindicación y se pueden emplear en todos los grupos de edad a partir del momento en que los niños colaboren con la toma de la muestra [4-6]

Condición de venta: Venta con fórmula médica, Uso Institucional.

Norma Farmacológica: 1.2.00.N20

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Programas Especiales -

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

3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN

3.1.6.1 **SOFITTA® SISTEMA INTRAUTERINO LIBERADOR DE LEVONORGESTREL DE 19.5 mg**

Expediente : 20104320
 Radicado : 2015172540
 Fecha : 18/12/2015
 Interesado : Bayer S.A.
 Fabricante : Bayer Oy - Finlandia

Composición: Levonorgestrel (LNG) 19.5 mg

Forma farmacéutica: Sistema Intrauterino Liberador de Levonorgestrel (SIU-LNG).

Indicaciones: Anticonceptivo

- Contraindicaciones: Embarazo
 - Enfermedad pélvica inflamatoria aguda o recurrente, o condiciones relacionadas con un riesgo elevado de infecciones pélvicas
 - Cervicitis o vaginitis aguda
 - Endometritis postparto o aborto infectado durante los últimos tres meses
 - Neoplasia del cuello uterino
 - Malignidad uterina o del cuello uterino
 - Tumores dependientes de progestágeno
 - Sangrado uterino anormal de etiología desconocida
 - Anomalía uterina congénita o adquirida incluidos los fibroides que interfieren con la colocación y/o la retención del sistema intrauterino (es decir si deforman la cavidad uterina)
 - Enfermedad hepática aguda o tumor hepático
- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a alguno de los excipientes

Precauciones y Advertencias: Sofitta puede utilizarse con precaución después de la consulta con un especialista, o debe considerarse el retiro del sistema si existe o surge por primera vez alguna de las siguientes condiciones:

- migraña, migraña focal con pérdida visual asimétrica u otros síntomas que indiquen
- isquemia cerebral transitoria.

- cefalea excepcionalmente severa
- ictericia
- incremento notable en la presión sanguínea
- enfermedad arterial severa tal como accidente cerebrovascular o infarto al miocardio

Sofitta puede utilizarse con precaución en mujeres que tienen enfermedad cardíaca congénita o enfermedad cardíaca valvular con riesgo de endocarditis infecciosa.

El levonorgestrel a baja dosis puede afectar la tolerancia a la glucosa, y la concentración de glucosa en sangre debe ser monitoreada en usuarias diabéticas de Sofitta.

Exploración / consulta médica

Antes de la colocación, se debe informar a la mujer sobre los beneficios y los riesgos de Sofitta. Se debe realizar una exploración física que incluya una exploración pélvica y una exploración de los senos. Se debe realizar un frotis cervical según sea necesario, de acuerdo con la evaluación del profesional de la salud. Deben excluirse el embarazo y las enfermedades de transmisión sexual. Las infecciones genitales deben ser tratadas con éxito antes de la colocación. Deben determinarse la posición del útero y el tamaño de la cavidad uterina. Es importante el posicionamiento de Sofitta en el fondo uterino con el fin de maximizar la eficacia y reducir el riesgo de expulsión. Se deben seguir las instrucciones de colocación de manera cuidadosa.

Se debe hacer énfasis para la capacitación en la técnica correcta de colocación. La colocación y el retiro pueden estar relacionadas con un poco de dolor y sangrado. El procedimiento puede precipitar una reacción vasovagal (por ejemplo síncope, o una convulsión en una paciente epiléptica).

Se debe volver a examinar a la mujer de 4 a 12 semanas después de la colocación y una vez al año a partir de ese momento, o con mayor frecuencia si así se indica clínicamente.

Sofitta no debe utilizarse como un anticonceptivo poscoital.

El goteo y el sangrado irregular son comunes en los primeros meses de terapia con todos los

SIU-LNG incluido Sofitta. Si el sangrado se vuelve más abundante y/o más irregular con el paso del tiempo, se deben realizar medidas adecuadas de diagnóstico ya que el sangrado irregular puede ser un síntoma de enfermedad endometrial: pólipos, hiperplasia o cáncer.

Sangrado infrecuente / Amenorrea

El sangrado infrecuente y/o la amenorrea se desarrollan de manera gradual. Para el final del quinto año, aproximadamente el 26.4 % y el 22.6% de las usuarias desarrollaron sangrado infrecuente y/o amenorrea, respectivamente. Se debe considerar el embarazo si no ocurre la menstruación dentro de 6 semanas a partir del inicio de la menstruación anterior.

Infección pélvica

Se debe evaluar por completo a las pacientes para factores de riesgo asociados con infección pélvica (por ejemplo varias parejas sexuales, infecciones de transmisión sexual, historia previa de EPI). Las infecciones pélvicas tales como la enfermedad pélvica inflamatoria. Pueden tener consecuencias serias y esto puede deteriorar la fertilidad e incrementar el riesgo de embarazo ectópico.

Al igual que con otros procedimientos ginecológicos o quirúrgicos, puede ocurrir infección severa o sepsis (incluida la sepsis estreptocócica del grupo A) después de la colocación del DIU, aunque esto ocurre con una frecuencia extremadamente baja.

Si una mujer experimenta endometritis o enfermedad pélvica inflamatoria recurrente o si una infección aguda es seria o no responde al tratamiento, Sofitta debe ser extraído.

Expulsión

En ensayos clínicos con Sofitta, la incidencia de expulsión fue baja y en el mismo rango que el reportado para otros DIU y SIU-LNG. Los síntomas de la expulsión parcial o completa de

Sofitta pueden incluir sangrado o dolor. Sin embargo, puede ocurrir una expulsión parcial o completa sin que la mujer lo note, lo que ocasiona la disminución o la pérdida de protección anticonceptiva. Debido a que Sofitta disminuye normalmente el sangrado menstrual con el paso del tiempo, un incremento de sangrado menstrual puede ser indicador de una expulsión.

Un Sofitta parcialmente expulsado debe ser extraído. Se puede colocar un sistema nuevo en ese momento siempre y cuando se haya descartado un embarazo.

Se debe asesorar a la mujer sobre cómo revisar los hilos de Sofitta y se le debe aconsejar que se ponga en contacto con su profesional de la salud si no puede sentir los hilos.

Perforación

Puede ocurrir perforación o penetración del cuerpo del útero o del cérvix con un anticonceptivo intrauterino, más frecuentemente durante la colocación y puede disminuir la efectividad de Sofitta. Tal sistema debe extraerse.

En un gran estudio de cohorte prospectivo comparativo no intervencional en usuarias de otros

DIU (N = 61448 mujeres), la incidencia de perforación fue de 1.3 (IC del 95%:1.1 - 1.6) por cada 1000 inserciones en la cohorte total del estudio; 1.4 (IC del 95%: 1.1 - 1.8) por cada

1000 inserciones en la cohorte de otro SIU-LNG, y 1.1 (IC del 95%: 0.7 - 1.6) por cada 1000 inserciones en la cohorte de DIU de cobre.

El estudio demostró que tanto el período de lactancia al momento de la colocación como la colocación hasta 36 semanas después del parto estuvieron relacionados con una mayor probabilidad de perforación (ver la tabla 1). Estos factores de riesgo fueron independientes del tipo de DIU colocado.

Tabla 1: Incidencia de perforación por cada 1000 inserciones para la cohorte completa del estudio, estratificada por período de lactancia y tiempo a partir del parto al momento de la colocación (mujeres que han tenido hijos).

	Lactancia al momento de la colocación	Sin lactancia al momento de la colocación
Colocación ≤ 36 semanas después del parto	5.6 (IC del 95% 3.9-7.9; n=6047 inserciones)	1.7 (IC del 95% 0.8-3.1; n=5927 inserciones)
Colocación > 36 semanas después del	1.6 (IC del 95% 0.0-9.1; n=608)	0.7 (IC del 95% 0.5-1.1; n=41910)

La posibilidad de perforación puede aumentar en mujeres con útero en retroversión fija.

Embarazo ectópico

Las mujeres con una historia previa de embarazo ectópico, cirugía tubárica o infección pélvica tienen un riesgo elevado de embarazo ectópico. Debe considerarse la posibilidad de un embarazo ectópico en el caso de dolor abdominal bajo – especialmente en relación con períodos faltantes o si una mujer amenorreica comienza a sangrar. Las mujeres que se embarazan mientras utilizan Sofitta deben ser evaluadas para un embarazo ectópico. El riesgo absoluto de embarazo ectópico en usuarias de Sofitta es bajo. Sin embargo, cuando una mujer se embaraza con Sofitta in situ, aumenta la probabilidad relativa de que este embarazo sea ectópico.

La incidencia global de embarazo ectópico con Sofitta es de aproximadamente 0.20 por cada 100 mujeres-año.

Hilos no visibles

Si los hilos de extracción no son visibles en el cérvix en exploraciones de seguimiento, se debe excluir un embarazo. Es posible que los hilos hayan ingresado al útero o al

canal del cuello uterino y pueden volver a aparecer durante el siguiente período menstrual. Si se ha excluido un embarazo, los hilos pueden ubicarse, generalmente, explorando suavemente el canal del cuello uterino con un instrumento adecuado. Si no se pueden encontrar los hilos, se debe considerar la posibilidad de expulsión o perforación.

Se puede utilizar una evaluación con ultrasonido para determinar la posición del SIU-LNG. Si no está disponible o no se tiene éxito con el ultrasonido, se pueden utilizar rayos X para localizar Sofitta.

Quistes ováricos / folículos ováricos alargados

Debido a que el efecto anticonceptivo de Sofitta se debe principalmente a sus efectos locales dentro del útero, por lo general no hay cambios en la función ovulatoria, incluido el desarrollo folicular regular, la liberación de ovocitos y la atresia folicular en mujeres en edad fértil.

Algunas veces la atresia del folículo se retrasa y puede continuar la foliculogénesis. Estos folículos agrandados no pueden distinguirse clínicamente de los quistes ováricos. Se han reportado quistes ováricos (incluidos los quistes ováricos hemorrágicos y rotos) durante el transcurso de los ensayos clínicos como un evento adverso por lo menos una vez en aproximadamente el 22.2% de las mujeres que utilizan Sofitta. La mayoría de estos folículos son asintomáticos, aunque algunos pueden estar acompañados por dolor pélvico o dispareunia.

En la mayoría de los casos, los folículos agrandados vuelven a la normalidad de manera espontánea tras observación de dos a tres meses. Si un folículo agrandado no vuelve a la normalidad de manera espontánea, el monitoreo continuo por ultrasonido y otras medidas diagnósticas / terapéuticas pueden ser adecuados. Rara vez se puede requerir intervención quirúrgica.

Dosificación y Grupo Etario:

Vía de Administración: Sistema Intrauterino

Interacciones:

Efectos de otros medicamentos en Sofitta

Pueden ocurrir interacciones con fármacos que inducen enzimas microsomales, lo que puede dar como resultado una depuración elevada de las hormonas sexuales.

Sustancias que incrementan la depuración del levonorgestrel, por ejemplo:

Fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina, y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina, y productos que contienen la hierba de San Juan.

Se desconoce la influencia de estos fármacos en la eficacia anticonceptiva de Sofitta, pero no se cree que sea de gran importancia debido al mecanismo de acción local.

Sustancias con efectos variables en la depuración del levonorgestrel, por ejemplo: Cuando se administran de manera conjunta con hormonas sexuales, muchos inhibidores de la proteasa del VIH/VHC y los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos pueden incrementar o disminuir las concentraciones plasmáticas de la progestina.

Sustancias que disminuyen la depuración del levonorgestrel (inhibidores enzimáticos): Los inhibidores fuertes y moderados del CYP3A4 tales como los antimicóticos azoles (por ejemplo fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol), verapamilo, macrólidos (por ejemplo claritromicina, eritromicina), diltiazem, y el jugo de toronja pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de la progestina.

Embarazo

La colocación de Sofitta en mujeres embarazadas está contraindicada.

Si una mujer se embaraza mientras utiliza Sofitta, se recomienda el retiro del sistema debido a que cualquier anticonceptivo intrauterino dejado in situ puede incrementar el riesgo de aborto y parto prematuro. El retiro de Sofitta o explorar la cavidad del útero también pueden dar como resultado un aborto espontáneo. Debe excluirse un embarazo ectópico. Si la mujer desea continuar con el embarazo y el SIU-LNG no puede ser extraído, se le debe informar acerca de los riesgos y las posibles consecuencias de un parto prematuro para el bebé. El curso de un embarazo como éste debe monitorearse de forma cautelosa. Se debe instruir a la mujer que reporte todos los síntomas que indiquen complicaciones del embarazo, como dolor abdominal tipo cólico con fiebre.

Debido a la administración intrauterina y a la exposición local al levonorgestrel, debe tomarse en cuenta la posible aparición de efectos de virilización en un feto femenino. La experiencia clínica de los resultados de embarazos bajo el tratamiento de Sofitta está limitada debido a la alta eficacia anticonceptiva. Se debe informar a las mujeres que, hasta la fecha, no existe evidencia de defectos de nacimiento ocasionados por el uso de un SIU-LNG en donde el embarazo continúa hasta el término con el SIU-LNG en su lugar.

Lactancia

En general, parece no haber efectos nocivos en el crecimiento o en el desarrollo infantil cuando se utiliza cualquier método de sólo progestágeno después de 6 semanas postparto. Un

SIU-LNG no afecta la cantidad ni la calidad de la leche materna. Pequeñas cantidades de progestina (aproximadamente el 0.1 % de la dosis de levonorgestrel) pasan a la leche materna en madres que amamantan.

Efectos Adversos: Eventos adversos

Resumen del perfil de seguridad

La mayoría de las mujeres experimentan cambios en el patrón de sangrado menstrual después de la colocación de Sofitta. Con el paso del tiempo, la frecuencia de la amenorrea y el sangrado infrecuente aumenta, y la frecuencia de sangrado prolongado y frecuente disminuye.

Se observaron los siguientes patrones de sangrado en ensayos clínicos con Sofitta:

Patrones de sangrado por periodo de referencia de 90 días

Sofitta	Primeros 90 días	Segundos 90 días	Fin del año 3	Fin del año 5
Amenorrea	< 1 %	5 %	20 %	23 %
Sangrado infrecuente	10 %	20 %	26 %	26 %
Sangrado frecuente	25 %	10 %	2 %	2 %
Sangrado prolongado*	57 %	14 %	2 %	1 %

*Las mujeres con sangrado prolongado también pueden ser incluidas en una de las otras categorías (excl. amenorrea)

Lista en tabla de reacciones adversas

Las frecuencias de Reacciones Adversas del Fármaco (ADR) reportadas con Sofitta se resumen en la tabla a continuación. Dentro de cada agrupación de frecuencia, se presentan reacciones adversas en orden de severidad decreciente. La tabla a continuación reporta las reacciones adversas por clases de órganos y sistemas del MedDRA (COS MedDRA). Las frecuencias son incidencias brutas de los eventos observados en los ensayos clínicos en la indicación de anticoncepción, incluidas 1697 mujeres y 5225.52 mujeres-año con Sofitta. Las frecuencias se definen como:

Muy frecuente ($\geq 1/10$),

Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$),

Poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$),

Muy poco frecuente ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$),

Infrecuente ($< 1/10,000$).

Tabla 2: reacciones adversas del fármaco, ensayos clínicos de fase II y III, N= 1697 mujeres (5225.52 mujeres-año)

Clase de órganos y sistemas (MedDRA)	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Muy poco frecuente	Infrecuente
Trastornos psiquiátricos		Humor deprimido/ Depresión			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Migraña			
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal/ pélvico	Náusea			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné/ Seborrea	Alopecia	Hirsutismo		
Trastornos del sistema reproductivo y de los senos	Cambios en el sangrado incluidos sangrado menstrual aumentado y disminuido, goteo, oligomenorrea y amenorrea Quiste ovárico* Vulvovaginitis	Infección del tracto genital superior Dismenorrea Dolor/ malestar en los senos Expulsión del dispositivo (completa y parcial) Flujo genital		Perforación uterina**	

* Se debían reportar los quistes ováricos como EA si eran quistes anormales y no funcionales y/o si tenían un diámetro > 3 cm en evaluación por ultrasonido.

**Esta frecuencia se basa en ensayos clínicos que excluyeron a mujeres en periodo de lactancia. En un gran estudio de cohorte prospectivo, comparativo, no intervencional con mujeres que utilizaban otro SIU-LNG y DIU de cobre, la frecuencia de perforación en mujeres que estaban en periodo de lactancia o que tuvieron una colocación hasta 36 semanas después del parto fue “poco frecuente” (ver la sección ‘[Advertencias y precauciones especiales de empleo](#)’).

Descripción de determinadas reacciones adversas

Con el uso de otro SIU-LNG, se han reportado casos de hipersensibilidad incluidos prurito, urticaria y angioedema.

Si una mujer se embaraza mientras utiliza Sofitta, incrementa el riesgo relativo de embarazo ectópico.

La pareja puede sentir los hilos de extracción durante las relaciones sexuales.

Se han reportado las siguientes ADR en relación con el procedimiento de colocación o de extracción de Sofitta:

Dolor por el procedimiento terapéutico, sangrado por el procedimiento terapéutico, reacción vasovagal relacionada con la colocación con mareo o síncope. El procedimiento puede precipitar una convulsión en una paciente con epilepsia.

Para otros DIU, se han reportado casos de sepsis (incluida la sepsis estreptocócica del grupo

A) después de la colocación.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica para la nueva concentración
- Inclusión en normas farmacológicas
- Inserto versión del 1 del 6 de Octubre de 2015
- Información para prescribir versión del 1 del 6 de Octubre de 2015

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

Composición: Levonorgestrel (LNG) 19.5 mg

Forma farmacéutica: Sistema Intrauterino Liberador de Levonorgestrel (SIU-LNG).

Indicaciones: Anticonceptivo

- **Contraindicaciones:** Embarazo
 - **Enfermedad pélvica inflamatoria aguda o recurrente, o condiciones relacionadas con**
 - **un riesgo elevado de infecciones pélvicas**
 - **Cervicitis o vaginitis aguda**
 - **Endometritis postparto o aborto infectado durante los últimos tres meses**
 - **Neoplasia del cuello uterino**
 - **Malignidad uterina o del cuello uterino**
 - **Tumores dependientes de progestágeno**
 - **Sangrado uterino anormal de etiología desconocida**
 - **Anomalía uterina congénita o adquirida incluidos los fibroides que interfieren con la**
 - **colocación y/o la retención del sistema intrauterino (es decir si deforman la cavidad**
 - **uterina)**
 - **Enfermedad hepática aguda o tumor hepático**
- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a alguno de los excipientes**

Precauciones y Advertencias: Sofitta puede utilizarse con precaución después de la consulta con un especialista, o debe considerarse el retiro del sistema si existe o surge por primera vez alguna de las siguientes condiciones:

- migraña, migraña focal con pérdida visual asimétrica u otros síntomas que indiquen
- isquemia cerebral transitoria.
- cefalea excepcionalmente severa
- ictericia
- incremento notable en la presión sanguínea
- enfermedad arterial severa tal como accidente cerebrovascular o infarto al miocardio

Sofitta puede utilizarse con precaución en mujeres que tienen enfermedad cardíaca congénita o enfermedad cardíaca valvular con riesgo de endocarditis infecciosa.

El levonorgestrel a baja dosis puede afectar la tolerancia a la glucosa, y la concentración de glucosa en sangre debe ser monitoreada en usuarias diabéticas de Sofitta.

Exploración / consulta médica

Antes de la colocación, se debe informar a la mujer sobre los beneficios y los riesgos de

Sofitta. Se debe realizar una exploración física que incluya una exploración pélvica y una exploración de los senos. Se debe realizar un frotis cervical según sea necesario, de acuerdo con la evaluación del profesional de la salud. Deben excluirse el embarazo y las enfermedades de transmisión sexual. Las infecciones genitales deben ser tratadas con éxito antes de la colocación. Deben determinarse la posición del útero y el tamaño de la cavidad uterina. Es importante el posicionamiento de Sofitta en el fondo uterino con el fin de maximizar la eficacia y reducir el riesgo de expulsión. Se deben seguir las instrucciones de colocación de manera cuidadosa.

Se debe hacer énfasis para la capacitación en la técnica correcta de colocación. La colocación y el retiro pueden estar relacionadas con un poco de dolor y sangrado. El procedimiento puede precipitar una reacción vasovagal (por ejemplo síncope, o una convulsión en una paciente epiléptica).

Se debe volver a examinar a la mujer de 4 a 12 semanas después de la colocación y una vez al año a partir de ese momento, o con mayor frecuencia si así se indica clínicamente.

Sofitta no debe utilizarse como un anticonceptivo poscoital.

El goteo y el sangrado irregular son comunes en los primeros meses de terapia con todos los

SIU-LNG incluido Sofitta. Si el sangrado se vuelve más abundante y/o más irregular con el paso del tiempo, se deben realizar medidas adecuadas de diagnóstico ya que el sangrado irregular puede ser un síntoma de enfermedad endometrial: pólipos, hiperplasia o cáncer.

Sangrado infrecuente / Amenorrea

El sangrado infrecuente y/o la amenorrea se desarrollan de manera gradual. Para el final del quinto año, aproximadamente el 26.4 % y el 22.6% de las usuarias desarrollaron sangrado infrecuente y/o amenorrea, respectivamente. Se debe considerar el embarazo si no ocurre la menstruación dentro de 6 semanas a partir del inicio de la menstruación anterior.

Infección pélvica

Se debe evaluar por completo a las pacientes para factores de riesgo asociados con infección pélvica (por ejemplo varias parejas sexuales, infecciones de transmisión sexual, historia previa de EPI). Las infecciones pélvicas tales como la enfermedad pélvica inflamatoria. Pueden tener consecuencias serias y esto puede deteriorar la fertilidad e incrementar el riesgo de embarazo ectópico.

Al igual que con otros procedimientos ginecológicos o quirúrgicos, puede ocurrir infección severa o sepsis (incluida la sepsis estreptocócica del grupo A) después de la colocación del

DIU, aunque esto ocurre con una frecuencia extremadamente baja.

Si una mujer experimenta endometritis o enfermedad pélvica inflamatoria recurrente o si una infección aguda es seria o no responde al tratamiento, Sofitta debe ser extraído.

Expulsión

En ensayos clínicos con Sofitta, la incidencia de expulsión fue baja y en el mismo rango que el reportado para otros DIU y SIU-LNG. Los síntomas de la expulsión parcial o completa de

Sofitta pueden incluir sangrado o dolor. Sin embargo, puede ocurrir una expulsión parcial o completa sin que la mujer lo note, lo que ocasiona la disminución o la pérdida de protección anticonceptiva. Debido a que Sofitta disminuye normalmente el sangrado menstrual con el paso del tiempo, un incremento de sangrado menstrual puede ser indicador de una expulsión.

Un Sofitta parcialmente expulsado debe ser extraído. Se puede colocar un sistema nuevo en ese momento siempre y cuando se haya descartado un embarazo.

Se debe asesorar a la mujer sobre cómo revisar los hilos de Sofitta y se le debe aconsejar que se ponga en contacto con su profesional de la salud si no puede sentir los hilos.

Perforación

Puede ocurrir perforación o penetración del cuerpo del útero o del cérvix con un anticonceptivo intrauterino, más frecuentemente durante la colocación y puede disminuir la efectividad de Sofitta. Tal sistema debe extraerse.

En un gran estudio de cohorte prospectivo comparativo no intervencional en usuarias de otros

DIU (N = 61448 mujeres), la incidencia de perforación fue de 1.3 (IC del 95%:1.1 - 1.6) por cada 1000 inserciones en la cohorte total del estudio; 1.4 (IC del 95%: 1.1 - 1.8) por cada

1000 inserciones en la cohorte de otro SIU-LNG, y 1.1 (IC del 95%: 0.7 - 1.6) por cada 1000 inserciones en la cohorte de DIU de cobre.

El estudio demostró que tanto el período de lactancia al momento de la colocación como la colocación hasta 36 semanas después del parto estuvieron relacionados con una mayor probabilidad de perforación (ver la tabla 1). Estos factores de riesgo fueron independientes del tipo de DIU colocado.

Tabla 1: Incidencia de perforación por cada 1000 inserciones para la cohorte completa del estudio, estratificada por período de lactancia y tiempo a partir del parto al momento de la colocación (mujeres que han tenido hijos).

	Lactancia al momento de la colocación	Sin lactancia al momento de la colocación
Colocación ≤ 36 semanas después del parto	5.6 (IC del 95% 3.9-7.9; n=6047 inserciones)	1.7 (IC del 95% 0.8-3.1; n=5927 inserciones)
Colocación > 36 semanas después del	1.6 (IC del 95% 0.0-9.1; n=608)	0.7 (IC del 95% 0.5-1.1; n=41910)

La posibilidad de perforación puede aumentar en mujeres con útero en retroversión fija.

Embarazo ectópico

Las mujeres con una historia previa de embarazo ectópico, cirugía tubárica o infección pélvica tienen un riesgo elevado de embarazo ectópico. Debe

considerarse la posibilidad de un embarazo ectópico en el caso de dolor abdominal bajo – especialmente en relación con períodos faltantes o si una mujer amenorreica comienza a sangrar. Las mujeres que se embarazan mientras utilizan Sofitta deben ser evaluadas para un embarazo ectópico. El riesgo absoluto de embarazo ectópico en usuarias de Sofitta es bajo. Sin embargo, cuando una mujer se embaraza con Sofitta in situ, aumenta la probabilidad relativa de que este embarazo sea ectópico.

La incidencia global de embarazo ectópico con Sofitta es de aproximadamente 0.20 por cada 100 mujeres-año.

Hilos no visibles

Si los hilos de extracción no son visibles en el cérvix en exploraciones de seguimiento, se debe excluir un embarazo. Es posible que los hilos hayan ingresado al útero o al canal del cuello uterino y pueden volver a aparecer durante el siguiente período menstrual. Si se ha excluido un embarazo, los hilos pueden ubicarse, generalmente, explorando suavemente el canal del cuello uterino con un instrumento adecuado. Si no se pueden encontrar los hilos, se debe considerar la posibilidad de expulsión o perforación.

Se puede utilizar una evaluación con ultrasonido para determinar la posición del SIU-LNG. Si no está disponible o no se tiene éxito con el ultrasonido, se pueden utilizar rayos X para localizar Sofitta.

Quistes ováricos / folículos ováricos alargados

Debido a que el efecto anticonceptivo de Sofitta se debe principalmente a sus efectos locales dentro del útero, por lo general no hay cambios en la función ovulatoria, incluido el desarrollo folicular regular, la liberación de ovocitos y la atresia folicular en mujeres en edad fértil.

Algunas veces la atresia del folículo se retrasa y puede continuar la foliculogénesis. Estos folículos agrandados no pueden distinguirse clínicamente de los quistes ováricos. Se han reportado quistes ováricos (incluidos los quistes ováricos hemorrágicos y rotos) durante el transcurso de los ensayos clínicos como un evento adverso por lo menos una vez en aproximadamente el 22.2% de las mujeres que utilizan Sofitta. La mayoría de estos folículos son asintomáticos, aunque algunos pueden estar acompañados por dolor pélvico o dispareunia.

En la mayoría de los casos, los folículos agrandados vuelven a la normalidad de manera espontánea tras observación de dos a tres meses. Si un folículo agrandado no vuelve a la normalidad de manera espontánea, el monitoreo

continuo por ultrasonido y otras medidas diagnósticas / terapéuticas pueden ser adecuados. Rara vez se puede requerir intervención quirúrgica.

Dosificación y Grupo Etario:

Vía de Administración: Sistema Intrauterino

Interacciones:

Efectos de otros medicamentos en Sofitta

Pueden ocurrir interacciones con fármacos que inducen enzimas microsomales, lo que puede dar como resultado una depuración elevada de las hormonas sexuales.

Sustancias que incrementan la depuración del levonorgestrel, por ejemplo: Fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina, y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina, y productos que contienen la hierba de San Juan.

Se desconoce la influencia de estos fármacos en la eficacia anticonceptiva de Sofitta, pero no se cree que sea de gran importancia debido al mecanismo de acción local.

Sustancias con efectos variables en la depuración del levonorgestrel, por ejemplo:

Cuando se administran de manera conjunta con hormonas sexuales, muchos inhibidores de la proteasa del VIH/VHC y los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos pueden incrementar o disminuir las concentraciones plasmáticas de la progestina.

Sustancias que disminuyen la depuración del levonorgestrel (inhibidores enzimáticos):

Los inhibidores fuertes y moderados del CYP3A4 tales como los antimicóticos azoles (por ejemplo fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol), verapamilo, macrólidos (por ejemplo claritromicina, eritromicina), diltiazem, y el jugo de toronja pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de la progestina.

Embarazo

La colocación de Sofitta en mujeres embarazadas está contraindicada.

Si una mujer se embaraza mientras utiliza Sofitta, se recomienda el retiro del sistema debido a que cualquier anticonceptivo intrauterino dejado in situ puede incrementar el riesgo de aborto y parto prematuro. El retiro de Sofitta o explorar la cavidad del útero también pueden dar como resultado un aborto espontáneo. Debe excluirse un embarazo ectópico. Si la mujer desea continuar con el embarazo y el SIU-LNG no puede ser extraído, se le debe informar acerca de los riesgos y las posibles consecuencias de un parto prematuro para el bebé. El curso de un embarazo como éste debe monitorearse de forma cautelosa. Se debe instruir a la mujer que reporte todos los síntomas que indiquen complicaciones del embarazo, como dolor abdominal tipo cólico con fiebre.

Debido a la administración intrauterina y a la exposición local al levonorgestrel, debe tomarse en cuenta la posible aparición de efectos de virilización en un feto femenino. La experiencia clínica de los resultados de embarazos bajo el tratamiento de Sofitta está limitada debido a la alta eficacia anticonceptiva. Se debe informar a las mujeres que, hasta la fecha, no existe evidencia de defectos de nacimiento ocasionados por el uso de un SIU-LNG en donde el embarazo continúa hasta el término con el SIU-LNG en su lugar.

Lactancia

En general, parece no haber efectos nocivos en el crecimiento o en el desarrollo infantil cuando se utiliza cualquier método de sólo progestágeno después de 6 semanas postparto. Un

SIU-LNG no afecta la cantidad ni la calidad de la leche materna. Pequeñas cantidades de progestina (aproximadamente el 0.1 % de la dosis de levonorgestrel) pasan a la leche materna en madres que amamantan.

Efectos Adversos: Eventos adversos

Resumen del perfil de seguridad

La mayoría de las mujeres experimentan cambios en el patrón de sangrado menstrual después de la colocación de Sofitta. Con el paso del tiempo, la frecuencia de la amenorrea y el sangrado infrecuente aumenta, y la frecuencia de sangrado prolongado y frecuente disminuye.

Se observaron los siguientes patrones de sangrado en ensayos clínicos con Sofitta:

Patrones de sangrado por periodo de referencia de 90 días

Sofitta	Primeros 90 días	Segundos 90 días	Fin del año 3	Fin del año 5
Amenorrea	< 1 %	5 %	20 %	23 %
Sangrado infrecuente	10 %	20 %	26 %	26 %
Sangrado frecuente	25 %	10 %	2 %	2 %
Sangrado prolongado*	57 %	14 %	2 %	1 %

*Las mujeres con sangrado prolongado también pueden ser incluidas en una de las otras categorías (excl. amenorrea)

Lista en tabla de reacciones adversas

Las frecuencias de Reacciones Adversas del Fármaco (ADR) reportadas con Sofitta se resumen en la tabla a continuación. Dentro de cada agrupación de frecuencia, se presentan reacciones adversas en orden de severidad decreciente. La tabla a continuación reporta las reacciones adversas por clases de órganos y sistemas del MedDRA (COS MedDRA). Las frecuencias son incidencias brutas de los eventos observados en los ensayos clínicos en la indicación de anticoncepción, incluidas 1697 mujeres y 5225.52 mujeres-año con Sofitta. Las frecuencias se definen como:

Muy frecuente ($\geq 1/10$),

Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$),

Poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$),

Muy poco frecuente ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$),

Infrecuente ($< 1/10,000$).

Tabla 2: reacciones adversas del fármaco, ensayos clínicos de fase II y III, N= 1697 mujeres (5225.52 mujeres-año)

Clase de órganos y sistemas (MedDRA)	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Muy poco frecuente	Infrecuente
Trastornos psiquiátricos		Humor deprimido/ Depresión			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Migraña			
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal/ pélvico	Náusea			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné/ Seborrea	Alopecia	Hirsutismo		

Trastornos del sistema reproductivo y de los senos	Cambios en el sangrado incluidos sangrado menstrual aumentado y disminuido, goteo, oligomenorrea y amenorrea Quiste ovárico* Vulvovaginitis	Infección del tracto genital superior Dismenorrea Dolor/ malestar en los senos Expulsión del dispositivo (completa y parcial) Flujo genital		Perforación uterina**	
--	---	---	--	-----------------------	--

* Se debían reportar los quistes ováricos como EA si eran quistes anormales y no funcionales y/o si tenían un diámetro > 3 cm en evaluación por ultrasonido.

**Esta frecuencia se basa en ensayos clínicos que excluyeron a mujeres en periodo de lactancia. En un gran estudio de cohorte prospectivo, comparativo, no intervencional con mujeres que utilizaban otro SIU-LNG y DIU de cobre, la frecuencia de perforación en mujeres que estaban en periodo de lactancia o que tuvieron una colocación hasta 36 semanas después del parto fue “poco frecuente” (ver la sección ‘[Advertencias y precauciones especiales de empleo](#)’).

Descripción de determinadas reacciones adversas

Con el uso de otro SIU-LNG, se han reportado casos de hipersensibilidad incluidos prurito, urticaria y angioedema.

Si una mujer se embaraza mientras utiliza Sofitta, incrementa el riesgo relativo de embarazo ectópico.

La pareja puede sentir los hilos de extracción durante las relaciones sexuales.

Se han reportado las siguientes ADR en relación con el procedimiento de colocación o de extracción de Sofitta:

Dolor por el procedimiento terapéutico, sangrado por el procedimiento terapéutico, reacción vasovagal relacionada con la colocación con mareo o síncope. El procedimiento puede precipitar una convulsión en una paciente con epilepsia.

Para otros DIU, se han reportado casos de sepsis (incluida la sepsis estreptocócica del grupo

A) después de la colocación.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 9.1.2.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto versión del 1 del 6 de Octubre de 2015 y la Información para prescribir versión del 1 del 6 de Octubre de 2015, para el producto de la referencia.

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Programas Especiales -

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

3.1.6.2 ENTEROSGEL

Expediente : 20103867
 Radicado : 2015169877
 Fecha : 17/12/2015
 Interesado : Eurolife S.A.S.
 Fabricante : Bioline Products S.R.O.

Composición: Cada 100 g de Gel contienen 70 g Polimetilsiloxano polihidrato

Forma farmacéutica: Gel oral

Indicaciones: Como medio de desintoxicación para:

Toxicidad aguda y crónica de diversas etiología;
 Intoxicación aguda por sustancias fuertes y tóxicas, incluyendo drogas y alcohol, alcaloides, sales de metales pesados.
 Infecciones intestinales agudas de cualquier etiología en la terapia compleja (infecciones tóxicas, salmonelosis, disentería, síndrome de diarrea de etiología no infecciosa, disbacteriosis.
 Enfermedades purulentas y sépticas acompañadas de intoxicación severa, en la terapia compleja, alergias por alimentos y medicamentos,
 Hiperbilirrubinemia (hepatitis viral) y hiperazotemia (insuficiencia renal chonic),
 Profilaxis de la intoxicación crónica en los trabajadores de la industria de sustancias peligrosas (exposición profesional a agentes químicos politropicos, xenobioticos, radionucleidos incorporados, compuestos de plomo, mercurio, arsénico, aceite, disolventes orgánicos, óxidos de nitrógeno, carbono, fluoruros, sales de metales pesados).

Contraindicaciones: No se conocen.

Precauciones y Advertencias: Primer trimestre del embarazo. Se recomienda suspender la lactancia durante el tratamiento.

Dosificación y Grupo Etario: Adultos: Tomar 22,5 g (1,5 cucharada) tres veces al día.

Niños de 5 a 14 años: Tomar 15 g (1 cucharada) 3 veces al día.

Vía de Administración: Oral

Interacciones: No se conocen.

Efectos Adversos: No se conocen.

Condición de Venta: Venta Libre

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe presentar estudios clínicos para el producto de la referencia con suficiente casuística y con pacientes en condiciones homogéneas, que permitan establecer su utilidad y seguridad como agente desintoxicante.

3.1.6.3 SYSTANE HA GOTAS OFTÁLMICAS LUBRICANTES

Expediente : 20104024
 Radicado : 2015170688
 Fecha : 17/12/2015
 Interesado : Laboratorios Alcon de Colombia S.A
 Fabricante : Alcon Laboratories Inc.

Composición: Cada mL de solución contiene 4mg de Polietilenglicol 400, 3mg de Propilenglicol y 1.5mg Hialuronato de Sodio.

Forma farmacéutica: Solución

Indicaciones: Systane Hidratación Gotas Oftálmicas Lubricantes es un tratamiento del ojo seco para el alivio temporal del ardor e irritación debidos a la sequedad ocular.

Systane Hidratación Gotas Oftálmicas Lubricantes puede utilizarse para lubricar y humectar cada día las lentes de contacto blandas (hidrofílicas) y de hidrogel de silicona, desechables y de uso continuo

Contraindicaciones: Personas alérgicas a cualquiera de los ingredientes de Systane Hidratación Gotas Oftálmicas Lubricantes no deberán utilizar este producto.

Precauciones y Advertencias: - Es muy importante que siga los consejos del profesional sanitario y todas las instrucciones del etiquetado para una adecuada utilización del producto.

- Si nota molestias oculares persistentes, lagrimeo excesivo, cambios en la visión o enrojecimiento ocular, deje de utilizar Systane Hidratación y consulte al profesional sanitario ya que el problema podría empeorar.

-Systane Hidratación Gotas Oftálmicas Lubricantes no está indicado para su uso como limpiador o desinfectante de lentes de contacto. No aclare ni desinfecte sus lentes con Systane Hidratación Gotas Oftálmicas Lubricantes.

- Para evitar una posible contaminación, no tocar ninguna superficie con la punta del cuentagotas.
- Tapar el frasco después de su uso.
- Mantener el frasco bien cerrado cuando no lo utilice.
- Utilizar antes de la fecha de caducidad indicada en el producto.
- Precinto De Seguridad: No utilizar si el precinto de seguridad está deteriorado o no existe o si el tapón de seguridad está dañado. No utilizar si el envase está abierto o deteriorado.
- Puede utilizarse hasta 3 meses tras la apertura. Desechar la solución no utilizada transcurridos 3 meses desde la primera apertura del envase.
- Mantener fuera del alcance de los niños.

No conservar por encima de 30°C

Dosificación y Grupo Etario: Agitar antes de usar. Instilar 1 o 2 gotas en cada ojo y parpadear. Puede ser usado según se necesite durante el día para el alivio de los síntomas del ojo seco. Instilar 1 o 2 gotas sobre los lentes de contacto y parpadear 2 o 3 veces si se presenta irritación leve, incomodidad o visión borrosa.

Vía de Administración: Tópica Oftálmica

Interacciones: Ninguna interacción clínica relevante ha sido descrita.

Efectos Adversos: Las siguientes reacciones adversas han sido evidenciadas durante ensayos clínicos con SYSTANE HA Multidosis Gotas Oftálmicas lubricantes y se clasifican según la siguiente convención en: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (\geq

1/100 a <1/10), poco frecuentes ($\geq 1 / 1.000$ a <1/100), rara vez ($\geq 1 / 10.000$ a <1 / 1.000) y muy raras (<1 / 10.000). Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Clasificación del sistema de Órganos	Reacción Adversa <i>Término Preferido MedDRA (v.18.1)</i>
Trastornos oculares	<i>Frecuente:</i> Irritación ocular
	<i>Poco frecuente:</i> dolor ocular, sensación anormal en el ojo, prurito ocular

Las siguientes reacciones adversas fueron identificadas a partir de la vigilancia post-comercialización. Las frecuencias no pueden ser estimadas con los datos disponibles.

Clasificación del sistema de Órganos	Reacción Adversa <i>Término Preferido MedDRA (v.18.1)</i>
Trastornos oculares	Hiperemia ocular

Condición de Venta: Venta Libre

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

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

Composición: Cada mL de solución contiene 4mg de Polietilenglicol 400, 3mg de Propilenglicol y 1.5mg Hialuronato de Sodio.

Forma farmacéutica: Solución oftálmica

Indicaciones: Systane Hidratación Gotas Oftálmicas Lubricantes es un tratamiento del ojo seco para el alivio temporal del ardor e irritación debidos a la sequedad ocular.

Systane Hidratación Gotas Oftálmicas Lubricantes puede utilizarse para lubricar y humectar cada día las lentes de contacto blandas (hidrofílicas) y de hidrogel de silicona, desechables y de uso continuo

Contraindicaciones: Personas alérgicas a cualquiera de los ingredientes de **Systane Hidratación Gotas Oftálmicas Lubricantes** no deberán utilizar este producto.

Precauciones y Advertencias: - Es muy importante que siga los consejos del profesional sanitario y todas las instrucciones del etiquetado para una adecuada utilización del producto.

- Si nota molestias oculares persistentes, lagrimeo excesivo, cambios en la visión o enrojecimiento ocular, deje de utilizar **Systane Hidratación** y consulte al profesional sanitario ya que el problema podría empeorar.

-**Systane Hidratación Gotas Oftálmicas Lubricantes** no está indicado para su uso como limpiador o desinfectante de lentes de contacto. No aclare ni desinfecte sus lentes con **Systane Hidratación Gotas Oftálmicas Lubricantes**.

- Para evitar una posible contaminación, no tocar ninguna superficie con la punta del cuentagotas.
- Tapar el frasco después de su uso.
- Mantener el frasco bien cerrado cuando no lo utilice.
- Utilizar antes de la fecha de caducidad indicada en el producto.
- Precinto De Seguridad: No utilizar si el precinto de seguridad está deteriorado o no existe o si el tapón de seguridad está dañado. No utilizar si el envase está abierto o deteriorado.
- Puede utilizarse hasta 3 meses tras la apertura. Desechar la solución no utilizada transcurridos 3 meses desde la primera apertura del envase.
- Mantener fuera del alcance de los niños.

Dosificación y Grupo Etario: Agitar antes de usar. Instilar 1 o 2 gotas en cada ojo y parpadear. Puede ser usado según se necesite durante el día para el alivio de los síntomas del ojo seco. Instilar 1 o 2 gotas sobre los lentes de contacto y parpadear 2 o 3 veces si se presenta irritación leve, incomodidad o visión borrosa.

Vía de Administración: Tópica Oftálmica

Interacciones: Ninguna interacción clínica relevante ha sido descrita.

Efectos Adversos: Las siguientes reacciones adversas han sido evidenciadas durante ensayos clínicos con SYSTANE HA Multidosis Gotas Oftálmicas lubricantes y se clasifican según la siguiente convención en: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco frecuentes ($\geq 1 / 1.000$ a $<1/100$), rara vez ($\geq 1 / 10.000$ a $<1 / 1.000$) y muy raras ($<1 / 10.000$). Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Clasificación del sistema de Órganos	Reacción Adversa <i>Término Preferido MedDRA (v.18.1)</i>
Trastornos oculares	<i>Frecuente:</i> Irritación ocular
	<i>Poco frecuente:</i> dolor ocular, sensación anormal en el ojo, prurito ocular

Las siguientes reacciones adversas fueron identificadas a partir de la vigilancia post-comercialización. Las frecuencias no pueden ser estimadas con los datos disponibles.

Clasificación del sistema de Órganos	Reacción Adversa <i>Término Preferido MedDRA (v.18.1)</i>
Trastornos oculares	Hiperemia ocular

Condición de Venta: Venta Libre

Norma Farmacológica: 11.3.12.0.N10

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

3.1.6.4 INVEGA TRINZA™ SUSPENSIÓN DE LIBERACIÓN PROLONGADA DE 175 mg
INVEGA TRINZA™ SUSPENSIÓN DE LIBERACIÓN PROLONGADA DE 263 mg
INVEGA TRINZA™ SUSPENSIÓN DE LIBERACIÓN PROLONGADA DE 350 mg
INVEGA TRINZA™ SUSPENSIÓN DE LIBERACIÓN PROLONGADA DE 525 mg

Expediente : 20102552
 Radicado : 2015159628
 Fecha : 30/11/2015
 Interesado : Janssen Cilag S.A.
 Fabricante : Janssen Pharmaceutica N.V

Composición:

Cada jeringa prellenada contiene:

Palmitato de paliperidona 273 mg equivalente a paliperidona 175 mg
 Palmitato de paliperidona 410 mg equivalente a paliperidona 263 mg
 Palmitato de paliperidona 546 mg equivalente a paliperidona 350 mg
 Palmitato de paliperidona 819 mg equivalente a paliperidona 525 mg

Forma farmacéutica: Suspensión Inyectable de Liberación Prolongada

Indicaciones: Invega Trinza™, una inyección de 3 meses, está indicada para el tratamiento de la esquizofrenia en pacientes adultos que hayan sido tratados adecuadamente con el producto inyectable de 1 mes de palmitato de paliperidona durante al menos cuatro meses.

Contraindicaciones: Invega Trinza™ está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la paliperidona o a cualquier otro componente de la formulación. Dado que la paliperidona es un metabolito activo de la risperidona, Invega Trinza™ está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la risperidona

Precauciones y Advertencias:

Síndrome neuroléptico maligno:

Se ha comunicado la aparición de síndrome neuroléptico maligno (SNM), caracterizado por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autónoma, alteración de la conciencia y aumento de los niveles séricos de creatina fosfoquinasa, con la administración de fármacos antipsicóticos, incluida la paliperidona. Otros posibles signos clínicos incluyen la mioglobinuria (rabdomiólisis) y la insuficiencia renal aguda. Si el paciente desarrolla signos o síntomas que sugieran SMN, se deberán suspender todos los antipsicóticos, incluido Invega Trinza™. Debe tenerse en cuenta la naturaleza de acción prolongada de Invega Trinza™.

Discinesia tardía:

Los fármacos con propiedades antagonistas de los receptores dopaminérgicos han sido relacionados con la inducción de discinesia tardía, caracterizada por movimientos rítmicos involuntarios, sobre todo de la lengua y/o la cara. Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, debe considerarse la posibilidad de suspender todos los antipsicóticos, incluido Invega Trinza™. Debe tenerse en cuenta la naturaleza de acción prolongada de Invega Trinza™.

Intervalo QT:

Al igual que con otros antipsicóticos, se debe actuar con precaución al prescribir Invega Trinza™ a pacientes con antecedentes de arritmias cardíacas, con síndrome de QT largo congénito y al utilizar fármacos que prolongan el intervalo QT de forma concomitante.

Reacciones de hipersensibilidad:

En raras ocasiones, se han informado casos de reacciones anafilácticas en pacientes que con anterioridad han manifestado tolerancia a la risperidona o a la paliperidona oral durante la experiencia posterior a la comercialización con el producto inyectable de 1 mes de palmitato de paliperidona

Si ocurre una reacción de hipersensibilidad, suspenda el uso de Invega Trinza™, inicie medidas de apoyo generales, como sea clínicamente adecuado, y controle al paciente hasta que los signos y síntomas se resuelvan.

Hiper glucemia y diabetes mellitus:

Se han informado casos de hiper glucemia, de diabetes mellitus y de empeoramiento de una diabetes preexistente durante el tratamiento con antipsicóticos. Evaluar la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y las anomalías en la glucosa es complicado,

debido a la posibilidad de que los pacientes con esquizofrenia tengan un mayor riesgo intrínseco de sufrir diabetes mellitus y a la creciente incidencia de la diabetes mellitus en la población general. Dados estos factores de confusión, la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y los eventos adversos relacionados con la hiperglucemia aún no se comprende totalmente. Se debe controlar a todo paciente tratado con antipsicóticos atípicos, incluido Invega Trinza™, en busca de síntomas de hiperglucemia y diabetes mellitus.

Aumento de peso:

Se ha observado aumento de peso con el uso de fármacos antipsicóticos. Se recomienda el control clínico del peso corporal.

Hipotensión ortostática:

La paliperidona puede inducir una hipotensión ortostática en algunos pacientes por su efecto bloqueante alfa-adrenérgico. Invega Trinza™ debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares conocidas (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio o isquemia y anomalías de la conducción), enfermedad cerebrovascular o afecciones que predisponen al paciente a la hipotensión (por ejemplo, deshidratación, hipovolemia y tratamiento con antihipertensivos).

Convulsiones:

Al igual que con otros antipsicóticos, Invega Trinza™ debe administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones u otras afecciones que puedan disminuir potencialmente el umbral convulsivo.

Pacientes ancianos con demencia:

Invega Trinza™ no se ha estudiado en pacientes ancianos con demencia.

Mortalidad global:

En un meta-análisis de 17 ensayos clínicos controlados, la incidencia de mortalidad aumentó en pacientes ancianos con demencia tratados con otros antipsicóticos atípicos, incluida la risperidona, la aripiprazola, la olanzapina y la quetiapina, en comparación con el placebo. Entre los pacientes tratados con risperidona la mortalidad fue de 4% en comparación con un 3,1% en pacientes con placebo.

Eventos adversos cerebrovasculares:

En ensayos controlados con placebo, en pacientes ancianos con demencia tratados con antipsicóticos atípicos, como la risperidona, el aripiprazol y la olanzapina, se registró una incidencia mayor de eventos adversos cerebrovasculares (accidentes cerebrovasculares y accidentes isquémicos transitorios), incluida la muerte, que en el grupo tratado con placebo.

Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis:

Se han registrado episodios de leucopenia, neutropenia y agranulocitosis con agentes antipsicóticos, incluida la paliperidona. Los casos de agranulocitosis se han comunicado muy raramente (< 1/10.000 pacientes) durante la vigilancia posterior a la comercialización.

Se debe controlar a los pacientes con antecedentes de recuento leucocitario significativamente bajo, o de leucopenia/neutropenia inducida por fármacos, durante los primeros meses del tratamiento, y considerar la interrupción de Invega Trinza™ ante el primer signo de una reducción clínicamente significativa en el recuento leucocitario, en ausencia de otros factores causantes.

En pacientes con neutropenia clínicamente significativa se deben controlar cuidadosamente la fiebre y otros síntomas de infección, y tratarlos con prontitud, si se presentaran. Se debe suspender el uso de Invega Trinza™ en pacientes con neutropenia grave (recuento absoluto de neutrófilos < 1 x 10⁹/l) y controlar el recuento leucocitario hasta la recuperación.

Debe tenerse en cuenta la naturaleza de acción prolongada de Invega Trinza™.

Tromboembolismo venoso:

Se han comunicado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con el uso de fármacos antipsicóticos. Dado que los pacientes tratados con antipsicóticos a menudo presentan factores de riesgo de TEV adquiridos, se deben identificar todos los posibles factores de riesgo de TEV, antes y durante el tratamiento con Invega Trinza™, así como tomar medidas preventivas.

Enfermedad de Parkinson y demencia con cuerpos de Lewy:

El médico deberá sopesar los riesgos y los beneficios de prescribir antipsicóticos, incluido Invega Trinza™, a pacientes con enfermedad de Parkinson o demencia con cuerpos de Lewy (DCL), ya que ambos grupos presentan mayor riesgo de padecer síndrome neuroléptico maligno y mayor sensibilidad a los antipsicóticos. Las

manifestaciones de esta mayor sensibilidad incluyen desorientación, obnubilación e inestabilidad postural con caídas frecuentes, además de síntomas extrapiramidales.

Priapismo

Se ha comunicado que los fármacos con efecto bloqueante alfa-adrenérgico inducen el priapismo. Se han notificado casos de priapismo con paliperidona durante la vigilancia posterior a la comercialización.

Regulación de la temperatura corporal:

La interrupción de la capacidad corporal para reducir la temperatura central se ha atribuido a los agentes antipsicóticos. Se deben tomar las precauciones adecuadas cuando se prescriba Invega Trinza™ a pacientes que vayan a estar sometidos a condiciones que puedan contribuir a una elevación de la temperatura corporal central, como ejercicio extenuante, exposición a calor extremo y toma de medicación concomitante con acción anticolinérgica, o que estén sujetos a deshidratación.

Efecto antiemético:

Se ha observado un efecto antiemético en los estudios preclínicos con paliperidona. Este efecto, si se produce en seres humanos, puede enmascarar los signos y síntomas de sobredosis de algunos fármacos o de condiciones tales como la obstrucción intestinal, el síndrome de Reye y los tumores cerebrales.

Administración:

Se debe evitar inyectar inadvertidamente Invega Trinza™ en un vaso sanguíneo.

Síndrome del iris flácido intraoperatorio:

El síndrome del iris flácido intraoperatorio (IFIS) se ha observado durante la cirugía de cataratas en pacientes tratados con medicamentos de efecto antagonista sobre los adrenérgicos-alfa 1a, como Invega Trinza™.

El IFIS puede incrementar el riesgo de complicaciones oculares quirúrgicas y posquirúrgicas. Debe advertirse al cirujano oftalmólogo del consumo actual o pasado de medicamentos con efecto antagonista sobre los adrenérgicos-alfa 1a antes de la cirugía. No se ha establecido el beneficio potencial derivado de interrumpir la terapia de bloqueadores de alfa 1a y deberá compararse con el riesgo que implica la interrupción de la terapia antipsicótica.

Reacciones adversas: Espontáneas presentadas después de la comercialización: Muy raras: Agranulocitosis, trombocitopenia, Diabetes mellitus, cetoacidosis diabética,

hipoglucemia. Manía. Disgeusia. Fibrilación auricular. Trombosis venosa, embolismo pulmonar. Síndrome de apnea del sueño. Pancreatitis. Íleo. Alopecia. Retención urinaria. Síndrome de abstinencia neonatal a fármacos. Priapismo. Hipotermia, absceso en el lugar de inyección, celulitis en el lugar de inyección, hematoma en el lugar de inyección

Raros: Angioedema

No se conocen: Secreción inadecuada de la hormona antidiurética. Intoxicación con agua. Síndrome del iris flácido (intraoperatorio). Ictericia. Quiste en el lugar de la inyección, necrosis en el lugar de la inyección, úlcera en el lugar de la inyección

Interacciones: Se recomienda precaución al prescribir Invega Trinza™ junto con fármacos que prolonguen el intervalo QT.

Como el palmitato de paliperidona se hidroliza a paliperidona, deben tenerse en cuenta los resultados de los estudios con paliperidona oral al momento de evaluar las interacciones medicamentosas posibles.

Capacidad de Invega Trinza™ para afectar a otros fármacos:

No se prevé que la paliperidona cause interacciones farmacocinéticas de relevancia clínica con fármacos que se metabolizan mediante isoenzimas del citocromo P-450. En estudios *in vitro* realizados en microsomas hepáticos humanos se ha observado que la paliperidona no inhibe sustancialmente el metabolismo de los fármacos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450, incluidas CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 y CYP3A5. Por tanto, no se espera que la paliperidona inhiba el aclaramiento de fármacos metabolizados por estas vías metabólicas de forma clínicamente relevante. Tampoco se espera que la paliperidona tenga propiedades de inducción enzimática.

La paliperidona es un inhibidor débil de la glicoproteína P (P-gp) en concentraciones elevadas. No existen datos *in vivo* y se desconoce la relevancia clínica.

Dado que los principales efectos de la paliperidona se producen en el SNC, Invega Trinza™ se debe utilizar con precaución si se combina con otros fármacos que actúen sobre el SNC o con alcohol. La paliperidona puede antagonizar el efecto de la levodopa y de otros agonistas dopaminérgicos.

Dada su capacidad para inducir la hipotensión ortostática, se puede observar un efecto aditivo al administrar Invega Trinza™ con otros agentes terapéuticos que tengan la misma capacidad.

La administración concomitante de comprimidos orales de paliperidona de liberación prolongada en estado estacionario (12 mg una vez al día) con comprimidos de divalproex sódico de liberación prolongada (500 a 2.000 mg una vez al día) no afecta a la farmacocinética del valproato en estado estacionario.

Es poco probable que haya una interacción farmacocinética entre Invega Trinza™ y el litio.

Capacidad de otros fármacos para afectar a Invega Trinza™:

La paliperidona no es un sustrato de CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 ni CYP3A5. Esto sugiere que es poco probable que haya una interacción con inhibidores o inductores de estas isoenzimas. Mientras que los estudios *in vitro* indican que CYP2D6 y CYP3A4 podrían tener una participación mínima en el metabolismo de la paliperidona, no hay indicios, *in vitro* o *in vivo*, de que estas isoenzimas desempeñen un papel importante en el metabolismo de la paliperidona. En los estudios *in vitro* se ha observado que la paliperidona es un sustrato de la P-gp.

La CYP2D6 metaboliza a la paliperidona de forma limitada. En un estudio sobre las interacciones en sujetos sanos, en el que se administró paliperidona oral conjuntamente con paroxetina, un potente inhibidor de la CYP2D6, no se observaron efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de la paliperidona.

La administración concomitante de paliperidona oral de liberación prolongada una vez al día con 200 mg de carbamazepina dos veces al día produjo una reducción de aproximadamente un 37% en el estado de equilibrio medio de la $C_{máx}$ y del AUC de la paliperidona. Esta reducción se debe, en gran parte, a un aumento del 35% en el aclaramiento renal de la paliperidona, probablemente como resultado de la inducción de la P-gp renal por parte de la carbamazepina. Una reducción insignificante en la cantidad de fármaco excretado inalterado en orina sugiere que el efecto sobre el metabolismo de CYP o la biodisponibilidad de la paliperidona durante la administración concomitante con carbamazepina es poco relevante. Al iniciar el tratamiento con carbamazepina, se debe reevaluar la dosis de Invega Trinza™ y aumentarla si fuera necesario. Por el contrario, al interrumpir el tratamiento con carbamazepina, se debe reevaluar la dosis de Invega Trinza™ y disminuirla si fuera necesario. Debe tenerse en cuenta la naturaleza de acción prolongada de Invega Trinza™.

La paliperidona, un catión a pH fisiológico, se excreta principalmente inalterada por los riñones, aproximadamente la mitad por filtración y la otra mitad por secreción activa. La

administración concomitante de trimetoprima, un conocido inhibidor del transporte activo renal de fármacos catiónicos, no influye en la farmacocinética de la paliperidona.

La administración concomitante de una única dosis de un comprimido de 12 mg de paliperidona oral de liberación prolongada con comprimidos de divalproex sódico de liberación prolongada (dos comprimidos de 500 mg una vez al día) resultó en un incremento de aproximadamente un 50% en la $C_{máx}$ y el AUC de la paliperidona, probablemente como resultado de un aumento de la absorción oral. Dado que no se observan efectos significativos sobre el aclaramiento sistémico, no se espera una interacción clínicamente significativa entre los comprimidos de divalproex sódico de liberación prolongada y la inyección intramuscular de Invega Trinza™. Esta interacción con Invega Trinza™ no se ha estudiado.

La interacción farmacocinética entre Invega Trinza™ y el litio es poco probable.

Uso concomitante de Invega Trinza™ con risperidona o con paliperidona oral:

Como la paliperidona es el metabolito activo de la risperidona, se debe tener precaución cuando se administra Invega Trinza™ de manera concomitante con risperidona o paliperidona oral durante períodos de tiempo prolongados. Los datos de seguridad que evalúan el uso concomitante de Invega Trinza™ con otros antipsicóticos son limitados

Dosificación y Grupo Etario:

Invega Trinza™ debe utilizarse solo luego de que se haya establecido el producto inyectable de 1 mes de palmitato de paliperidona como un tratamiento adecuado durante al menos cuatro meses. Para establecer una dosis de mantenimiento consistente, se recomienda que las últimas dos dosis de la inyección de 1 mes tengan la misma concentración antes de iniciar la administración de Invega Trinza™.

Iniciar la administración de Invega Trinza™ en el momento en que se debe programar la siguiente dosis de 1 mes de palmitato de paliperidona con una dosis de Invega Trinza™ basada en la dosis anterior de la inyección de 1 mes como se muestra en la Tabla 1. Invega Trinza™ puede administrarse hasta 7 días antes o después del plazo mensual de la siguiente dosis programada de 1 mes de palmitato de paliperidona.

Tabla 1. Conversión de la última dosis del producto inyectable de 1 mes de palmitato de paliperidona a la dosis del producto inyectable de 3 meses de palmitato de paliperidona (Invega Trinza™) con 3,5 como multiplicador

Si la última dosis de la inyección de 1 mes de palmitato de paliperidona es:	Iniciar la administración de INVEGA TRINZA™ en la siguiente dosis:
50 mg	175 mg
75 mg	263 mg
100 mg	350 mg
150 mg	525 mg

Luego de la dosis inicial de Invega Trinza™, Invega Trinza™ debe administrarse cada 3 meses. De ser necesario, se puede ajustar la dosis cada 3 meses en incrementos dentro del rango de 175 mg a 525 mg según la eficacia y la tolerabilidad individual de los pacientes. Debido a la naturaleza de acción prolongada de Invega Trinza™, la respuesta de los pacientes a una dosis ajustada puede no ser evidente durante varios meses

Vía de Administración: Intramuscular

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 las nuevas concentraciones
- Inserto 2 de septiembre de 2015, versión 001 basado en el CCDS 30 de Julio de 2015
- Información para prescribir radicada bajo número 2015159628

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

Cada jeringa prellenada contiene:

Palmitato de paliperidona 273 mg equivalente a paliperidona 175 mg
Palmitato de paliperidona 410 mg equivalente a paliperidona 263 mg
Palmitato de paliperidona 546 mg equivalente a paliperidona 350 mg

Palmitato de paliperidona 819 mg equivalente a paliperidona 525 mg

Forma farmacéutica: Suspensión Inyectable de Liberación Prolongada

Indicaciones: Invega Trinza™, una inyección de 3 meses, está indicada para el tratamiento de la esquizofrenia en pacientes adultos que hayan sido tratados adecuadamente con el producto inyectable de 1 mes de palmitato de paliperidona durante al menos cuatro meses.

Contraindicaciones: Invega Trinza™ está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la paliperidona o a cualquier otro componente de la formulación. Dado que la paliperidona es un metabolito activo de la risperidona, Invega Trinza™ está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la risperidona

Precauciones y Advertencias:

Síndrome neuroléptico maligno:

Se ha comunicado la aparición de síndrome neuroléptico maligno (SNM), caracterizado por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autónoma, alteración de la conciencia y aumento de los niveles séricos de creatina fosfoquinasa, con la administración de fármacos antipsicóticos, incluida la paliperidona. Otros posibles signos clínicos incluyen la mioglobinuria (rabdomiólisis) y la insuficiencia renal aguda. Si el paciente desarrolla signos o síntomas que sugieran SMN, se deberán suspender todos los antipsicóticos, incluido Invega Trinza™. Debe tenerse en cuenta la naturaleza de acción prolongada de Invega Trinza™.

Discinesia tardía:

Los fármacos con propiedades antagonistas de los receptores dopaminérgicos han sido relacionados con la inducción de discinesia tardía, caracterizada por movimientos rítmicos involuntarios, sobre todo de la lengua y/o la cara. Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, debe considerarse la posibilidad de suspender todos los antipsicóticos, incluido Invega Trinza™. Debe tenerse en cuenta la naturaleza de acción prolongada de Invega Trinza™.

Intervalo QT:

Al igual que con otros antipsicóticos, se debe actuar con precaución al prescribir Invega Trinza™ a pacientes con antecedentes de arritmias cardíacas, con

síndrome de QT largo congénito y al utilizar fármacos que prolongan el intervalo QT de forma concomitante.

Reacciones de hipersensibilidad:

En raras ocasiones, se han informado casos de reacciones anafilácticas en pacientes que con anterioridad han manifestado tolerancia a la risperidona o a la paliperidona oral durante la experiencia posterior a la comercialización con el producto inyectable de 1 mes de palmitato de paliperidona

Si ocurre una reacción de hipersensibilidad, suspenda el uso de Invega Trinza™, inicie medidas de apoyo generales, como sea clínicamente adecuado, y controle al paciente hasta que los signos y síntomas se resuelvan.

Hiper glucemia y diabetes mellitus:

Se han informado casos de hiper glucemia, de diabetes mellitus y de empeoramiento de una diabetes preexistente durante el tratamiento con antipsicóticos. Evaluar la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y las anomalías en la glucosa es complicado, debido a la posibilidad de que los pacientes con esquizofrenia tengan un mayor riesgo intrínseco de sufrir diabetes mellitus y a la creciente incidencia de la diabetes mellitus en la población general. Dados estos factores de confusión, la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y los eventos adversos relacionados con la hiper glucemia aún no se comprende totalmente. Se debe controlar a todo paciente tratado con antipsicóticos atípicos, incluido Invega Trinza™, en busca de síntomas de hiper glucemia y diabetes mellitus.

Aumento de peso:

Se ha observado aumento de peso con el uso de fármacos antipsicóticos. Se recomienda el control clínico del peso corporal.

Hipotensión ortostática:

La paliperidona puede inducir una hipotensión ortostática en algunos pacientes por su efecto bloqueante alfa-adrenérgico. Invega Trinza™ debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares conocidas (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio o isquemia y anomalías de la conducción), enfermedad cerebrovascular o afecciones que predisponen al paciente a la hipotensión (por ejemplo, deshidratación, hipovolemia y tratamiento con antihipertensivos).

Convulsiones:

Al igual que con otros antipsicóticos, Invega Trinza™ debe administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones u otras afecciones que puedan disminuir potencialmente el umbral convulsivo.

Pacientes ancianos con demencia:

Invega Trinza™ no se ha estudiado en pacientes ancianos con demencia.

Mortalidad global:

En un meta-análisis de 17 ensayos clínicos controlados, la incidencia de mortalidad aumentó en pacientes ancianos con demencia tratados con otros antipsicóticos atípicos, incluida la risperidona, la aripiprazola, la olanzapina y la quetiapina, en comparación con el placebo. Entre los pacientes tratados con risperidona la mortalidad fue de 4% en comparación con un 3,1% en pacientes con placebo.

Eventos adversos cerebrovasculares:

En ensayos controlados con placebo, en pacientes ancianos con demencia tratados con antipsicóticos atípicos, como la risperidona, el aripiprazol y la olanzapina, se registró una incidencia mayor de eventos adversos cerebrovasculares (accidentes cerebrovasculares y accidentes isquémicos transitorios), incluida la muerte, que en el grupo tratado con placebo.

Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis:

Se han registrado episodios de leucopenia, neutropenia y agranulocitosis con agentes antipsicóticos, incluida la paliperidona. Los casos de agranulocitosis se han comunicado muy raramente (< 1/10.000 pacientes) durante la vigilancia posterior a la comercialización.

Se debe controlar a los pacientes con antecedentes de recuento leucocitario significativamente bajo, o de leucopenia/neutropenia inducida por fármacos, durante los primeros meses del tratamiento, y considerar la interrupción de Invega Trinza™ ante el primer signo de una reducción clínicamente significativa en el recuento leucocitario, en ausencia de otros factores causantes.

En pacientes con neutropenia clínicamente significativa se deben controlar cuidadosamente la fiebre y otros síntomas de infección, y tratarlos con prontitud, si se presentaran. Se debe suspender el uso de Invega Trinza™ en pacientes con neutropenia grave (recuento absoluto de neutrófilos $< 1 \times 10^9/l$) y controlar el recuento leucocitario hasta la recuperación.

Debe tenerse en cuenta la naturaleza de acción prolongada de Invega Trinza™.

Tromboembolismo venoso:

Se han comunicado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con el uso de fármacos antipsicóticos. Dado que los pacientes tratados con antipsicóticos a menudo presentan factores de riesgo de TEV adquiridos, se deben identificar todos los posibles factores de riesgo de TEV, antes y durante el tratamiento con Invega Trinza™, así como tomar medidas preventivas.

Enfermedad de Parkinson y demencia con cuerpos de Lewy:

El médico deberá sopesar los riesgos y los beneficios de prescribir antipsicóticos, incluido Invega Trinza™, a pacientes con enfermedad de Parkinson o demencia con cuerpos de Lewy (DCL), ya que ambos grupos presentan mayor riesgo de padecer síndrome neuroléptico maligno y mayor sensibilidad a los antipsicóticos. Las manifestaciones de esta mayor sensibilidad incluyen desorientación, obnubilación e inestabilidad postural con caídas frecuentes, además de síntomas extrapiramidales.

Priapismo

Se ha comunicado que los fármacos con efecto bloqueante alfa-adrenérgico inducen el priapismo. Se han notificado casos de priapismo con paliperidona durante la vigilancia posterior a la comercialización.

Regulación de la temperatura corporal:

La interrupción de la capacidad corporal para reducir la temperatura central se ha atribuido a los agentes antipsicóticos. Se deben tomar las precauciones adecuadas cuando se prescriba Invega Trinza™ a pacientes que vayan a estar sometidos a condiciones que puedan contribuir a una elevación de la temperatura corporal central, como ejercicio extenuante, exposición a calor extremo y toma de medicación concomitante con acción anticolinérgica, o que estén sujetos a deshidratación.

Efecto antiemético:

Se ha observado un efecto antiemético en los estudios preclínicos con paliperidona. Este efecto, si se produce en seres humanos, puede enmascarar los signos y síntomas de sobredosis de algunos fármacos o de condiciones tales como la obstrucción intestinal, el síndrome de Reye y los tumores cerebrales.

Administración:

Se debe evitar inyectar inadvertidamente Invega Trinza™ en un vaso sanguíneo.

Síndrome del iris flácido intraoperatorio:

El síndrome del iris flácido intraoperatorio (IFIS) se ha observado durante la cirugía de cataratas en pacientes tratados con medicamentos de efecto antagonista sobre los adrenérgicos-alfa 1a, como Invega Trinza™.

El IFIS puede incrementar el riesgo de complicaciones oculares quirúrgicas y posquirúrgicas. Debe advertirse al cirujano oftalmólogo del consumo actual o pasado de medicamentos con efecto antagonista sobre los adrenérgicos-alfa 1a antes de la cirugía. No se ha establecido el beneficio potencial derivado de interrumpir la terapia de bloqueadores de alfa 1a y deberá compararse con el riesgo que implica la interrupción de la terapia antipsicótica.

Reacciones adversas: Espontáneas presentadas después de la comercialización:
Muy raras: Agranulocitosis, trombocitopenia, Diabetes mellitus, cetoacidosis diabética, hipoglucemia. Manía. Disgeusia. Fibrilación auricular. Trombosis venosa, embolismo pulmonar. Síndrome de apnea del sueño. Pancreatitis. Íleo. Alopecia. Retención urinaria. Síndrome de abstinencia neonatal a fármacos. Priapismo. Hipotermia, absceso en el lugar de inyección, celulitis en el lugar de inyección, hematoma en el lugar de inyección

Raros: Angioedema

No se conocen: Secreción inadecuada de la hormona antidiurética. Intoxicación con agua. Síndrome del iris flácido (intraoperatorio). Ictericia. Quiste en el lugar de la inyección, necrosis en el lugar de la inyección, úlcera en el lugar de la inyección

Interacciones: Se recomienda precaución al prescribir Invega Trinza™ junto con fármacos que prolonguen el intervalo QT.

Como el palmitato de paliperidona se hidroliza a paliperidona, deben tenerse en cuenta los resultados de los estudios con paliperidona oral al momento de evaluar las interacciones medicamentosas posibles.

Capacidad de Invega Trinza™ para afectar a otros fármacos:

No se prevé que la paliperidona cause interacciones farmacocinéticas de relevancia clínica con fármacos que se metabolizan mediante isoenzimas del citocromo P-450. En estudios *in vitro* realizados en microsomas hepáticos humanos se ha observado que la paliperidona no inhibe sustancialmente el metabolismo de los fármacos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450, incluidas CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 y CYP3A5. Por tanto, no se espera que la paliperidona inhiba el aclaramiento de fármacos metabolizados por estas vías metabólicas de forma clínicamente relevante. Tampoco se espera que la paliperidona tenga propiedades de inducción enzimática.

La paliperidona es un inhibidor débil de la glicoproteína P (P-gp) en concentraciones elevadas. No existen datos *in vivo* y se desconoce la relevancia clínica.

Dado que los principales efectos de la paliperidona se producen en el SNC, Invega Trinza™ se debe utilizar con precaución si se combina con otros fármacos que actúen sobre el SNC o con alcohol. La paliperidona puede antagonizar el efecto de la levodopa y de otros agonistas dopaminérgicos.

Dada su capacidad para inducir la hipotensión ortostática, se puede observar un efecto aditivo al administrar Invega Trinza™ con otros agentes terapéuticos que tengan la misma capacidad.

La administración concomitante de comprimidos orales de paliperidona de liberación prolongada en estado estacionario (12 mg una vez al día) con comprimidos de divalproex sódico de liberación prolongada (500 a 2.000 mg una vez al día) no afecta a la farmacocinética del valproato en estado estacionario.

Es poco probable que haya una interacción farmacocinética entre Invega Trinza™ y el litio.

Capacidad de otros fármacos para afectar a Invega Trinza™:

La paliperidona no es un sustrato de CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 ni CYP3A5. Esto sugiere que es poco probable que haya una interacción con inhibidores o inductores de estas isoenzimas. Mientras que los estudios *in vitro* indican que CYP2D6 y CYP3A4 podrían tener una participación mínima en el

metabolismo de la paliperidona, no hay indicios, *in vitro* o *in vivo*, de que estas isoenzimas desempeñen un papel importante en el metabolismo de la paliperidona. En los estudios *in vitro* se ha observado que la paliperidona es un sustrato de la P-gp.

La CYP2D6 metaboliza a la paliperidona de forma limitada. En un estudio sobre las interacciones en sujetos sanos, en el que se administró paliperidona oral conjuntamente con paroxetina, un potente inhibidor de la CYP2D6, no se observaron efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de la paliperidona.

La administración concomitante de paliperidona oral de liberación prolongada una vez al día con 200 mg de carbamazepina dos veces al día produjo una reducción de aproximadamente un 37% en el estado de equilibrio medio de la $C_{máx}$ y del AUC de la paliperidona. Esta reducción se debe, en gran parte, a un aumento del 35% en el aclaramiento renal de la paliperidona, probablemente como resultado de la inducción de la P-gp renal por parte de la carbamazepina. Una reducción insignificante en la cantidad de fármaco excretado inalterado en orina sugiere que el efecto sobre el metabolismo de CYP o la biodisponibilidad de la paliperidona durante la administración concomitante con carbamazepina es poco relevante. Al iniciar el tratamiento con carbamazepina, se debe reevaluar la dosis de Invega Trinza™ y aumentarla si fuera necesario. Por el contrario, al interrumpir el tratamiento con carbamazepina, se debe reevaluar la dosis de Invega Trinza™ y disminuirla si fuera necesario. Debe tenerse en cuenta la naturaleza de acción prolongada de Invega Trinza™.

La paliperidona, un catión a pH fisiológico, se excreta principalmente inalterada por los riñones, aproximadamente la mitad por filtración y la otra mitad por secreción activa. La administración concomitante de trimetoprima, un conocido inhibidor del transporte activo renal de fármacos catiónicos, no influye en la farmacocinética de la paliperidona.

La administración concomitante de una única dosis de un comprimido de 12 mg de paliperidona oral de liberación prolongada con comprimidos de divalproex sódico de liberación prolongada (dos comprimidos de 500 mg una vez al día) resultó en un incremento de aproximadamente un 50% en la $C_{máx}$ y el AUC de la paliperidona, probablemente como resultado de un aumento de la absorción oral. Dado que no se observan efectos significativos sobre el aclaramiento sistémico, no se espera una interacción clínicamente significativa entre los comprimidos de divalproex sódico de liberación prolongada y la inyección intramuscular de Invega Trinza™. Esta interacción con Invega Trinza™ no se ha estudiado.

La interacción farmacocinética entre Invega Trinza™ y el litio es poco probable.

Uso concomitante de Invega Trinza™ con risperidona o con paliperidona oral:

Como la paliperidona es el metabolito activo de la risperidona, se debe tener precaución cuando se administra Invega Trinza™ de manera concomitante con risperidona o paliperidona oral durante períodos de tiempo prolongados. Los datos de seguridad que evalúan el uso concomitante de Invega Trinza™ con otros antipsicóticos son limitados

Dosificación y Grupo Etario:

Invega Trinza™ debe utilizarse solo luego de que se haya establecido el producto inyectable de 1 mes de palmitato de paliperidona como un tratamiento adecuado durante al menos cuatro meses. Para establecer una dosis de mantenimiento consistente, se recomienda que las últimas dos dosis de la inyección de 1 mes tengan la misma concentración antes de iniciar la administración de Invega Trinza™.

Iniciar la administración de Invega Trinza™ en el momento en que se debe programar la siguiente dosis de 1 mes de palmitato de paliperidona con una dosis de Invega Trinza™ basada en la dosis anterior de la inyección de 1 mes como se muestra en la Tabla 1. Invega Trinza™ puede administrarse hasta 7 días antes o después del plazo mensual de la siguiente dosis programada de 1 mes de palmitato de paliperidona.

Tabla 1. Conversión de la última dosis del producto inyectable de 1 mes de palmitato de paliperidona a la dosis del producto inyectable de 3 meses de palmitato de paliperidona (Invega Trinza™) con 3,5 como multiplicador

Si la última dosis de la inyección de 1 mes de palmitato de paliperidona es:	Iniciar la administración de INVEGA TRINZA™ en la siguiente dosis:
50 mg	175 mg
75 mg	263 mg
100 mg	350 mg
150 mg	525 mg

Luego de la dosis inicial de Invega Trinza™, Invega Trinza™ debe administrarse cada 3 meses. De ser necesario, se puede ajustar la dosis cada 3 meses en incrementos dentro del rango de 175 mg a 525 mg según la eficacia y la

tolerabilidad individual de los pacientes. Debido a la naturaleza de acción prolongada de Invega Trinza™, la respuesta de los pacientes a una dosis ajustada puede no ser evidente durante varios meses

Vía de Administración: Intramuscular

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 19.16.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto 2 de septiembre de 2015, versión 001 basado en el CCDS 30 de Julio de 2015 y la Información para prescribir radicada bajo número 2015159628, para los productos de la referencia.

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

3.1.6.5. TINILATO

Expediente : 20091255
 Radicado : 2015039505 / 2015168354
 Fecha : 15/12/2015
 Interesado : Procaps S.A.
 Fabricante : Procaps S.A.

Composición:

Cada Capsula Blanda de Gelatina contiene:

- Ibuprofeno.....400 mg.
- Cafeína.....130 mg.

Forma farmacéutica: Capsula blanda de gelatina

Indicaciones: Analgésico .Antipirético.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. Broncoespasmos, como ocurre con todos los antiinflamatorios no esteroideos, no debe administrarse en pacientes con afecciones cardiovasculares, angina de pecho con

historia de arritmias, úlcera péptica, sangrado gastroin-testinal reciente, insuficiencia renal y tratamiento de hipertensión; no administrar a menores de 12 años, ni en el último trimestre de Embarazo.

Precauciones y advertencias:

Lupus eritematoso sistémico (LES) o enfermedad mixta del tejido conectivo.
Antecedentes de padecimientos gastrointestinales o de enfermedad acidopéptica o enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn).

Hipertensión arterial y/o insuficiencia cardiaca.

Enfermedad renal (depuración de creatinina sérica mayor que 8 mg/dl, o depuración de creatinina menor de 15 ml/min).

Insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C).

Hipersensibilidad a antiinflamatorios o antirreumáticos.

Ibuprofeno puede provocar broncospasmo e inducir crisis de asma u otras reacciones de hipersensibilidad. Factores de riesgo son: asma bronquial, fiebre del heno, pólipos nasales o enfermedades respiratorias crónicas. Esto también aplica a pacientes con reacciones -alérgicas (erupción cutánea, prurito, urticaria) a otras sustancias.

Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia:

Embarazo: Ibuprofeno+Cafeína, como el resto de los productos que contienen cafeína, pertenece a la categoría C de acuerdo a la clasificación de medicamentos para su uso en el embarazo de la FDA. Esto es, que no se dispone de estudios en humanos, y que los estudios en animales muestran o carecen de evidencia de riesgo. Se deberá tener en cuenta que los efectos de inhibición de la síntesis de prostaglandinas en el embarazo no han sido establecidos.

Por lo tanto, la administración de Ibuprofeno+Cafeína durante los primeros 6 meses de embarazo queda bajo la responsabilidad del médico después de la cuidadosa evaluación riesgo-beneficio.

Ibuprofeno + Cafeína está contraindicado en el último trimestre del embarazo. Debido a su mecanismo de acción, ibuprofeno al igual que otros AINEs produce inhibición del trabajo de parto, cierre prematuro del conducto arterial, incremento de la tendencia

hemorrágica para la madre y el niño e incremento en la retención de líquidos por la madre.

Lactancia: El ibuprofeno pasa en pequeñas cantidades a la leche materna, pero sin embargo, a dosis terapéuticas el riesgo de afectar al lactante es poco probable. De igual manera, la cafeína y sus metabolitos se excretan por la leche materna en cantidades mínimas (la concentración en leche materna equivale a 1% de la dosis ingerida). En caso de indicar un tratamiento a largo plazo a dosis más altas y a criterio del médico, se recomienda considerar la interrupción de lactancia.

La seguridad de este producto durante el embarazo y la lactancia no ha sido establecida por lo que no se recomienda su uso en estos casos, únicamente cuando los beneficios superen claramente los riesgos potenciales.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015008587, emitido mediante Acta No. 12 de 2015, numeral 3.1.6.1, con el fin de allegar los estudios clínicos con la concentración de la cafeína (130mg por toma y 390mg al día), adicional llagean ficha técnica de un producto que en su composición contienen cafeína 65mg para administrar en dosis de 2 comprimidos cada 4 o 6 horas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia, teniendo en cuenta que el interesado no responde al requerimiento emitido en el Acta No. 12 de 2015, numeral 3.1.6.1., ya que se limita a presentar prospectos de otras asociaciones en los que la posología recomendada para cafeína es de 130 mg por dosis, pero no demuestra clínicamente que la asociación ibuprofeno 400 mg + cafeína 130 mg tenga ventajas sobre las asociaciones incluidas en Normas Farmacológicas.

**3.1.6.6. VIACORAM 3.5mg / 2.5mg
VIACORAM 7 mg / 5 mg
VIACORAM 14 mg / 10 mg**

Expediente : 20102632
Radicado : 2015160428
Fecha : 01/12/2015
Interesado : Mutter y Asociados S.A.S

Composición:

Cada comprimido contiene 2,378 mg de perindopril, equivalente a 3,5 mg de perindopril arginina y 3,4675 mg de besilato de amlodipino, equivalente a 2,5 mg de amlodipino.

Cada comprimido contiene 4,756 mg de perindopril, equivalente a 7 mg de perindopril arginina y 6,935 mg de besilato de amlodipino, equivalente a 5 mg amlodipino

Cada comprimido contiene 9,512 mg de perindopril, equivalente a 14 mg de perindopril arginina y 13,870 mg de besilato de amlodipino, equivalente a 10 mg de amlodipino

Forma farmacéutica: Comprimido.

Indicaciones: Indicado para el tratamiento de la hipertensión esencial de los adultos

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos, o a cualquier otro inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), a los derivados dihidropiridínicos o a cualquiera de los excipientes enumerados en la sección 6.1,
- Insuficiencia renal grave
- Antecedentes de angioedema, asociados con el tratamiento previo con un IECA,
- Angioedema hereditario o idiopático,
- Segundo y tercer trimestres de embarazo
- Hipotensión grave,
- Shock, incluyendo shock cardiogénico,
- Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (ej. estenosis aórtica de grado alto),
- Insuficiencia cardíaca hemodinámicamente inestable tras infarto agudo de miocardio,
- Uso concomitante con aliskireno por pacientes con diabetes mellitus o con insuficiencia renal (TGF < 60 ml/min.1,73 m2)

Precauciones y advertencias:

Precauciones de uso

Crisis hipertensivas:

No se han establecido ni la seguridad ni la eficacia del amlodipino en las crisis hipertensivas.

Uso en pacientes con insuficiencia cardíaca:

Los pacientes con insuficiencia cardíaca deben ser tratados con precaución.

Viacoram se administrará con cautela a los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, puesto que el amlodipino puede incrementar el riesgo de futuros episodios cardiovasculares y de mortalidad.

Hipotensión:

Los inhibidores de la ECA pueden producir una disminución de la tensión arterial. Raramente se ha observado una hipotensión sintomática en pacientes con hipertensión no complicada y es más probable que suceda en pacientes con hipovolemia debida, por ejemplo, al tratamiento diurético, la dieta sin sal, la diálisis, la diarrea o los vómitos, o bien con una hipertensión grave dependiente de renina. En pacientes con un riesgo elevado de hipotensión sintomática, se monitorizarán cuidadosamente la presión arterial, la función renal y el potasio sérico durante el tratamiento con Viacoram.

Se deben tener en cuenta consideraciones similares en los pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular en los que una caída pronunciada de la tensión arterial pueda producir un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Si se produce una hipotensión, el paciente se debe colocar en posición supina y, si fuera necesario, debe recibir una infusión intravenosa de una solución de 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9%). Una hipotensión transitoria no es una contraindicación para proseguir el tratamiento, que puede reanudarse generalmente sin dificultad, una vez que aumente la presión arterial tras restablecerse la volemia.

Estenosis de la válvula aórtica o mitral / cardiomiopatía hipertrófica:

Los IECA se administrarán con cautela a los pacientes con estenosis mitral y obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, por ejemplo la estenosis aórtica o la miocardiopatía hipertrófica.

Raza:

Los IECA causan un mayor porcentaje de angioedema en pacientes de raza negra en comparación con pacientes de raza no negra.

Los IECA pueden ser menos eficaces en la disminución de la presión arterial en la población de raza negra que en las poblaciones de raza no negra, posiblemente debido a una mayor prevalencia de niveles bajos de renina en la población hipertensa de raza negra.

Tos:

Se ha descrito tos con el uso de Viacoram. Ésta se caracteriza por una tos no productiva, persistente y que desaparece al suspender el tratamiento. La tos inducida por los IECA debe ser considerada como parte del diagnóstico diferencial de la tos.

Intervención quirúrgica/anestesia:

En pacientes sometidos a cirugía mayor o durante la anestesia con agentes que inducen hipotensión, perindopril pueden bloquear la formación de angiotensina II secundaria a la liberación compensadora de renina. Viacoram debe suspenderse un día antes de la intervención quirúrgica. Si tiene lugar una hipotensión y se atribuye a este mecanismo, se puede corregir mediante aumento de la volemia.

Hiperpotasemia:

Se han observado elevaciones del potasio sérico en algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido perindopril. Los factores de riesgo para desarrollar hiperpotasemia incluyen insuficiencia renal, empeoramiento de la función renal, edad (> 70 años), diabetes mellitus, acontecimientos concurrentes, en particular deshidratación, descompensación cardíaca aguda, acidosis metabólica y uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (ej. espironolactona, eplerenona, triamtereno, o amilorida, solos o combinados), suplementos de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio; o aquellos pacientes tratados con otros medicamentos asociados con aumentos del potasio sérico (ej. heparina, otros IECA, antagonistas de la angiotensina II, ácido acetilsalicílico en dosis \geq 3 g/día, inhibidores de COX-2 y AINE no selectivos, inmunosupresores, ciclosporina o tacrolimus, trimetoprima). El uso de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio, particularmente en pacientes con insuficiencia renal, puede conducir a un aumento significativo del potasio sérico. La hiperpotasemia puede causar arritmias graves, algunas veces mortales. Si se considera necesario el uso concomitante de Viacoram y de alguno de los fármacos antes mencionados, deberán utilizarse con precaución y con una monitorización frecuente del potasio sérico.

Pacientes diabéticos:

Los niveles de glucemia deben ser controlados cuidadosamente en aquellos pacientes diabéticos tratados con antidiabéticos orales o insulina, durante el primer mes de tratamiento con Viacoram.

Medicamentos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio:

Se desaconseja la combinación de Viacoram con medicamentos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio.

Excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, malabsorción de glucosa o galactosa o insuficiencia de lactasa de Lapp no deben tomar este medicamento.

Advertencias especiales

Hipersensibilidad / Angioedema:

Se ha descrito en raras ocasiones angioedema de la cara, extremidades, labios, membranas mucosas, lengua, glotis y/o laringe en pacientes tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, incluyendo perindopril. Esto puede producirse en cualquier momento del tratamiento. En estos casos, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con Viacoram y se debe establecer una monitorización adecuada hasta asegurar una completa resolución de los síntomas. En aquellos casos en los que la inflamación se limitaba a la cara y los labios, el cuadro clínico desapareció generalmente sin tratamiento, aunque los antihistamínicos fueron útiles para aliviar los síntomas.

El angioedema asociado a un edema laríngeo puede ser mortal. Cuando haya una afectación de la lengua, la glotis o la laringe que pueda provocar una obstrucción de las vías respiratorias, deberá administrarse inmediatamente un tratamiento de urgencia. Este puede incluir la administración de adrenalina y/o el mantenimiento de la permeabilidad de la vía respiratoria. El paciente debe estar bajo estrecha supervisión médica hasta la resolución completa y mantenida de los síntomas.

Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionado con la toma de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina pueden tener un mayor riesgo de angioedema mientras reciben un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

Se ha descrito raramente angioedema intestinal en pacientes tratados con IECAs. Estos pacientes presentaron dolor abdominal (con o sin náuseas o vómitos); en algunos casos no hubo angioedema facial previo y los niveles de esterasa C-1 eran normales. El angioedema se diagnosticó mediante diversos procedimientos incluyendo TAC abdominal, ultrasonidos o cirugía y los síntomas revirtieron tras interrumpir el tratamiento con el IECA. El angioedema intestinal deberá incluirse en el diagnóstico diferencial de los pacientes tratados con IECAs que presenten dolor abdominal.

Reacciones anafilácticas durante aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL):

Raramente, se han notificado reacciones anafilactoides con amenaza vital en pacientes tratados con IECAs durante la aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL) con sulfato de dextrano. Estas reacciones se evitaron mediante la suspensión temporal del tratamiento con el inhibidor de la ECA antes de cada aféresis.

Reacciones anafilácticas durante desensibilización:

Se han comunicado casos de pacientes que experimentaban reacciones anafilactoides mientras recibían inhibidores de la ECA durante tratamientos de desensibilización (ej.

veneno de himenópteros). En estos pacientes, estas reacciones se pueden evitar mediante la retirada temporal del inhibidor de la ECA, pero reaparecen tras una reexposición inadvertida.

Neutropenia /Agranulocitosis / Trombocitopenia /Anemia:

Se ha comunicado neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia, y anemia en pacientes tratados con IECAs. En pacientes con función renal normal y sin otras complicaciones, raramente se presenta neutropenia. Viacoram se debe utilizar con extrema precaución en pacientes con colagenosis vascular, terapia inmunosupresora, tratamiento con alopurinol o procainamida, o una combinación de estos factores de riesgo, especialmente si hay una alteración renal previa. Algunos de estos pacientes desarrollaron infecciones graves, de los cuales algunos pocos no respondieron a una terapia antibiótica intensiva. Si se utiliza Viacoram en este tipo de pacientes, se recomienda una monitorización periódica del recuento de glóbulos blancos y se deberá dar instrucciones a los pacientes para que comuniquen cualquier signo de infección (ej. dolor de garganta, fiebre).

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):

Se han descrito hipotensión, síncope, ictus, hiperpotasemia y cambios de la función renal (incluida la insuficiencia renal aguda) en personas susceptibles, sobre todo cuando se combinan medicamentos que modifican ese sistema. Por tanto, se desaconseja el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona mediante la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) con un antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA) o el aliskireno.

Está contraindicado el uso concomitante de Viacoram y aliskireno en pacientes con diabetes mellitus o con insuficiencia renal (TGF < 60 ml/min.1,73 m²) (ver secciones 4.3 y 4.5).

1. Embarazo:

No se debe iniciar ningún tratamiento con Viacoram durante el embarazo. Excepto que se considere esencial continuar el tratamiento con Viacoram, las pacientes que estén planificando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los IECA, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Uso en pacientes con insuficiencia renal:

Viacoram está contraindicado para los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min)

La dosis inicial recomendada de Viacoram en los pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina entre 30 ml/min y 60 ml/min) es de 3,5 mg/2,5 mg en días alternos. El seguimiento médico habitual de estos pacientes debe incluir el análisis del potasio y de la creatinina.

En algunos pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis arterial con un único riñón, que han sido tratados con inhibidores de la ECA, se ha observado aumento en la uricemia y la creatinina sérica, normalmente reversibles tras la discontinuación del tratamiento. Esto es especialmente probable en pacientes con insuficiencia renal. Si también está presente una hipertensión renovascular hay un aumento del riesgo de una hipotensión grave e insuficiencia renal. Algunos pacientes hipertensos sin aparente enfermedad renovascular preexistente han desarrollado aumentos en la uricemia y en la creatinina sérica, normalmente leves y transitorias especialmente cuando perindopril se ha administrado concomitantemente con un diurético. Esto es más probable que suceda en pacientes con insuficiencia renal preexistente.

El amlodipino puede ser administrado a pacientes con insuficiencia renal en las dosis habituales. Los cambios en la concentración plasmática de amlodipino no se correlacionan con el grado de insuficiencia renal. El amlodipino no es una sustancia dializable.

Uso en pacientes con alteraciones de la función hepática:

Rara vez los IECA se han asociado con un síndrome que se inicia con una ictericia colestásica y evoluciona a una necrosis hepática fulminante y (en ocasiones) muerte. No se comprende el mecanismo de este síndrome. Aquellos pacientes que estén tomando Viacoram y que desarrollen ictericia o un aumento notable de las enzimas hepáticas deben suspender Viacoram y ser sometidos a un seguimiento médico apropiado

La semivida del amlodipino se prolonga y los valores AUC se más elecados en los pacientes con alteraciones de la función hepática.

Uso en ancianos:

Todo incremento de la dosis de un anciano requerirá un examen cuidadoso.

La función renal se vigilará antes de aumentar la dosis. Por consiguiente, el seguimiento médico debe incluir un análisis del potasio y de la creatinina.

Reacciones adversas: Resumen del perfil de seguridad:

El perfil de seguridad de Viacoram fue evaluado en un estudio controlado de 6 meses que incluyó 1771 pacientes, 887 de los cuales recibieron Viacoram; en un estudio controlado de 6 semanas que incluyó 837 pacientes, de los cuales 279 recibieron Viacoram, y en un estudio controlado con placebo de 8 semanas que incluyó 1581 pacientes, 249 de los cuales recibieron Viacoram.

En estos estudios clínicos no se observaron reacciones adversas nuevas y significativas con la combinación, en comparación con los efectos conocidos de los componentes por separado.

Las reacciones adversas siguientes fueron las que se notificaron con más frecuencia durante los estudios clínicos: mareos, tos y edema.

Las reacciones adversas previamente notificadas durante los estudios clínicos y/o la experiencia posterior a la comercialización con cualquiera de los componentes de Viacoram (perindopril y amlodipino) se han enumerado en la tabla siguiente, ya que pueden ocurrir con la combinación en dosis fijas.

Interacciones: Medicamentos inductores de hiperpotasemia:

Algunos medicamentos o grupos terapéuticos aumentan la frecuencia de hiperpotasemia: aliskireno, sales de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, IECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II, AINE, heparinas, inmunosupresores, ciclosporina o tacrolimus, trimetoprima. La combinación de Viacoram con estos medicamentos aumenta el riesgo de hiperpotasemia.

Uso concomitante contraindicado:

Aliskireno:

Entre los pacientes diabéticos o con insuficiencia renal, riesgo de hiperpotasemia, deterioro de la función renal y aumento de la morbilidad cardiovascular.

Uso concomitante desaconsejado:

Aliskireno:

En pacientes no diabéticos ni con insuficiencia renal, riesgo de hiperpotasemia, deterioro de la función renal y aumento de la morbilidad cardiovascular.

Tratamiento concomitante con IECA y antagonistas de los receptores de angiotensina:

Se ha descrito en la literatura que el tratamiento concomitante con IECA y un antagonista de los receptores de angiotensina en pacientes con enfermedad

aterosclerótica, insuficiencia cardíaca o diabetes con daño orgánico conocido conlleva una mayor frecuencia de hipotensión, síncope, hiperpotasemia y deterioro de la función renal (incluida la insuficiencia renal aguda), si se compara con la administración de un único preparado con acción sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona. El bloqueo dual (p. ej., mediante combinación de un IECA con un antagonista de los receptores de angiotensina II) debe limitarse a casos definidos individualmente con una vigilancia cuidadosa de la función renal, los niveles de potasio y la presión arterial.

Estramustina:

Riesgo de incremento de los efectos adversos, como edema angioneurótico (angioedema).

2. Diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., triamtereno, amilorida), potasio (sales): Hiperpotasemia (potencialmente mortal), sobre todo asociada a una insuficiencia renal (efectos hiperpotasémicos aditivos). Los IECA no deben asociarse a sustancias hiperpotasémicas, salvo en la hipopotasemia.

Se desaconseja la combinación de Viacoram con los medicamentos citados más arriba. Si el uso concomitante estuviera, no obstante, indicado, se administrarán los medicamentos con cautela y se monitorizará el potasio sérico con frecuencia. Sobre el uso de la espironolactona en la insuficiencia cardíaca.

Litio:

Durante la administración concomitante con los IECA se han notificado aumentos reversibles en las concentraciones séricas de litio y toxicidad. No se recomienda el uso asociado de litio con Viacoram. Si la asociación resulta necesaria, se recomienda un seguimiento cuidadoso de los niveles séricos de litio.

Dantroleno (infusión):

En animales, se han observado fibrilación ventricular mortal y colapso cardiovascular asociados a la hiperpotasemia tras la administración de verapamilo y dantroleno por vía intravenosa. Dado el riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la coadministración de Viacoram, que contiene amlodipino, un antagonista del calcio, a los pacientes sensibles a la hipertermia maligna y como tratamiento de la hipertermia maligna.

Uso concomitante con cuidado especial:

Antidiabéticos (insulina, antidiabéticos orales):

Según indican los estudios epidemiológicos, la administración concomitante de IECA y antidiabéticos (insulinas, antidiabéticos orales) puede prolongar el efecto hipoglucemiante con el riesgo de hipoglucemia. Este fenómeno parece acentuarse en

las primeras semanas del tratamiento combinado y en los pacientes con insuficiencia renal.

Baclofeno:

Potenciación del efecto antihipertensivo. Si es necesario debe realizarse una monitorización de la presión arterial y de la función renal, y adaptación de la dosis del antihipertensivo.

Diuréticos no ahorradores de potasio:

Los pacientes tratados con diuréticos y, en particular, aquellos con disminución de volumen y/o sales, pueden experimentar un descenso exagerado de la presión arterial después de comenzar el tratamiento con un IECA. La posibilidad de efectos hipotensores puede ser reducida retirando el diurético, incrementando el volumen o la ingesta de sal antes de empezar con Viacoram.

En la hipertensión arterial, cuando el tratamiento diurético previo ha causado una disminución salina o de la volemia, se suspenderá el diurético antes de empezar con Viacoram; luego, se puede reintroducir un diurético no ahorrador de potasio.

Durante las primeras semanas de tratamiento con Viacoram se monitorizará la función renal (niveles de creatinina).

Diuréticos ahorradores de potasio (eplerenona, espironolactona):

Con dosis de eplerenona o espironolactona comprendidas entre 12,5 mg y 50 mg al día y con dosis bajas de IECA:

En el tratamiento de la insuficiencia cardíaca de clase II-IV (NYHA), con una fracción de eyección <40%, y si se ha administrado tratamiento previo con IECA y diuréticos de ASA, riesgo de hiperpotasemia, potencialmente mortal, sobre todo si no se respetan las recomendaciones para la prescripción de esta combinación.

Antes de iniciar el tratamiento combinado, verificar la ausencia de hiperpotasemia e insuficiencia renal.

Se aconseja una monitorización estrecha de la potasemia y de la creatinemia durante el primer mes de tratamiento (frecuencia semanal de los análisis); luego, se continuará con análisis mensuales.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) incluyendo ácido acetilsalicílico □ 3 g/día:

Cuando se administran simultáneamente IECAS con antiinflamatorios no esteroideos (es decir, ácido acetilsalicílico con pauta posológica antiinflamatoria, inhibidores de la COX-2 y AINEs no selectivos), puede producirse una atenuación del efecto antihipertensivo. El uso concomitante de Viacoram y AINEs puede aumentar el riesgo de empeoramiento de la función renal, incluyendo un posible fallo renal, y un aumento del potasio sérico, especialmente en pacientes con una función renal deficiente preexistente. La asociación se debe administrar con precaución, especialmente en

ancianos. Los pacientes deben ser hidratados adecuadamente y debe considerarse un seguimiento de la función renal al inicio del tratamiento concomitante y después de forma periódica.

Agentes inductores del CYP3A4:

No se dispone de datos sobre el efecto de los inductores del citocromo CYP3A4 sobre amlodipino. El uso concomitante de inductores del citocromo CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, Hypericum perforatum (Hierba de San Juan)) puede producir una reducción en la concentración plasmática de amlodipino. Se debe tener precaución cuando Viacoram se utiliza con inductores del citocromo CYP3A4.

Agentes inhibidores del CYP3A4:

El uso concomitante de amlodipino con inhibidores fuertes o moderados del citocromo CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como la eritromicina o la claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede dar lugar a un aumento significativo en la exposición a amlodipino. La traducción clínica de estas variaciones de la pK puede ser más pronunciada en los ancianos. Así, puede requerirse una monitorización clínica y un ajuste de dosis.

Simvastatina:

La coadministración de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina incrementó en un 77% la exposición a la simvastatina, en comparación con la simvastatina sola. Los pacientes tratados con 14 mg/10 mg de Viacoram deben limitar la dosis de simvastatina a 20 mg al día.

Uso concomitante con cierto cuidado:

Agentes antihipertensivos (como los betabloqueantes) y vasodilatadores:

El uso concomitante de estos agentes puede aumentar los efectos hipotensores de Viacoram. El uso concomitante con nitroglicerina y otros nitratos u otros vasodilatadores, puede producir una mayor reducción de la presión arterial y por tanto debe valorarse con precaución.

Gliptinas (linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina):

Aumento del riesgo de angioedema por el descenso de la actividad de la dipeptidilpeptidasa IV (DPP-IV) inducido por la gliptina en los pacientes cotratados con un IECA.

Antidepresivos tricíclicos /antipsicóticos/anestésicos:

El uso concomitante de algunos anestésicos, antidepresivos tricíclicos y antipsicóticos con Viacoram puede reducir aún más la presión arterial.

Simpaticomiméticos:

Los simpaticomiméticos pueden reducir los efectos antihipertensivos de Viacoram.

Corticoides, tetracosactida:

Reducción del efecto antihipertensivo (retención hidrosalina por los corticoides).

Alfabloqueantes (prazosina, alfuzosina, doxazosina, tamsulosina, terazosina):

Aumento del efecto antihipertensivo y del riesgo de hipotensión ortostática.

Amifostina:

Puede potenciar el efecto antihipertensivo de amlodipino.

Oro:

Raramente se han comunicado reacciones nitritoides (los síntomas incluyen enrojecimiento facial, náuseas, vómitos e hipotensión) en pacientes tratados con oro por vía inyectable (aurotiomalato de sodio) y con tratamiento concomitante con inhibidores de la ECA incluyendo perindopril.

Pomelo:

No se aconseja la administración de Viacoram con pomelo o zumo de pomelo, ya que la biodisponibilidad del amlodipino aumenta en algunos pacientes y, en consecuencia, también los efectos hipotensores.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Debido a los efectos de los componentes individuales de esta asociación sobre el embarazo y la lactancia:

Viacoram no está recomendado durante el primer trimestre de embarazo. Viacoram está contraindicado durante el segundo y tercer trimestres de embarazo.

Viacoram no está recomendado durante la lactancia. Por tanto se debe tomar una decisión entre abandonar la lactancia o interrumpir el tratamiento con Viacoram teniendo en cuenta la importancia de este tratamiento para la madre.

Embarazo:

Relacionadas con perindopril:

No se recomienda el uso de los IECA durante el primer trimestre del embarazo. El uso de los IECA está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. A menos que se considere esencial continuar el tratamiento con IECA, las pacientes que estén

planificando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con IECA y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a IECA durante el segundo y el tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia).

Si se produce una exposición a IECA a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo.

Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con IECA deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión.

Relacionado con amlodipino:

No se ha establecido la seguridad de amlodipino durante el embarazo en la especie humana.

En estudios con animales se observó toxicidad reproductiva a dosis altas. El uso durante el embarazo está únicamente recomendado si no hay otra alternativa segura y cuando la enfermedad en si misma implica un mayor riesgo para la madre y el feto.

Lactancia:

Relacionado con perindopril:

No se recomienda el uso de perindopril durante la lactancia ya que no se dispone de información en relación a su uso durante la misma y son preferibles los tratamientos alternativos que tengan un mejor perfil de seguridad establecido para su uso durante la lactancia, especialmente si el niño es recién nacido o prematuro.

Relacionado con amlodipino:

Se desconoce si el amlodipino es eliminado en la leche materna. Se debe decidir si continuar/interrumpir la lactancia o el tratamiento con amlodipino teniendo en cuenta el posible beneficio de la lactancia para el bebé y el posible beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad:

Relacionadas con perindopril:

No se ha apreciado ningún efecto sobre la función reproductora o la fertilidad.

Relacionadas con amlodipino:

Se han notificado casos de cambios bioquímicos reversibles en la cabeza de los espermatozoides en algunos pacientes tratados con bloqueantes de los canales de calcio. Los datos clínicos son insuficientes con respecto al posible efecto de amlodipino

sobre la fertilidad. En un estudio en ratas se encontraron efectos adversos en la fertilidad de los machos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario: La dosis inicial recomendada de Viacoram es de 3,5 mg/2,5 mg una vez al día.

Esta dosis se puede incrementar, a las cuatro semanas de tratamiento, hasta 7 mg/5 mg, una vez al día, si no se controla suficientemente la presión arterial del paciente adulto.

Se puede plantear, cuando proceda, el ajuste hasta 14 mg/10 mg, una vez al día, si el paciente adulto no se controla suficientemente a las cuatro semanas de tratamiento con 7 mg/5 mg.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración.
- Inserto allegado mediante radicado No. 2015160428.

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

Composición:

Cada comprimido contiene 2,378 mg de perindopril, equivalente a 3,5 mg de perindopril arginina y 3,4675 mg de besilato de amlodipino, equivalente a 2,5 mg de amlodipino.

Cada comprimido contiene 4,756 mg de perindopril, equivalente a 7 mg de perindopril arginina y 6,935 mg de besilato de amlodipino, equivalente a 5 mg de amlodipino

Cada comprimido contiene 9,512 mg de perindopril, equivalente a 14 mg de perindopril arginina y 13,870 mg de besilato de amlodipino, equivalente a 10 mg de amlodipino

Forma farmacéutica: Comprimido.

Indicaciones: Indicado para el tratamiento de la hipertensión esencial de los adultos en pacientes previamente controlados con los principios activos en las concentraciones equivalentes por separado.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos, o a cualquier otro inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), a los derivados dihidropiridínicos o a cualquiera de los excipientes enumerados en la sección 6.1,
- Insuficiencia renal grave
- Antecedentes de angioedema, asociados con el tratamiento previo con un IECA,
- Angioedema hereditario o idiopático,
- Segundo y tercer trimestres de embarazo
- Hipotensión grave,
- Shock, incluyendo shock cardiogénico,
- Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (ej. estenosis aórtica de grado alto),
- Insuficiencia cardíaca hemodinámicamente inestable tras infarto agudo de miocardio,
- Uso concomitante con aliskireno por pacientes con diabetes mellitus o con insuficiencia renal (TGF < 60 ml/min.1,73 m2)

Precauciones y advertencias:

Precauciones de uso

Crisis hipertensivas:

No se han establecido ni la seguridad ni la eficacia del amlodipino en las crisis hipertensivas.

Uso en pacientes con insuficiencia cardíaca:

Los pacientes con insuficiencia cardíaca deben ser tratados con precaución.

Viacoram se administrará con cautela a los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, puesto que el amlodipino puede incrementar el riesgo de futuros episodios cardiovasculares y de mortalidad.

Hipotensión:

Los inhibidores de la ECA pueden producir una disminución de la tensión arterial. Raramente se ha observado una hipotensión sintomática en pacientes con hipertensión no complicada y es más probable que suceda en pacientes con hipovolemia debida, por ejemplo, al tratamiento diurético, la dieta sin sal, la diálisis, la diarrea o los vómitos, o bien con una hipertensión grave dependiente de renina. En pacientes con un riesgo elevado de hipotensión sintomática, se monitorizarán cuidadosamente la presión arterial, la función renal y el potasio sérico durante el tratamiento con Viacoram.

Se deben tener en cuenta consideraciones similares en los pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular en los que una caída pronunciada de la tensión arterial pueda producir un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Si se produce una hipotensión, el paciente se debe colocar en posición supina y, si fuera necesario, debe recibir una infusión intravenosa de una solución de 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9%). Una hipotensión transitoria no es una contraindicación para proseguir el tratamiento, que puede reanudarse generalmente sin dificultad, una vez que aumente la presión arterial tras restablecerse la volemia.

Estenosis de la válvula aórtica o mitral / cardiomiopatía hipertrófica:

Los IECA se administrarán con cautela a los pacientes con estenosis mitral y obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, por ejemplo la estenosis aórtica o la miocardiopatía hipertrófica.

Raza:

Los IECA causan un mayor porcentaje de angioedema en pacientes de raza negra en comparación con pacientes de raza no negra.

Los IECA pueden ser menos eficaces en la disminución de la presión arterial en la población de raza negra que en las poblaciones de raza no negra, posiblemente debido a una mayor prevalencia de niveles bajos de renina en la población hipertensa de raza negra.

Tos:

Se ha descrito tos con el uso de Viacoram. Ésta se caracteriza por una tos no productiva, persistente y que desaparece al suspender el tratamiento. La tos inducida por los IECA debe ser considerada como parte del diagnóstico diferencial de la tos.

Intervención quirúrgica/anestesia:

En pacientes sometidos a cirugía mayor o durante la anestesia con agentes que inducen hipotensión, perindopril pueden bloquear la formación de angiotensina II secundaria a la liberación compensadora de renina. Viacoram debe suspenderse un día antes de la intervención quirúrgica. Si tiene lugar una hipotensión y se atribuye a este mecanismo, se puede corregir mediante aumento de la volemia.

Hiperpotasemia:

Se han observado elevaciones del potasio sérico en algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido perindopril. Los factores de riesgo para desarrollar hiperpotasemia incluyen insuficiencia renal, empeoramiento de la función renal, edad (> 70 años), diabetes mellitus, acontecimientos concurrentes, en particular deshidratación, descompensación cardiaca aguda, acidosis metabólica y uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (ej. espironolactona, eplerenona, triamtereno, o amilorida, solos o combinados), suplementos de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio; o aquellos pacientes tratados con otros medicamentos asociados con aumentos del potasio sérico (ej. heparina, otros IECA, antagonistas de la angiotensina II, ácido acetilsalicílico en dosis \leq 3 g/día, inhibidores de COX-2 y AINE no selectivos, inmunosupresores, ciclosporina o tacrolimus, trimetoprima). El uso de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio, particularmente en pacientes con insuficiencia renal, puede conducir a un aumento significativo del potasio sérico. La hiperpotasemia puede causar arritmias graves, algunas veces mortales. Si se considera necesario el uso concomitante de Viacoram y de alguno de los fármacos antes mencionados, deberán utilizarse con precaución y con una monitorización frecuente del potasio sérico.

Pacientes diabéticos:

Los niveles de glucemia deben ser controlados cuidadosamente en aquellos pacientes diabéticos tratados con antidiabéticos orales o insulina, durante el primer mes de tratamiento con Viacoram.

Medicamentos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio:

Se desaconseja la combinación de Viacoram con medicamentos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio.

Excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, malabsorción de glucosa o galactosa o insuficiencia de lactasa de Lapp no deben tomar este medicamento.

Advertencias especiales

Hipersensibilidad / Angioedema:

Se ha descrito en raras ocasiones angioedema de la cara, extremidades, labios, membranas mucosas, lengua, glotis y/o laringe en pacientes tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, incluyendo perindopril. Esto puede producirse en cualquier momento del tratamiento. En estos casos, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con Viacoram y se debe establecer una monitorización adecuada hasta asegurar una completa resolución de los síntomas. En aquellos casos en los que la inflamación se limitaba a la cara y los labios, el cuadro clínico desapareció generalmente sin tratamiento, aunque los antihistamínicos fueron útiles para aliviar los síntomas.

El angioedema asociado a un edema laríngeo puede ser mortal. Cuando haya una afectación de la lengua, la glotis o la laringe que pueda provocar una obstrucción de las vías respiratorias, deberá administrarse inmediatamente un tratamiento de urgencia. Este puede incluir la administración de adrenalina y/o el mantenimiento de la permeabilidad de la vía respiratoria. El paciente debe estar bajo estrecha supervisión médica hasta la resolución completa y mantenida de los síntomas.

Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionado con la toma de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina pueden tener un mayor riesgo de angioedema mientras reciben un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

Se ha descrito raramente angioedema intestinal en pacientes tratados con IECAs. Estos pacientes presentaron dolor abdominal (con o sin náuseas o vómitos); en algunos casos no hubo angioedema facial previo y los niveles de esterasa C-1 eran normales. El angioedema se diagnosticó mediante diversos procedimientos incluyendo TAC abdominal, ultrasonidos o cirugía y los síntomas revirtieron tras interrumpir el tratamiento con el IECA. El angioedema intestinal deberá incluirse en el diagnóstico diferencial de los pacientes tratados con IECAs que presenten dolor abdominal.

Reacciones anafilácticas durante aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL):

Raramente, se han notificado reacciones anafilactoides con amenaza vital en pacientes tratados con IECAs durante la aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL) con sulfato de dextrano. Estas reacciones se evitaron mediante la

suspensión temporal del tratamiento con el inhibidor de la ECA antes de cada aféresis.

Reacciones anafilácticas durante desensibilización:

Se han comunicado casos de pacientes que experimentaban reacciones anafilactoides mientras recibían inhibidores de la ECA durante tratamientos de desensibilización (ej. veneno de himenópteros). En estos pacientes, estas reacciones se pueden evitar mediante la retirada temporal del inhibidor de la ECA, pero reaparecen tras una reexposición inadvertida.

Neutropenia /Agranulocitosis / Trombocitopenia /Anemia:

Se ha comunicado neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia, y anemia en pacientes tratados con IECAs. En pacientes con función renal normal y sin otras complicaciones, raramente se presenta neutropenia. Viacoram se debe utilizar con extrema precaución en pacientes con colagenosis vascular, terapia inmunosupresora, tratamiento con alopurinol o procainamida, o una combinación de estos factores de riesgo, especialmente si hay una alteración renal previa. Algunos de estos pacientes desarrollaron infecciones graves, de los cuales algunos pocos no respondieron a una terapia antibiótica intensiva. Si se utiliza Viacoram en este tipo de pacientes, se recomienda una monitorización periódica del recuento de glóbulos blancos y se deberá dar instrucciones a los pacientes para que comuniquen cualquier signo de infección (ej. dolor de garganta, fiebre).

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):

Se han descrito hipotensión, síncope, ictus, hiperpotasemia y cambios de la función renal (incluida la insuficiencia renal aguda) en personas susceptibles, sobre todo cuando se combinan medicamentos que modifican ese sistema. Por tanto, se desaconseja el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona mediante la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) con un antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA) o el aliskireno.

Está contraindicado el uso concomitante de Viacoram y aliskireno en pacientes con diabetes mellitus o con insuficiencia renal (TGF < 60 ml/min.1,73 m2) (ver secciones 4.3 y 4.5).

1. Embarazo:

No se debe iniciar ningún tratamiento con Viacoram durante el embarazo. Excepto que se considere esencial continuar el tratamiento con Viacoram, las pacientes que estén planificando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su

uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los IECA, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Uso en pacientes con insuficiencia renal:

Viacoram está contraindicado para los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min)

La dosis inicial recomendada de Viacorám en los pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina entre 30 ml/min y 60 ml/min) es de 3,5 mg/2,5 mg en días alternos. El seguimiento médico habitual de estos pacientes debe incluir el análisis del potasio y de la creatinina.

En algunos pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis arterial con un único riñón, que han sido tratados con inhibidores de la ECA, se ha observado aumento en la uricemia y la creatinina sérica, normalmente reversibles tras la discontinuación del tratamiento. Esto es especialmente probable en pacientes con insuficiencia renal. Si también está presente una hipertensión renovascular hay un aumento del riesgo de una hipotensión grave e insuficiencia renal. Algunos pacientes hipertensos sin aparente enfermedad renovascular preexistente han desarrollado aumentos en la uricemia y en la creatinina sérica, normalmente leves y transitorias especialmente cuando perindopril se ha administrado concomitantemente con un diurético. Esto es más probable que suceda en pacientes con insuficiencia renal preexistente.

El amlodipino puede ser administrado a pacientes con insuficiencia renal en las dosis habituales. Los cambios en la concentración plasmática de amlodipino no se correlacionan con el grado de insuficiencia renal. El amlodipino no es una sustancia dializable.

Uso en pacientes con alteraciones de la función hepática:

Rara vez los IECA se han asociado con un síndrome que se inicia con una ictericia colestásica y evoluciona a una necrosis hepática fulminante y (en ocasiones) muerte. No se comprende el mecanismo de este síndrome. Aquellos pacientes que estén tomando Viacorám y que desarrollen ictericia o un aumento notable de las enzimas hepáticas deben suspender Viacorám y ser sometidos a un seguimiento médico apropiado

La semivida del amlodipino se prolonga y los valores AUC se más elecados en los pacientes con alteraciones de la función hepática.

Uso en ancianos:

Todo incremento de la dosis de un anciano requerirá un examen cuidadoso.

La función renal se vigilará antes de aumentar la dosis. Por consiguiente, el seguimiento médico debe incluir un análisis del potasio y de la creatinina.

Reacciones adversas: Resumen del perfil de seguridad:

El perfil de seguridad de Viacoram fue evaluado en un estudio controlado de 6 meses que incluyó 1771 pacientes, 887 de los cuales recibieron Viacoram; en un estudio controlado de 6 semanas que incluyó 837 pacientes, de los cuales 279 recibieron Viacoram, y en un estudio controlado con placebo de 8 semanas que incluyó 1581 pacientes, 249 de los cuales recibieron Viacoram.

En estos estudios clínicos no se observaron reacciones adversas nuevas y significativas con la combinación, en comparación con los efectos conocidos de los componentes por separado.

Las reacciones adversas siguientes fueron las que se notificaron con más frecuencia durante los estudios clínicos: mareos, tos y edema.

Las reacciones adversas previamente notificadas durante los estudios clínicos y/o la experiencia posterior a la comercialización con cualquiera de los componentes de Viacoram (perindopril y amlodipino) se han enumerado en la tabla siguiente, ya que pueden ocurrir con la combinación en dosis fijas.

Interacciones: Medicamentos inductores de hiperpotasemia:

Algunos medicamentos o grupos terapéuticos aumentan la frecuencia de hiperpotasemia: aliskireno, sales de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, IECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II, AINE, heparinas, inmunosupresores, ciclosporina o tacrolimus, trimetoprima. La combinación de Viacoram con estos medicamentos aumenta el riesgo de hiperpotasemia.

Uso concomitante contraindicado:

Aliskireno:

Entre los pacientes diabéticos o con insuficiencia renal, riesgo de hiperpotasemia, deterioro de la función renal y aumento de la morbilidad cardiovascular.

Uso concomitante desaconsejado:

Aliskireno:

En pacientes no diabéticos ni con insuficiencia renal, riesgo de hiperpotasemia, deterioro de la función renal y aumento de la morbimortalidad cardiovascular.

Tratamiento concomitante con IECA y antagonistas de los receptores de angiotensina:

Se ha descrito en la literatura que el tratamiento concomitante con IECA y un antagonista de los receptores de angiotensina en pacientes con enfermedad aterosclerótica, insuficiencia cardíaca o diabetes con daño orgánico conocido conlleva una mayor frecuencia de hipotensión, síncope, hiperpotasemia y deterioro de la función renal (incluida la insuficiencia renal aguda), si se compara con la administración de un único preparado con acción sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona. El bloqueo dual (p. ej., mediante combinación de un IECA con un antagonista de los receptores de angiotensina II) debe limitarse a casos definidos individualmente con una vigilancia cuidadosa de la función renal, los niveles de potasio y la presión arterial.

Estramustina:

Riesgo de incremento de los efectos adversos, como edema angioneurótico (angioedema).

2. **Diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., triamtereno, amilorida), potasio (sales):**

Hiperpotasemia (potencialmente mortal), sobre todo asociada a una insuficiencia renal (efectos hiperpotasémicos aditivos). Los IECA no deben asociarse a sustancias hiperpotasémicas, salvo en la hipopotasemia.

Se desaconseja la combinación de Viacoram con los medicamentos citados más arriba. Si el uso concomitante estuviera, no obstante, indicado, se administrarán los medicamentos con cautela y se monitorizará el potasio sérico con frecuencia. Sobre el uso de la espironolactona en la insuficiencia cardíaca.

Litio:

Durante la administración concomitante con los IECA se han notificado aumentos reversibles en las concentraciones séricas de litio y toxicidad. No se recomienda el uso asociado de litio con Viacoram. Si la asociación resulta necesaria, se recomienda un seguimiento cuidadoso de los niveles séricos de litio.

Dantroleno (infusión):

En animales, se han observado fibrilación ventricular mortal y colapso cardiovascular asociados a la hiperpotasemia tras la administración de verapamilo y dantroleno por vía intravenosa. Dado el riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la coadministración de Viacoram, que contiene amlodipino,

un antagonista del calcio, a los pacientes sensibles a la hipertermia maligna y como tratamiento de la hipertermia maligna.

Uso concomitante con cuidado especial:

Antidiabéticos (insulina, antidiabéticos orales):

Según indican los estudios epidemiológicos, la administración concomitante de IECA y antidiabéticos (insulinas, antidiabéticos orales) puede prolongar el efecto hipoglucemiante con el riesgo de hipoglucemia. Este fenómeno parece acentuarse en las primeras semanas del tratamiento combinado y en los pacientes con insuficiencia renal.

Baclofeno:

Potenciación del efecto antihipertensivo. Si es necesario debe realizarse una monitorización de la presión arterial y de la función renal, y adaptación de la dosis del antihipertensivo.

Diuréticos no ahorradores de potasio:

Los pacientes tratados con diuréticos y, en particular, aquellos con disminución de volumen y/o sales, pueden experimentar un descenso exagerado de la presión arterial después de comenzar el tratamiento con un IECA. La posibilidad de efectos hipotensores puede ser reducida retirando el diurético, incrementando el volumen o la ingesta de sal antes de empezar con Viacoram.

En la hipertensión arterial, cuando el tratamiento diurético previo ha causado una disminución salina o de la volemia, se suspenderá el diurético antes de empezar con Viacoram; luego, se puede reintroducir un diurético no ahorrador de potasio. Durante las primeras semanas de tratamiento con Viacoram se monitorizará la función renal (niveles de creatinina).

Diuréticos ahorradores de potasio (eplerenona, espironolactona):

Con dosis de eplerenona o espironolactona comprendidas entre 12,5 mg y 50 mg al día y con dosis bajas de IECA:

En el tratamiento de la insuficiencia cardíaca de clase II-IV (NYHA), con una fracción de eyección <40%, y si se ha administrado tratamiento previo con IECA y diuréticos de ASA, riesgo de hiperpotasemia, potencialmente mortal, sobre todo si no se respetan las recomendaciones para la prescripción de esta combinación. Antes de iniciar el tratamiento combinado, verificar la ausencia de hiperpotasemia e insuficiencia renal.

Se aconseja una monitorización estrecha de la potasemia y de la creatininemia durante el primer mes de tratamiento (frecuencia semanal de los análisis); luego, se continuará con análisis mensuales.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) incluyendo ácido acetilsalicílico □ 3 g/día:

Cuando se administran simultáneamente IECAS con antiinflamatorios no esteroideos (es decir, ácido acetilsalicílico con pauta posológica antiinflamatoria, inhibidores de la COX-2 y AINEs no selectivos), puede producirse una atenuación del efecto antihipertensivo. El uso concomitante de Viacoram y AINEs puede aumentar el riesgo de empeoramiento de la función renal, incluyendo un posible fallo renal, y un aumento del potasio sérico, especialmente en pacientes con una función renal deficiente preexistente. La asociación se debe administrar con precaución, especialmente en ancianos. Los pacientes deben ser hidratados adecuadamente y debe considerarse un seguimiento de la función renal al inicio del tratamiento concomitante y después de forma periódica.

Agentes inductores del CYP3A4:

No se dispone de datos sobre el efecto de los inductores del citocromo CYP3A4 sobre amlodipino. El uso concomitante de inductores del citocromo CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, Hypericum perforatum (Hierba de San Juan)) puede producir una reducción en la concentración plasmática de amlodipino. Se debe tener precaución cuando Viacoram se utiliza con inductores del citocromo CYP3A4.

Agentes inhibidores del CYP3A4:

El uso concomitante de amlodipino con inhibidores fuertes o moderados del citocromo CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como la eritromicina o la claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede dar lugar a un aumento significativo en la exposición a amlodipino. La traducción clínica de estas variaciones de la pK puede ser más pronunciada en los ancianos. Así, puede requerirse una monitorización clínica y un ajuste de dosis.

Simvastatina:

La coadministración de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina incrementó en un 77% la exposición a la simvastatina, en comparación con la simvastatina sola. Los pacientes tratados con 14 mg/10 mg de Viacoram deben limitar la dosis de simvastatina a 20 mg al día.

Uso concomitante con cierto cuidado:

Agentes antihipertensivos (como los betabloqueantes) y vasodilatadores:

El uso concomitante de estos agentes puede aumentar los efectos hipotensores de Viacoram. El uso concomitante con nitroglicerina y otros nitratos u otros

vasodilatadores, puede producir una mayor reducción de la presión arterial y por tanto debe valorarse con precaución.

Gliptinas (linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina):

Aumento del riesgo de angioedema por el descenso de la actividad de la dipeptidilpeptidasa IV (DPP-IV) inducido por la gliptina en los pacientes cotratados con un IECA.

Antidepresivos tricíclicos /antipsicóticos/anestésicos:

El uso concomitante de algunos anestésicos, antidepresivos tricíclicos y antipsicóticos con Viacoram puede reducir aún más la presión arterial.

Simpaticomiméticos:

Los simpaticomiméticos pueden reducir los efectos antihipertensivos de Viacoram.

Corticoides, tetracosactida:

Reducción del efecto antihipertensivo (retención hidrosalina por los corticoides).

Alfabloqueantes (prazosina, alfuzosina, doxazosina, tamsulosina, terazosina):

Aumento del efecto antihipertensivo y del riesgo de hipotensión ortostática.

Amifostina:

Puede potenciar el efecto antihipertensivo de amlodipino.

Oro:

Raramente se han comunicado reacciones nitritoides (los síntomas incluyen enrojecimiento facial, náuseas, vómitos e hipotensión) en pacientes tratados con oro por vía inyectable (aurotiomalato de sodio) y con tratamiento concomitante con inhibidores de la ECA incluyendo perindopril.

Pomelo:

No se aconseja la administración de Viacoram con pomelo o zumo de pomelo, ya que la biodisponibilidad del amlodipino aumenta en algunos pacientes y, en consecuencia, también los efectos hipotensores.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Debido a los efectos de los componentes individuales de esta asociación sobre el embarazo y la lactancia:

Viacoram no está recomendado durante el primer trimestre de embarazo. Viacoram está contraindicado durante el segundo y tercer trimestres de embarazo.

Viacoram no está recomendado durante la lactancia. Por tanto se debe tomar una decisión entre abandonar la lactancia o interrumpir el tratamiento con Viacoram teniendo en cuenta la importancia de este tratamiento para la madre.

Embarazo:

Relacionadas con perindopril:

No se recomienda el uso de los IECA durante el primer trimestre del embarazo. El uso de los IECA está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. A menos que se considere esencial continuar el tratamiento con IECA, las pacientes que estén planificando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con IECA y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a IECA durante el segundo y el tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia).

Si se produce una exposición a IECA a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo.

Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con IECA deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión.

Relacionado con amlodipino:

No se ha establecido la seguridad de amlodipino durante el embarazo en la especie humana.

En estudios con animales se observó toxicidad reproductiva a dosis altas. El uso durante el embarazo está únicamente recomendado si no hay otra alternativa segura y cuando la enfermedad en si misma implica un mayor riesgo para la madre y el feto.

Lactancia:

Relacionado con perindopril:

No se recomienda el uso de perindopril durante la lactancia ya que no se dispone de información en relación a su uso durante la misma y son preferibles los tratamientos alternativos que tengan un mejor perfil de seguridad establecido para su uso durante la lactancia, especialmente si el niño es recién nacido o prematuro.

Relacionado con amlodipino:

Se desconoce si el amlodipino es eliminado en la leche materna. Se debe decidir si continuar/interrumpir la lactancia o el tratamiento con amlodipino teniendo en cuenta el posible beneficio de la lactancia para el bebé y el posible beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad:

Relacionadas con perindopril:

No se ha apreciado ningún efecto sobre la función reproductora o la fertilidad.

Relacionadas con amlodipino:

Se han notificado casos de cambios bioquímicos reversibles en la cabeza de los espermatozoides en algunos pacientes tratados con bloqueantes de los canales de calcio. Los datos clínicos son insuficientes con respecto al posible efecto de amlodipino sobre la fertilidad. En un estudio en ratas se encontraron efectos adversos en la fertilidad de los machos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario: La dosis inicial recomendada de Viacoram es de 3,5 mg/2,5 mg una vez al día.

Esta dosis se puede incrementar, a las cuatro semanas de tratamiento, hasta 7 mg/5 mg, una vez al día, si no se controla suficientemente la presión arterial del paciente adulto.

Se puede plantear, cuando proceda, el ajuste hasta 14 mg/10 mg, una vez al día, si el paciente adulto no se controla suficientemente a las cuatro semanas de tratamiento con 7 mg/5 mg.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 7.3.0.0.N30

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto a la indicación conceptuada.

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

3.1.6.7. DUODOPA

Expediente : 20102007
 Radicado : 2015153170
 Fecha : 18/11/2015
 Interesado : AbbVie SAS
 Fabricante : Fresenius Kabi Norge AS

Composición: Cada 100 mL contiene levodopa 2.00 g, carbidopa monohidrato 0.50 g

Forma farmacéutica: Gel intestinal

Indicaciones: Tratamiento de la enfermedad de Parkinson en estado avanzado con fluctuaciones motoras graves e hiper/discinesia cuando las combinaciones de los medicamentos disponibles para el Parkinson no han proporcionado resultados satisfactorios.

Contraindicaciones: Los inhibidores de la MAO no selectivos y los inhibidores selectivos de la MAO de tipo A están contraindicados para su uso con Levodopa- Carbidopa gel intestinal (LCGI por sus siglas en inglés). Estos inhibidores se deben suspender por lo menos dos semanas antes de iniciar el tratamiento con LCGI. LCGI puede ser administrado de forma concomitante con la dosis recomendada por el fabricante de un inhibidor de la MAO con selectividad por la MAO tipo B (por ejemplo, clorhidrato de selegilina).

LCGI está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la levodopa, carbidopa o cualquiera de los excipientes.

LCGI está contraindicado en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho.

Debido a que la levodopa puede activar un melanoma maligno, LCGI no debe utilizarse en pacientes con lesiones en la piel que sean sospechosas o con antecedentes de melanoma.

Precauciones y Advertencias:

La terapia con LCGI debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular o pulmonar grave, asma bronquial, enfermedades renales, enfermedades hepáticas o endocrinas o con antecedentes de úlcera péptica.

En pacientes con antecedentes de infarto de miocardio que tienen arritmias nodales auriculares o ventriculares residuales, la función cardiaca debe ser monitorizada con especial cuidado durante el período de ajustes iniciales de la dosis.

Todos los pacientes tratados con LCGI se deben monitorizar para observar si se desarrollan cambios mentales, depresión con tendencias suicidas y otros cambios mentales graves. Los pacientes con psicosis previa o actual deben tratarse con precaución.

La administración concomitante de antipsicóticos con propiedades bloqueadoras del receptor de dopamina, especialmente los antagonistas del receptor D2, se debe realizar con precaución, y el paciente deberá ser observado cuidadosamente por la pérdida del efecto antiparkinsoniano o empeoramiento de los síntomas parkinsonianos.

Los pacientes con glaucoma crónico de ángulo abierto deben ser tratados con LCGI con precaución, siempre que la presión intraocular esté bien controlada y el paciente esté controlado cuidadosamente por los cambios en la presión intraocular durante la terapia.

La Levodopa ha sido asociada con somnolencia y episodios de sueño súbito en pacientes con la enfermedad de Parkinson, por tanto, se debe tener precaución cuando se conduce y se opera maquinaria.

Se ha informado sobre un conjunto de síntomas parecido al síndrome neuroléptico maligno (SNM), incluyendo rigidez muscular, aumento de la temperatura corporal, cambios mentales (ej.: agitación, confusión, coma) y aumento de la creatina fosfoquinasa sérica cuando la terapia con los medicamentos antiparkinsonianos ha sido interrumpida bruscamente. En los pacientes con enfermedad de Parkinson han sido raras las ocasiones en las que se ha observado la rabdomiólisis secundaria al síndrome neuroléptico maligno o discinesias graves. Por lo tanto, los pacientes deben ser observados cuidadosamente cuando se reduzca o suspenda bruscamente la dosis de combinaciones de levodopa/carbidopa y especialmente si el paciente está recibiendo antipsicóticos.

Se han notificado casos de pacientes que experimentaron un impulso intenso por los juegos de azar, aumento de los impulsos sexuales y otros deseos intensos, y la incapacidad de controlar estos impulsos mientras toma uno o más de los medicamentos que aumentan el tono dopaminérgico central y que se utilizan generalmente para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, incluyendo LCGI. Aunque no se ha demostrado que los medicamentos causaron estos eventos, se observó que estos impulsos se detuvieron en algunos casos cuando la dosis se redujo o se discontinuó la medicación. Los prescriptores deben preguntar al paciente sobre el aumento o nuevo deseo por los juegos de azar; el aumento de los impulsos sexuales u otros impulsos mientras está tomando LCGI. Los médicos deben considerar reducción de la dosis o suspender el medicamento si el paciente desarrolla tales impulsos mientras toma LCGI.

Los estudios epidemiológicos han demostrado que los pacientes con enfermedad de Parkinson tienen un mayor riesgo de desarrollar melanoma que la población en general. No está claro si el aumento del riesgo observado fue debido a la enfermedad de Parkinson o de otros factores, tales como los medicamentos utilizados para tratar la enfermedad de Parkinson. Por lo tanto, a los pacientes y los proveedores de salud se les recomienda vigilar de forma regular si hay aparición de melanomas al utilizar LCGI para cualquier indicación. Lo ideal sería que los exámenes periódicos de la piel se realicen por personas debidamente calificadas (por ejemplo, los dermatólogos).

La dosis de LCGI puede necesitar ser ajustada de manera decreciente para evitar discinesias inducidas por levodopa.

Se recomienda la evaluación regular de la insuficiencia hepática, hematopoyética, cardiovascular y renal durante el tratamiento prolongado con LCGI.

Cirugía previa en la parte superior del abdomen puede conducir a la dificultad en la realización de gastrostomía o yeyunostomía.

Las complicaciones reportadas en los estudios clínicos incluyen bezoar, íleo, erosión/úlceras en el lugar del implante, hemorragia intestinal, isquemia intestinal, obstrucción intestinal, perforación intestinal, pancreatitis, peritonitis, neumoperitoneo y la infección de la herida postoperatoria. El dolor abdominal puede ser un síntoma de las complicaciones mencionadas anteriormente. Algunos acontecimientos pueden dar lugar a consecuencias graves, como la cirugía y/o muerte. Los pacientes deben comunicarle a su médico si se observa cualquiera de los síntomas asociados con los eventos anteriores.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas que se producen con frecuencia con LCGI incluyen dolor abdominal, complicaciones por la inserción del dispositivo, discinesia, tejido de granulación excesivo, eritema en el sitio de la incisión, náuseas, infección de la herida postoperatoria, secreción posterior al procedimiento, dolor causado por el procedimiento y reacción en el lugar del procedimiento. La mayoría de estas reacciones adversas se observaron al inicio de los estudios, después del procedimiento de una gastrostomía endoscópica percutánea y se produjeron durante los primeros 28 días.

Ensayos clínicos:

La seguridad de LCGI se comparó con la formulación oral estándar de levodopa/carbidopa (100 mg/25 mg) en un total de 71 pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada quienes participaron en un estudio activo controlado, aleatorizado, doble ciego, con doble simulación, con una duración de 12 semanas. Se recopiló información adicional de seguridad en un estudio de etiqueta abierta, de 12 meses en 354 pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada y estudios de extensión de etiqueta abierta.

Las reacciones adversas relacionadas con el fármaco en los pacientes que recibieron LCGI en todos los estudios, independientemente del diseño del estudio (doble ciego o de etiqueta abierta), se presentan en la Tabla siguiente tabla:

Tabla. Resumen de las Reacciones Adversas Relacionadas al Medicamento (Excluyendo las Reacciones Adversas Asociadas al Dispositivo y al Procedimiento) en Todos los Pacientes quienes recibieron LCGI				
Sistema de clasificación de órganos	de	Término Preferido MedDRA	Frecuencia ^a	Número de Reacciones Adversas al Fármaco (N=416) n (%)
Trastornos gastrointestinales		Náusea	Muy común	50 (12.0)
		Constipación	Común	41 (9.9)
		Vómitos	Común	28 (6.7)
		Distensión abdominal	Común	19 (4.6)
		Dispepsia	Común	15 (3.6)
		Flatulencia	Común	13 (3.1)
		Diarrea	Común	11 (2.6)
		Boca seca	Común	7 (1.7)
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración		Fatiga	Común	6 (1.4)
		Dolor	Común	6 (1.4)
Lesión, intoxicación y complicaciones del				

procedimiento			
	Caída	Común	27 (6.5)
Investigaciones			
	Disminución de peso	Común	40 (9.6)
	Aumento de homocisteína en sangre	Común	29 (7.0)
	Disminución de Vitamina B6	Común	28 (6.7)
	Aumento del nivel de aminoácido	Común	7 (1.7)
	Disminución de Vitamina B12	Común	5 (1.2)
Trastornos metabólicos y de nutrición			
	Disminución del apetito	Común	16 (3.8)
	Deficiencia de Vitamina B6	Común	15 (3.6)
	Deficiencia de Vitamina B12	Común	6 (1.4)
	Hiperhomocisteinemia	Común	5 (1.2)
Trastornos musculoesquelético y del tejido conectivo			
	Espasmo muscular	Común	5 (1.2)
	Dolor de cuello	Común	5 (1.2)
Trastornos del sistema nervioso			
	Discinesia	Muy común	42 (10.1)
	Enfermedad de Parkinson	Común	33 (7.9)
	Polineuropatía	Común	13 (3.1)
	Mareos	Común	11 (2.6)
	Distonía	Común	8 (1.9)
	Fenómeno on-off de conducta	Común	8 (1.9)
	Parestesia	Común	8 (1.9)
	Síncope	Común	7 (1.7)
	Cefalea	Común	6 (1.4)
	Somnolencia	Común	5 (1.2)
	Temblor	Común	5 (1.2)
Trastornos psiquiátricos			
	Insomnio	Común	27 (6.5)
	Alucinaciones	Común	24 (5.8)
	Ataques de sueño	Común	20 (4.8)
	Ansiedad	Común	17 (4.1)
	Depresión	Común	10 (2.4)
	Sueños anormales	Común	7 (1.7)
	Estado de confusión	Común	7 (1.7)

	Trastorno de sueño	Común	7 (1.7)
	Agitación	Común	5 (1.2)
	Comportamiento impulsivo	Común	5 (1.2)
	Trastorno psicótico	Común	5 (1.2)
Trastornos respiratorio, torácico y del mediastino			
	Dolor orofaríngeo	Común	20 (4.8)
	Disnea	Común	5 (1.2)
Trastornos de piel y del tejido subcutáneo			
	Hiperhidrosis	Común	10 (2.4)
	Dermatitis de contacto	Común	5 (1.2)
Trastornos vasculares			
	Hipotensión ortostática	Común	21 (5.0)
	Hipotensión	Común	7 (1.7)
ªMuy común (mayor o igual a 10%); común (mayor o igual a 1% y menor a 10%)			

Se llevó a cabo un análisis de los pacientes quienes recibieron LCGI o gel de placebo a través de una Gastroyeyunostomía endoscópica percutánea (PEG-J por sus siglas en inglés), para obtener un resumen de las reacciones adversas relacionadas con el procedimiento y el dispositivo en todos los estudios, independientemente del diseño del estudio (doble ciego o etiqueta abierta).

Reacciones adversas relacionadas con el procedimiento y las relacionadas con el dispositivo en esta serie de análisis se presentan en la siguiente tabla.

Tabla. Resumen de las Reacciones Adversas Relacionadas al Procedimiento y al Dispositivo en Todos los Pacientes quienes fueron sometidos a Gastroyeyunostomía endoscópica percutánea (PEG-J, por sus siglas en inglés)				
Sistema de clasificación de órganos	Término Preferido MedDRA	Frecuenciaª	Número de Reacciones Adversas al Fármaco (N=395) n (%)	
Trastornos gastrointestinales				
	Dolor abdominal	Muy común	125	(31.6)
	Neumoperitoneo	Común	24	(6.1)
	Molestia abdominal	Común	12	(3.0)
	Peritonitis	Común	12	(3.0)
	Dolor abdominal superior	Común	8	(2.0)
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración				
	Complicaciones del implante del	Muy común	155	(39.2)

	dispositivo		
	Dislocación del dispositivo	Común	9 (2.3)
	Oclusión del dispositivo	Común	5 (1.3)
Infecciones e infestaciones			
	Infección de la herida postoperatoria	Muy común	82 (20.8)
	Celulitis en el sitio de la incisión	Común	8 (2.0)
	Infección posterior al procedimiento	Común	7 (1.8)
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento			
	Dolor por el procedimiento	Muy común	96 (24.3)
	Eritema en el sitio de la incisión	Muy común	67 (17.0)
	Reacción en el sitio del procedimiento	Muy común	46 (11.6)
	Secreción posterior al procedimiento	Muy común	43 (10.9)
	Dolor en el sitio de incisión	Común	21 (5.3)
	Hemorragia posterior al procedimiento	Común	12 (3.0)
	Complicación gastrointestinal del estómago	Común	10 (2.5)
	Molestia posterior al procedimiento	Común	6 (1.5)
	Íleo postoperatorio	Común	4 (1.0)
	Complicación postoperatoria	Común	4 (1.0)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
	Tejido de granulación excesivo	Muy común	71 (18.0)
a. Muy común (mayor o igual a 10%); común (mayor o igual a 1% y menor a 10%)			

La complicación de la inserción del dispositivo fue una reacción adversa común tanto por la NJ (sonda nasoyeyunal, por sus siglas en inglés) y el PEG-J. Esta reacción adversa se reportó con 1 o más de las siguientes reacciones adversas para el NJ: dolor orofaríngeo, distensión abdominal, dolor abdominal, molestia abdominal, dolor, irritación de la garganta, lesiones gastrointestinales, hemorragia esofágica, ansiedad, disfagia y vómitos. Para la PEG-J, esta reacción adversa fue reportada con 1 o más de las siguientes reacciones adversas: dolor abdominal, molestia abdominal, distensión

abdominal, flatulencia o neumoperitoneo. Otras reacciones adversas no graves que se reportaron junto con la complicación de la inserción del dispositivo incluyen: malestar abdominal, dolor abdominal superior, úlcera duodenal, hemorragia por úlcera duodenal, duodenitis erosiva, gastritis erosiva, hemorragia gastrointestinal, peritonitis, neumoperitoneo, úlcera en el intestino delgado.

La dislocación del tubo intestinal hacia atrás en el estómago o una obstrucción en el dispositivo conduce a la reaparición de las fluctuaciones motoras.

Experiencia postcomercialización:

Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Se ha observado polineuropatía en pacientes tratados con combinaciones de levodopa/carbidopa, incluyendo LCGI. En algunos de estos pacientes, se han observado deficiencias del ácido fólico, de la vitamina B12 y la vitamina B6 y homocisteína elevada; la etiología de estas deficiencias de vitaminas no está clara. Se desconoce si existe una relación causal entre polineuropatía y el tratamiento con LCGI u otras combinaciones de levodopa/carbidopa.

Las siguientes reacciones adversas adicionales (presentados en términos preferidos de MedDRA) han sido identificadas durante el uso postcomercialización de LCGI en pacientes con enfermedad de Parkinson.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Anemia, leucopenia, trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico: Reacción anafiláctica.

Trastornos del metabolismo y de nutrición: Aumento de peso.

Trastornos psiquiátricos: Suicidio completado, intento de suicidio, pesadillas, estado de ánimo eufórico, demencia, miedo, pensamiento anormal, desorientación, aumento de la libido, hipoestesia.

Trastornos del sistema nervioso: Ataxia, Alteración de la marcha, convulsiones.

Trastornos oculares: Neuropatía óptica isquémica, visión borrosa, blefaroespasmos, diplopía.

Trastornos cardiacos: Palpitaciones, ritmo cardiaco irregular.

Trastornos vasculares: Hipertensión, flebitis.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: Disfonía, dolor de pecho, neumonía por aspiración, respiración anormal.

Trastornos gastrointestinales: Bezoar, colitis isquémica, perforación gástrica, isquemia gastrointestinal, obstrucción gastrointestinal, perforación gastrointestinal, hemorragia del intestino delgado, isquemia del intestino delgado, perforación del intestino delgado, úlcera del intestino delgado, pancreatitis, disgeusia, hipersecreción salival, disfagia, bruxismo, hipo, glosodinia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Edema, urticaria, prurito, eritema, alopecia, rash, melanoma maligno.

Trastornos renales y urinarios: Cromaturia, retención urinaria, incontinencia urinaria, priapismo.

Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración: astenia, malestar general.

Las siguientes reacciones adversas (enumeradas en los términos preferidos de MedDRA) se han observado con los fármacos dopaminérgicos y podrían ocurrir con LCGI:

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: agranulocitosis, anemia hemolítica.

Trastornos del sistema nervioso: Trismos, síndrome neuroléptico maligno.

Trastornos oculares: Síndrome de Horner, midriasis, crisis oclúgiras.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Angioedema, Púrpura de Henoch-Schonlein.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción con LCGI. Las siguientes interacciones son conocidas por la combinación genérica de levodopa/carbidopa.

Se debe tener cuidado con la administración simultánea de LCGI con los siguientes medicamentos:

Antihipertensivos:

Se ha producido hipotensión postural sintomática cuando se suman combinaciones de levodopa y un inhibidor de la descarboxilasa al tratamiento de pacientes que ya reciben antihipertensivos. Puede ser necesario un ajuste en la dosis del antihipertensivo.

Antidepresivos:

En raras ocasiones se han reportado reacciones adversas, incluyendo hipertensión y discinesia, producidas por la administración simultánea de antidepresivos tricíclicos y preparaciones con carbidopa/levodopa.

Inhibidores de la COMT:

El uso simultáneo de inhibidores de la COMT (catecol-O-metiltransferasa) y LCGI puede aumentar la biodisponibilidad de la levodopa. La dosis de LCGI puede necesitar un ajuste.

Otros medicamentos:

Antagonistas del receptor de la dopamina (algunos antipsicóticos, ej.: fenotiazinas, butirofenonas y risperidona y antieméticos, ej.; metoclopramida), benzodiazepinas, isoniazida, fenitoína y papaverina pueden reducir el efecto terapéutico de la levodopa. Los pacientes que toman estos medicamentos junto con LCGI deben ser observados cuidadosamente por la pérdida de respuesta terapéutica.

LCGI puede tomarse simultáneamente con la dosis recomendada de un inhibidor de la MAO, que sea selectivo para la MAO tipo B (por ejemplo, selegilina-HCl).

El uso concomitante de selegilina y levodopa/carbidopa se ha asociado con hipotensión ortostática grave.

La levodopa forma un quelato con el hierro en el tracto gastrointestinal que produce una menor absorción de la levodopa.

Como levodopa compite con determinados aminoácidos para el transporte a través de la pared intestinal, la absorción de la levodopa puede verse alterada en los pacientes con dieta rica en proteínas.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosificación:

La dosis total/diaria de LCGI se compone de tres dosis ajustadas individualmente: la dosis en bolo por la mañana, la dosis de mantenimiento continua y las dosis en bolo adicionales administradas en 16 horas aproximadamente. Los casetes del medicamento son para un único uso y no deben ser utilizados por más de 16 horas, aunque exista algún resto del medicamento. No vuelva a utilizar un casete abierto.

Al final del tiempo de almacenamiento, el gel podría llegar a ser de color ligeramente amarillo. Esto no influye en la concentración del fármaco o en el tratamiento.

Dosis matutina:

La dosis matutina es una dosis de carga diaria individualizada administrada dentro de 10 a 30 minutos para lograr un nivel de dosis terapéutica.

Dosis continúa de mantenimiento: La dosis continua de mantenimiento (DCM) se administra después de la dosis matutina y para el resto del periodo de infusión de 16 horas. La DCM está destinada a proporcionar una administración continua a una tasa constante durante el periodo de infusión.

Dosis en bolo extra: La bomba ofrece una función para administrar dosis adicionales para el paciente. Las dosis extras de LCGI se pueden utilizar para ayudar en la valoración y en la terapia estándar para atender las necesidades médicas inmediatas, tales como el rápido deterioro de la función motora. La función de la dosis adicional, es programada por el proveedor de atención médica y puede ser autoadministrada por el paciente durante todo el día. La bomba incluye una función de bloqueo para evitar ajustes accidentales. La dosis extra está personalizada para la administración del medicamento a cada paciente (consulte el manual de la bomba para obtener instrucciones detalladas). Si la necesidad de uso de la característica de dosis extra excede cinco al día, el médico debe considerar el aumento de la dosis continua de mantenimiento.

Después de la titulación inicial, correcciones adicionales de los ajustes de dosis pueden realizarse a lo largo del tiempo.

Tabla . Determinación de Dosis Diaria (Mañana, Continua y Extra)			
	Dosis Matutina	Dosis continua de mantenimiento (DCM)	Dosis Extra

General	Usualmente de 5 a 10 ml, correspondientes a 100 a 200 mg de levodopa y normalmente no excederá los 15 ml (levodopa 300 mg). La dosis matutina calculada debe aumentarse en 3 ml ^a para compensar el cebado del espacio muerto.	Puede oscilar de 1 a 10 ml/hora (20 a 200 mg levodopa/hora) y usualmente es de 2 a 6 ml / hora (40 a 120 mg levodopa/hora). En casos excepcionales puede ser necesario una dosis más alta	Usualmente 0.5 a 2.0 ml. En casos raros, puede ser necesaria una dosis más alta. Si hay la necesidad de una dosis extra que excedan cinco por día, el Médico debe considerar aumentar la dosis de mantenimiento.												
Inicio del Tratamiento (Día 1)	<p>Los pacientes no deben administrarse el equivalente total de su dosis matutina oral de levodopa / carbidopa. La dosis matutina de LCGI ha de basarse en un porcentaje de la dosis oral de la mañana de levodopa / carbidopa del paciente.</p> <p>Dosis matutina de levodopa / carbidopa oral vs. Porcentaje de Dosis Dada como LCGI</p> <table border="1" data-bbox="496 1178 808 1524"> <thead> <tr> <th>Si la dosis oral por la mañana es</th> <th>LCGI</th> <th>I%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0-200 mg</td> <td>80%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>201-399 mg</td> <td>70 %</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mayor o igual a 400 mg</td> <td>60 %</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Si la dosis oral por la mañana es	LCGI	I%	0-200 mg	80%		201-399 mg	70 %		Mayor o igual a 400 mg	60 %		<p>La DCM es ajustable en pasos de 0.1 ml/hora (2 mg / hora).</p> <p><u>Cálculo:</u> Dosis del día anterior menos la dosis matutina = A mg, Dividir A mg por 20 mg/mL = B mL Dividir B ml por 16 horas = C ml/hora C x 0.9 = D ml/hora tasa de infusión</p>	Se puede administrar cada hora, comenzando con dosis de 1 ml.
Si la dosis oral por la mañana es	LCGI	I%													
0-200 mg	80%														
201-399 mg	70 %														
Mayor o igual a 400 mg	60 %														

Día 2 hasta el periodo de titulación (la titulación generalmente toma de 4 a 7 días)	La dosis matutina puede ser ajustada conforme sea necesario basado en la respuesta del paciente a la dosis diaria matutina del día anterior.	Última tasa de infusión del día anterior La DCM es ajustable en pasos de 0.1 ml/hora (2 mg/hora).	Se puede dar cada hora, comenzando con una dosis de 1 ml.
Periodo de dosis diaria estable	Una vez establecida la dosis efectiva matutina, no es necesario hacer ajustes adicionales.	Mantener la última tasa de infusión del día anterior	Se puede dar cada 2 horas conforme sea necesario (usualmente establecido entre 0.5 a 2 ml por uso)
^a La cantidad puede variar dependiendo de la sonda utilizada.			

Si medicamento está justificado se puede administrar LCGI durante la noche.

Monitorización del tratamiento: Un deterioro súbito en la respuesta al tratamiento con fluctuaciones motoras recurrentes debería dar lugar a la sospecha que la parte distal de la sonda se ha desplazado desde el duodeno/yeyuno hacia el estómago. La ubicación de la sonda se debe determinar por medio de rayos X y el extremo de la sonda deberá volver a colocarse en el duodeno/yeyuno.

Grupo etario:

Población pediátrica:

La seguridad de LCGI en pacientes menores de 18 años aún no ha sido establecida y su uso en pacientes menores de 18 años no es recomendable.

Población geriátrica:

Existe una considerable experiencia en el uso de levodopa/carbidopa en pacientes de edad avanzada. Las recomendaciones de dosificación indicadas con anterioridad reflejan los datos clínicos derivados de esta experiencia.

Vía de Administración: Intestinal

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto versión CCDS 04881013; Octubre 2013
- Información para prescribir versión CCDS 04881013; Octubre 2013

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

Composición: Cada 100 mL contiene levodopa 2.00 g, carbidopa monohidrato 0.50 g

Forma farmacéutica: Gel intestinal

Indicaciones: Tratamiento de la enfermedad de Parkinson en estado avanzado con fluctuaciones motoras graves e hiper/discinesia cuando las combinaciones de los medicamentos disponibles para el Parkinson no han proporcionado resultados satisfactorios.

Contraindicaciones: Los inhibidores de la MAO no selectivos y los inhibidores selectivos de la MAO de tipo A están contraindicados para su uso con Levodopa-Carbidopa gel intestinal (LCGI por sus siglas en inglés). Estos inhibidores se deben suspender por lo menos dos semanas antes de iniciar el tratamiento con LCGI. LCGI puede ser administrado de forma concomitante con la dosis recomendada por el fabricante de un inhibidor de la MAO con selectividad por la MAO tipo B (por ejemplo, clorhidrato de selegilina). LCGI está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la levodopa, carbidopa o cualquiera de los excipientes.

LCGI está contraindicado en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho.

Debido a que la levodopa puede activar un melanoma maligno, LCGI no debe utilizarse en pacientes con lesiones en la piel que sean sospechosas o con antecedentes de melanoma.

Precauciones y Advertencias:

La terapia con LCGI debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular o pulmonar grave, asma bronquial, enfermedades renales, enfermedades hepáticas o endocrinas o con antecedentes de úlcera péptica.

En pacientes con antecedentes de infarto de miocardio que tienen arritmias nodales auriculares o ventriculares residuales, la función cardíaca debe ser monitorizada con especial cuidado durante el período de ajustes iniciales de la dosis.

Todos los pacientes tratados con LCGI se deben monitorizar para observar si se desarrollan cambios mentales, depresión con tendencias suicidas y otros cambios mentales graves. Los pacientes con psicosis previa o actual deben tratarse con precaución.

La administración concomitante de antipsicóticos con propiedades bloqueadoras del receptor de dopamina, especialmente los antagonistas del receptor D2, se debe realizar con precaución, y el paciente deberá ser observado cuidadosamente por la pérdida del efecto antiparkinsoniano o empeoramiento de los síntomas parkinsonianos.

Los pacientes con glaucoma crónico de ángulo abierto deben ser tratados con LCGI con precaución, siempre que la presión intraocular esté bien controlada y el paciente esté controlado cuidadosamente por los cambios en la presión intraocular durante la terapia.

La Levodopa ha sido asociada con somnolencia y episodios de sueño súbito en pacientes con la enfermedad de Parkinson, por tanto, se debe tener precaución cuando se conduce y se opera maquinaria.

Se ha informado sobre un conjunto de síntomas parecido al síndrome neuroléptico maligno (SNM), incluyendo rigidez muscular, aumento de la temperatura corporal, cambios mentales (ej.: agitación, confusión, coma) y aumento de la creatina fosfoquinasa sérica cuando la terapia con los medicamentos antiparkinsonianos ha sido interrumpida bruscamente. En los pacientes con enfermedad de Parkinson han sido raras las ocasiones en las que se ha observado la rabdomiólisis secundaria al síndrome neuroléptico maligno o discinesias graves. Por lo tanto, los pacientes deben ser observados cuidadosamente cuando se reduzca o suspenda bruscamente la dosis de combinaciones de levodopa/carbidopa y especialmente si el paciente está recibiendo antipsicóticos.

Se han notificado casos de pacientes que experimentaron un impulso intenso por los juegos de azar, aumento de los impulsos sexuales y otras deseos intensos, y la incapacidad de controlar estos impulsos mientras toma uno o más de los medicamentos que aumentan el tono dopaminérgico central y que se utilizan generalmente para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, incluyendo LCGI. Aunque no se ha demostrado que los medicamentos causaron estos eventos, se observó que estos impulsos se detuvieron en algunos casos cuando la dosis se redujo o se discontinuó la medicación. Los prescriptores deben preguntar al paciente sobre el aumento o nuevo deseo por los juegos de azar; el aumento de los impulsos sexuales u otros impulsos mientras está tomando LCGI. Los médicos deben considerar reducción de la dosis o suspender el medicamento si el paciente desarrolla tales impulsos mientras toma LCGI.

Los estudios epidemiológicos han demostrado que los pacientes con enfermedad de Parkinson tienen un mayor riesgo de desarrollar melanoma que la población en general. No está claro si el aumento del riesgo observado fue debido a la enfermedad de Parkinson o de otros factores, tales como los medicamentos utilizados para tratar la enfermedad de Parkinson. Por lo tanto, a los pacientes y los proveedores de salud se les recomienda vigilar de forma regular si hay aparición de melanomas al utilizar LCGI para cualquier indicación. Lo ideal sería que los exámenes periódicos de la piel se realicen por personas debidamente calificadas (por ejemplo, los dermatólogos).

La dosis de LCGI puede necesitar ser ajustada de manera decreciente para evitar discinesias inducidas por levodopa.

Se recomienda la evaluación regular de la insuficiencia hepática, hematopoyética, cardiovascular y renal durante el tratamiento prolongado con LCGI.

Cirugía previa en la parte superior del abdomen puede conducir a la dificultad en la realización de gastrostomía o yeyunostomía.

Las complicaciones reportadas en los estudios clínicos incluyen bezoar, íleo, erosión/úlceras en el lugar del implante, hemorragia intestinal, isquemia intestinal, obstrucción intestinal, perforación intestinal, pancreatitis, peritonitis, neumoperitoneo y la infección de la herida postoperatoria. El dolor abdominal puede ser un síntoma de las complicaciones mencionadas anteriormente. Algunos acontecimientos pueden dar lugar a consecuencias graves, como la cirugía y/o muerte. Los pacientes deben comunicarle a su médico si se observa cualquiera de los síntomas asociados con los eventos anteriores.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas que se producen con frecuencia con LCGI incluyen dolor abdominal, complicaciones por la inserción del dispositivo, discinesia, tejido de granulación excesivo, eritema en el sitio de la incisión, náuseas, infección de la herida postoperatoria, secreción posterior al procedimiento, dolor causado por el procedimiento y reacción en el lugar del procedimiento. La mayoría de estas reacciones adversas se observaron al inicio de los estudios, después del procedimiento de una gastrostomía endoscópica percutánea y se produjeron durante los primeros 28 días.

Ensayos clínicos:

La seguridad de LCGI se comparó con la formulación oral estándar de levodopa/carbidopa (100 mg/25 mg) en un total de 71 pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada quienes participaron en un estudio activo controlado, aleatorizado, doble ciego, con doble simulación, con una duración de 12 semanas. Se recopiló información adicional de seguridad en un estudio de etiqueta abierta, de 12 meses en 354 pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada y estudios de extensión de etiqueta abierta.

Las reacciones adversas relacionadas con el fármaco en los pacientes que recibieron LCGI en todos los estudios, independientemente del diseño del estudio (doble ciego o de etiqueta abierta), se presentan en la Tabla siguiente tabla:

Tabla. Resumen de las Reacciones Adversas Relacionadas al Medicamento (Excluyendo las Reacciones Adversas Asociadas al Dispositivo y al Procedimiento) en Todos los Pacientes quienes recibieron LCGI				
Sistema de clasificación de órganos	Término de MedDRA	Preferido	Frecuencia ^a	Número de Reacciones Adversas al Fármaco (N=416) n (%)
Trastornos gastrointestinales	Náusea		Muy común	50 (12.0)
	Constipación		Común	41 (9.9)
	Vómitos		Común	28 (6.7)
	Distensión abdominal		Común	19 (4.6)
	Dispepsia		Común	15 (3.6)
	Flatulencia		Común	13 (3.1)
	Diarrea		Común	11 (2.6)
	Boca seca		Común	7 (1.7)
Trastornos generales	y			

condiciones en el sitio de administración			
	Fatiga	Común	6 (1.4)
	Dolor	Común	6 (1.4)
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento			
	Caída	Común	27 (6.5)
Investigaciones			
	Disminución de peso	Común	40 (9.6)
	Aumento de homocisteína en sangre	Común	29 (7.0)
	Disminución de Vitamina B6	Común	28 (6.7)
	Aumento del nivel de aminoácido	Común	7 (1.7)
	Disminución de Vitamina B12	Común	5 (1.2)
Trastornos metabólicos y de nutrición			
	Disminución del apetito	Común	16 (3.8)
	Deficiencia de Vitamina B6	Común	15 (3.6)
	Deficiencia de Vitamina B12	Común	6 (1.4)
	Hiperhomocisteinemia	Común	5 (1.2)
Trastornos musculoesquelético y del tejido conectivo			
	Espasmo muscular	Común	5 (1.2)
	Dolor de cuello	Común	5 (1.2)
Trastornos del sistema nervioso			
	Discinesia	Muy común	42 (10.1)
	Enfermedad de Parkinson	Común	33 (7.9)
	Polineuropatía	Común	13 (3.1)
	Mareos	Común	11 (2.6)
	Distonía	Común	8 (1.9)
	Fenómeno on-off de conducta	Común	8 (1.9)
	Parestesia	Común	8 (1.9)
	Síncope	Común	7 (1.7)
	Cefalea	Común	6 (1.4)
	Somnolencia	Común	5 (1.2)
	Temblor	Común	5 (1.2)

Trastornos psiquiátricos			
	Insomnio	Común	27 (6.5)
	Alucinaciones	Común	24 (5.8)
	Ataques de sueño	Común	20 (4.8)
	Ansiedad	Común	17 (4.1)
	Depresión	Común	10 (2.4)
	Sueños anormales	Común	7 (1.7)
	Estado de confusión	Común	7 (1.7)
	Trastorno de sueño	Común	7 (1.7)
	Agitación	Común	5 (1.2)
	Comportamiento impulsivo	Común	5 (1.2)
	Trastorno psicótico	Común	5 (1.2)
Trastornos respiratorio, torácico y del mediastino			
	Dolor orofaríngeo	Común	20 (4.8)
	Disnea	Común	5 (1.2)
Trastornos de piel y del tejido subcutáneo			
	Hiperhidrosis	Común	10 (2.4)
	Dermatitis de contacto	Común	5 (1.2)
Trastornos vasculares			
	Hipotensión ortostática	Común	21 (5.0)
	Hipotensión	Común	7 (1.7)
^a Muy común (mayor o igual a 10%); común (mayor o igual a 1% y menor a 10%)			

Se llevó a cabo un análisis de los pacientes quienes recibieron LCGI o gel de placebo a través de una Gastroyeyunostomía endoscópica percutánea (PEG-J por sus siglas en ingles), para obtener un resumen de las reacciones adversas relacionadas con el procedimiento y el dispositivo en todos los estudios, independientemente del diseño del estudio (doble ciego o etiqueta abierta).

Reacciones adversas relacionadas con el procedimiento y las relacionadas con el dispositivo en esta serie de análisis se presentan en la siguiente tabla.

Tabla. Resumen de las Reacciones Adversas Relacionadas al Procedimiento y al Dispositivo en Todos los Pacientes quienes fueron sometidos a Gastroyeyunostomía endoscópica percutánea (PEG-J, por sus siglas en inglés)			
Sistema de clasificación de órganos	Término Preferido MedDRA	Frecuencia ^a	Número de Reacciones Adversas al Fármaco (N=395) n (%)
Trastornos			

gastrointestinales			
	Dolor abdominal	Muy común	125 (31.6)
	Neumoperitoneo	Común	24 (6.1)
	Molestia abdominal	Común	12 (3.0)
	Peritonitis	Común	12 (3.0)
	Dolor abdominal superior	Común	8 (2.0)
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración			
	Complicaciones del implante del dispositivo	Muy común	155 (39.2)
	Dislocación del dispositivo	Común	9 (2.3)
	Oclusión del dispositivo	Común	5 (1.3)
Infecciones e infestaciones			
	Infección de la herida postoperatoria	Muy común	82 (20.8)
	Celulitis en el sitio de la incisión	Común	8 (2.0)
	Infección posterior al procedimiento	Común	7 (1.8)
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento			
	Dolor por el procedimiento	Muy común	96 (24.3)
	Eritema en el sitio de la incisión	Muy común	67 (17.0)
	Reacción en el sitio del procedimiento	Muy común	46 (11.6)
	Secreción posterior al procedimiento	Muy común	43 (10.9)
	Dolor en el sitio de incisión	Común	21 (5.3)
	Hemorragia posterior al procedimiento	Común	12 (3.0)
	Complicación gastrointestinal del estómago	Común	10 (2.5)
	Molestia posterior al procedimiento	Común	6 (1.5)
	Ileo postoperatorio	Común	4 (1.0)
	Complicación	Común	4 (1.0)

	postoperatoria		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
	Tejido de granulación excesivo	Muy común	71 (18.0)
a. Muy común (mayor o igual a 10%); común (mayor o igual a 1% y menor a 10%)			

La complicación de la inserción del dispositivo fue una reacción adversa común tanto por la NJ (sonda nasoyeyunal, por sus siglas en inglés) y el PEG-J. Esta reacción adversa se reportó con 1 o más de las siguientes reacciones adversas para el NJ: dolor orofaríngeo, distensión abdominal, dolor abdominal, molestia abdominal, dolor, irritación de la garganta, lesiones gastrointestinales, hemorragia esofágica, ansiedad, disfagia y vómitos. Para la PEG-J, esta reacción adversa fue reportada con 1 o más de las siguientes reacciones adversas: dolor abdominal, molestia abdominal, distensión abdominal, flatulencia o neumoperitoneo. Otras reacciones adversas no graves que se reportaron junto con la complicación de la inserción del dispositivo incluyen: malestar abdominal, dolor abdominal superior, úlcera duodenal, hemorragia por úlcera duodenal, duodenitis erosiva, gastritis erosiva, hemorragia gastrointestinal, peritonitis, neumoperitoneo, úlcera en el intestino delgado.

La dislocación del tubo intestinal hacia atrás en el estómago o una obstrucción en el dispositivo conduce a la reaparición de las fluctuaciones motoras.

Experiencia postcomercialización:

Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Se ha observado polineuropatía en pacientes tratados con combinaciones de levodopa/carbidopa, incluyendo LCGI. En algunos de estos pacientes, se han observado deficiencias del ácido fólico, de la vitamina B12 y la vitamina B6 y homocisteína elevada; la etiología de estas deficiencias de vitaminas no está clara. Se desconoce si existe una relación causal entre polineuropatía y el tratamiento con LCGI u otras combinaciones de levodopa/carbidopa.

Las siguientes reacciones adversas adicionales (presentados en términos preferidos de MedDRA) han sido identificadas durante el uso postcomercialización de LCGI en pacientes con enfermedad de Parkinson.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Anemia, leucopenia, trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico: Reacción anafiláctica.

Trastornos del metabolismo y de nutrición: Aumento de peso.

Trastornos psiquiátricos: Suicidio completado, intento de suicidio, pesadillas, estado de ánimo eufórico, demencia, miedo, pensamiento anormal, desorientación, aumento de la libido, hipoestesia.

Trastornos del sistema nervioso: Ataxia, Alteración de la marcha, convulsiones.

Trastornos oculares: Neuropatía óptica isquémica, visión borrosa, blefaroespasma, diplopía.

Trastornos cardiacos: Palpitaciones, ritmo cardiaco irregular.

Trastornos vasculares: Hipertensión, flebitis.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: Disfonía, dolor de pecho, neumonía por aspiración, respiración anormal.

Trastornos gastrointestinales: Bezoar, colitis isquémica, perforación gástrica, isquemia gastrointestinal, obstrucción gastrointestinal, perforación gastrointestinal, hemorragia del intestino delgado, isquemia del intestino delgado, perforación del intestino delgado, úlcera del intestino delgado, pancreatitis, disgeusia, hipersecreción salival, disfagia, bruxismo, hipo, glosodinia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Edema, urticaria, prurito, eritema, alopecia, rash, melanoma maligno.

Trastornos renales y urinarios: Cromaturia, retención urinaria, incontinencia urinaria, priapismo.

Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración: astenia, malestar general.

Las siguientes reacciones adversas (enumeradas en los términos preferidos de MedDRA) se han observado con los fármacos dopaminérgicos y podrían ocurrir con LCGI:

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: agranulocitosis, anemia hemolítica.

Trastornos del sistema nervioso: Trismos, síndrome neuroléptico maligno.

Trastornos oculares: Síndrome de Horner, midriasis, crisis oculógicas.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Angioedema, Púrpura de Henoch-Schonlein.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción con LCGI. Las siguientes interacciones son conocidas por la combinación genérica de levodopa/carbidopa.

Se debe tener cuidado con la administración simultánea de LCGI con los siguientes medicamentos:

Antihipertensivos:

Se ha producido hipotensión postural sintomática cuando se suman combinaciones de levodopa y un inhibidor de la descarboxilasa al tratamiento de pacientes que ya reciben antihipertensivos. Puede ser necesario un ajuste en la dosis del antihipertensivo.

Antidepresivos:

En raras ocasiones se han reportado reacciones adversas, incluyendo hipertensión y discinesia, producidas por la administración simultánea de antidepresivos tricíclicos y preparaciones con carbidopa/levodopa.

Inhibidores de la COMT:

El uso simultáneo de inhibidores de la COMT (catecol-O-metiltransferasa) y LCGI puede aumentar la biodisponibilidad de la levodopa. La dosis de LCGI puede necesitar un ajuste.

Otros medicamentos:

Antagonistas del receptor de la dopamina (algunos antipsicóticos, ej.: fenotiazinas, butirofenonas y risperidona y antieméticos, ej.; metoclopramida), benzodiacepinas, isoniazida, fenitoína y papaverina pueden reducir el efecto terapéutico de la levodopa. Los pacientes que toman estos medicamentos junto con LCGI deben ser observados cuidadosamente por la pérdida de respuesta terapéutica.

LCGI puede tomarse simultáneamente con la dosis recomendada de un inhibidor de la MAO, que sea selectivo para la MAO tipo B (por ejemplo, selegilina-HCl).

El uso concomitante de selegilina y levodopa/carbidopa se ha asociado con hipotensión ortostática grave.

La levodopa forma un quelato con el hierro en el tracto gastrointestinal que produce una menor absorción de la levodopa.

Como levodopa compete con determinados aminoácidos para el transporte a través de la pared intestinal, la absorción de la levodopa puede verse alterada en los pacientes con dieta rica en proteínas.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosificación:

La dosis total/diaria de LCGI se compone de tres dosis ajustadas individualmente: la dosis en bolo por la mañana, la dosis de mantenimiento continua y las dosis en bolo adicionales administradas en 16 horas aproximadamente. Los casetes del medicamento son para un único uso y no deben ser utilizados por más de 16 horas, aunque exista algún resto del medicamento. No vuelva a utilizar un casete abierto.

Al final del tiempo de almacenamiento, el gel podría llegar a ser de color ligeramente amarillo. Esto no influye en la concentración del fármaco o en el tratamiento.

Dosis matutina:

La dosis matutina es una dosis de carga diaria individualizada administrada dentro de 10 a 30 minutos para lograr un nivel de dosis terapéutica.

Dosis continúa de mantenimiento: La dosis continua de mantenimiento (DCM) se administra después de la dosis matutina y para el resto del periodo de infusión de

16 horas. La DCM está destinada a proporcionar una administración continua a una tasa constante durante el periodo de infusión.

Dosis en bolo extra: La bomba ofrece una función para administrar dosis adicionales para el paciente. Las dosis extras de LCGI se pueden utilizar para ayudar en la valoración y en la terapia estándar para atender las necesidades médicas inmediatas, tales como el rápido deterioro de la función motora. La función de la dosis adicional, es programada por el proveedor de atención médica y puede ser autoadministrada por el paciente durante todo el día. La bomba incluye una función de bloqueo para evitar ajustes accidentales. La dosis extra está personalizada para la administración del medicamento a cada paciente (consulte el manual de la bomba para obtener instrucciones detalladas). Si la necesidad de uso de la característica de dosis extra excede cinco al día, el médico debe considerar el aumento de la dosis continua de mantenimiento.

Después de la titulación inicial, correcciones adicionales de los ajustes de dosis pueden realizarse a lo largo del tiempo.

Tabla . Determinación de Dosis Diaria (Mañana, Continua y Extra)			
	Dosis Matutina	Dosis continua de mantenimiento (DCM)	Dosis Extra
General	Usualmente de 5 a 10 ml, correspondientes a 100 a 200 mg de levodopa y normalmente no excederá los 15 ml (levodopa 300 mg). La dosis matutina calculada debe aumentarse en 3 ml ³ para compensar el cebado del espacio muerto.	Puede oscilar de 1 a 10 ml/hora (20 a 200 mg levodopa/hora) y usualmente es de 2 a 6 ml / hora (40 a 120 mg levodopa/hora). En casos excepcionales puede ser necesario una dosis más alta	Usualmente 0.5 a 2.0 ml. En casos raros, puede ser necesaria una dosis más alta. Si hay la necesidad de una dosis extra que excedan cinco por día, el Médico debe considerar aumentar la dosis de mantenimiento.

<p>Inicio del Tratamiento (Día 1)</p>	<p>Los pacientes no deben administrarse el equivalente total de su dosis matutina oral de levodopa / carbidopa. La dosis matutina de LCGI ha de basarse en un porcentaje de la dosis oral de la mañana de levodopa / carbidopa del paciente.</p> <p>Dosis matutina de levodopa / carbidopa oral vs. Porcentaje de Dosis Dada como LCGI</p> <table border="1" data-bbox="496 751 808 1094"> <thead> <tr> <th>Si la dosis oral por la mañana es</th> <th>LCGI % dado</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0-200 mg</td> <td>80%</td> </tr> <tr> <td>201-399 mg</td> <td>70 %</td> </tr> <tr> <td>Mayor o igual a 400 mg</td> <td>60 %</td> </tr> </tbody> </table>	Si la dosis oral por la mañana es	LCGI % dado	0-200 mg	80%	201-399 mg	70 %	Mayor o igual a 400 mg	60 %	<p>La DCM es ajustable en pasos de 0.1 ml/hora (2 mg / hora).</p> <p><u>Cálculo:</u> Dosis del día anterior menos la dosis matutina = A mg, Dividir A mg por 20 mg/mL = B mL Dividir B ml por 16 horas = C ml/hora C x 0.9 = D ml/hora tasa de infusión</p>	<p>Se puede administrar cada hora, comenzando con dosis de 1 ml.</p>
Si la dosis oral por la mañana es	LCGI % dado										
0-200 mg	80%										
201-399 mg	70 %										
Mayor o igual a 400 mg	60 %										
<p>Día 2 hasta el periodo de titulación (la titulación generalmente toma de 4 a 7 días</p>	<p>La dosis matutina puede ser ajustada conforme sea necesario basado en la respuesta del paciente a la dosis diaria matutina del día anterior.</p>	<p>Última tasa de infusión del día anterior</p> <p>La DCM es ajustable en pasos de 0.1 ml/hora (2 mg/hora).</p>	<p>Se puede dar cada hora, comenzando con una dosis de 1 ml.</p>								
<p>Periodo de dosis diaria estable</p>	<p>Una vez establecida la dosis efectiva matutina, no es necesario hacer ajustes adicionales.</p>	<p>Mantener la última tasa de infusión del día anterior</p>	<p>Se puede dar cada 2 horas conforme sea necesario (usualmente establecido entre 0.5 a 2 ml por uso)</p>								
<p>^a La cantidad puede variar dependiendo de la sonda utilizada.</p>											

Si medicamento está justificado se puede administrar LCGI durante la noche.

Monitorización del tratamiento: Un deterioro súbito en la respuesta al tratamiento con fluctuaciones motoras recurrentes debería dar lugar a la sospecha que la parte distal de la sonda se ha desplazado desde el duodeno/yejuno hacia el estómago. La ubicación de la sonda se debe determinar por medio de rayos X y el extremo de la sonda deberá volver a colocarse en el duodeno/yejuno.

Grupo etario:

Población pediátrica:

La seguridad de LCGI en pacientes menores de 18 años aún no ha sido establecida y su uso en pacientes menores de 18 años no es recomendable.

Población geriátrica:

Existe una considerable experiencia en el uso de levodopa/carbidopa en pacientes de edad avanzada. Las recomendaciones de dosificación indicadas con anterioridad reflejan los datos clínicos derivados de esta experiencia.

Vía de Administración: Intestinal

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 19.13.0.0.N20

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto versión CCDS 04881013; Octubre 2013 y la Información para prescribir versión CCDS 04881013; Octubre 2013, para el producto de la referencia.

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

3.1.7. INCLUSIÓN EN NORMAS FARMACOLÓGICAS

3.1.7.1. 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.

3.1.9. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN

A) PRODUCTOS BIOLÓGICOS/BIOTECNOLÓGICOS

3.1.9.1. HUMIRA TM

Expediente : 19939766
 Radicado : 2015163974

Fecha : 09/12/2015
 Interesado : AbbVie S.A.S
 Fabricante : Vetter Pharma-Fertigung GmbH.

Composición: Cada jeringa prellenada contiene 40 mg 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

Psoriasis en placa:

Adultos: 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.

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.

Contraindicaciones:

Advertencias y precauciones: Riesgo de infección por legionella y listeria

Adicional 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 la dosificación
- Modificación de las advertencias y precauciones
- Inserto versión CCDS 03320915; Septiembre/ 2015
- Información para prescribir versión CCDS 03320915; Septiembre/ 2015

Nueva dosificación

Dosificación y administración

1. Adultos

2. Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica y Espondiloartritis Axial (Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis Axial no radiográfica).

3. La dosis recomendada de Humira para pacientes adultos con artritis reumatoide, artritis psoriásica o espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) es de 40 mg administrados en semanas alternas en dosis única por vía subcutánea. Metotrexato (MTX), glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos y otros FARMES pueden continuarse durante el tratamiento con Humira.

En artritis reumatoide, algunos pacientes que no toman simultáneamente MTX pueden obtener beneficio adicional al aumentar la frecuencia de la dosificación de Humira a 40 mg cada semana (Opcional).

Enfermedad de Crohn

El régimen de dosificación recomendado de Humira para pacientes adultos con enfermedad de Crohn se inicia con 160 mg en el Día 1 (administrados como 4 inyecciones de 40 mg en un día o como 2 inyecciones de 40 mg al día por dos días consecutivos), seguido por 80 mg dos semanas más tarde (Día 15). Otras dos semanas más tarde (Día 29) comenzar con una dosis de mantenimiento de 40 mg administrada en semanas alternas. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores (por ejemplo, 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con Humira.

Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de Humira a 40 mg cada semana.

Algunos pacientes que no hayan respondido a la semana 4 se pueden beneficiar de una terapia de mantenimiento continuo hasta la semana 12. La terapia continuada debe ser reconsiderada cuidadosamente en un paciente que no haya respondido dentro de este periodo de tiempo.

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Colitis Ulcerativa

El régimen de dosificación de inducción recomendado de Humira para pacientes adultos con colitis ulcerativa moderada a severa es de 160 mg en la Semana 0 (la dosis puede administrarse como cuatro inyecciones en un día o como dos inyecciones al día por dos días consecutivos) y 80 mg en la Semana 2. Después del tratamiento de

inducción, la dosis recomendada es de 40 mg en semanas alternas, vía inyección subcutánea. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores (por ejemplo, 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con Humira.

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de Humira a 40 mg cada semana.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza usualmente dentro de las semanas 2-8 de tratamiento. Adalimumab debe continuarse solamente en los pacientes que han presentado respuesta durante las primeras 8 semanas de terapia.

Psoriasis en Placa

La dosis recomendada de Humira para pacientes adultos con psoriasis en placa es una dosis inicial de 80 mg, seguido por 40 mg, administrados en semanas alternas, comenzando una semana después de la dosis inicial.

Hidradenitis supurativa

La dosis recomendada de Humira para pacientes adultos con Hidradenitis supurativa (HS) es una dosis inicial de 160mg en el Día 1 (administrada como cuatro inyecciones de 40mg en un día o dos inyecciones de 40mg diarias durante dos días consecutivos), seguidos de 80mg dos semanas después al Día 15 (administrados como dos inyecciones de 40mg en un día). Dos semanas después (Día 29) continuar con una dosis de 40mg cada semana. Si fuera necesario, es posible continuar con el uso de antibióticos durante el tratamiento con Humira.

Si el tratamiento necesita ser interrumpido, Humira puede volver a ser introducido. En pacientes que no presenten ningún beneficio luego de 12 semanas de tratamiento, debe reconsiderarse la continuación de la terapia.

4.

5. Pediatría

Artritis Idiopática Juvenil

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

Nota: El estudio clínico que respalda la indicación se realizó utilizando una dosis por área de superficie corporal durante la fase controlada. En la parte de etiqueta abierta del estudio, la dosis fue cambiada a una dosis fija de acuerdo con un peso corporal límite.

La dosis de Humira recomendada para pacientes de 2 años de edad o mayores con artritis idiopática juvenil poliarticular (JIA) se basa en el peso, como se muestra a continuación. Metotrexato, glucocorticoides, AINEs y/o analgésicos pueden continuarse durante el tratamiento con Humira.

Pacientes (2 años de edad o mayores)	Dosis
10 Kg (22 lbs) a menor a 15 Kg (33 lbs)	10 mg en semanas alternas
15 Kg (33 lbs) a menor a 30 Kg (66 lbs)	20 mg en semanas alternas
Mayor o igual a 30 Kg (66 lbs)	40 mg en semanas alternas

Humira no ha sido estudiado en pacientes con JIA poliarticular de menos de 2 años de edad o en pacientes con peso menor a 10 Kg.

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular de 2 a 12 años de edad

La dosis de Humira recomendada para pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular, de 2-12 años, es de 24 mg/m² de área de superficie corporal hasta una dosis única máxima de 20 mg de adalimumab (para pacientes entre 2 < 4 años de edad) y hasta una dosis única máxima de 40 mg de adalimumab (para pacientes entre 4-12 años de edad) administrado en semanas alternas, por inyección subcutánea. El volumen para inyección se selecciona con base en la estatura y peso de los pacientes (Tabla 1).

Un vial pediátrico de 40 mg está disponible para pacientes que necesitan ser administrados con menos de la dosis completa de 40 mg.

Tabla 1: Dosis de Humira en Mililitros (mL) por Estatura y Peso de Niños con Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

Altura (cm)	Peso corporal total (Kg)												
	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70
80	0.2	0.3	0.3	0.3									
90	0.2	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4							
100	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5					

1 1 0	0. 3	0. 3	0. 4	0. 4	0. 4	0. 5	0. 5	0. 5	0. 5	0. 6	0. 6		
1 2 0	0. 3	0. 4	0. 4	0. 4	0. 5	0. 5	0. 5	0. 6	0. 6	0. 6	0. 6	0. 7	0. 7
1 3 0		0. 4	0. 4	0. 5	0. 5	0. 5	0. 6	0. 6	0. 6	0. 6	0. 7	0. 7	0. 7
1 4 0		0. 4	0. 4	0. 5	0. 5	0. 6	0. 6	0. 6	0. 7	0. 7	0. 7	0. 7	0. 8*
1 5 0			0. 5	0. 5	0. 6	0. 6	0. 6	0. 7	0. 7	0. 7	0. 7	0. 8*	0. 8*
1 6 0			0. 5	0. 5	0. 6	0. 6	0. 7	0. 7	0. 7	0. 8*	0. 8*	0. 8*	0. 8*
1 7 0				0. 6	0. 6	0. 6	0. 7	0. 7	0. 8*	0. 8*	0. 8*	0. 8*	0. 8*
1 8 0					0. 6	0. 7	0. 7	0. 8*	0. 8*	0. 8*	0. 8*	0. 8*	0. 8*

* La dosis única máxima es 40 mg (0.8 mL)

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular a partir de los 13 años de edad:

Para adolescentes a partir de los 13 años de edad, una dosis de 40 mg es administrada en semanas alternas sin importar el área de superficie corporal.

Un PEN de 40 mg y una jeringa prellenada de 40 mg también están disponibles para pacientes a quienes se les debe administrar una dosis completa de 40 mg.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica generalmente se logra en el lapso de 12 semanas de tratamiento. Debe reconsiderarse cuidadosamente la terapia continua en un paciente que no responde en este período de tiempo.

No existe uso relevante de Humira en niños menores a 2 años de edad para esta indicación.

Artritis relacionada con entesitis

La dosis recomendada de Humira para pacientes de 6 años de edad o mayores, con artritis relacionada con entesitis, es de 24 mg/m² de área de superficie corporal, hasta un máximo de una dosis simple de 40 mg de adalimumab, administrada en semanas alternas por vía de inyección subcutánea. El volumen de la inyección se selecciona en base a la altura y peso del paciente (Tabla 2).

Tabla 2: Dosis de Humira en Mililitros (mL) por Estatura y Peso de Niños con Artritis

relacionada con Entesitis													
Altura (cm)	Peso corporal total (Kg)												
	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70
80	0.2	0.3	0.3	0.3									
90	0.2	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4							
100	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5					
110	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6		
120	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7
130		0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7
140		0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8*
150			0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8*	0.8*
160			0.5	0.5	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*
170				0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*
180					0.6	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*

* La dosis única máxima es 40 mg (0.8 mL)

Humira no ha sido estudiado en pacientes con artritis relacionada con entesitis, de menos de 6 años de edad.

Enfermedad de Crohn en pediatría

Pacientes con peso corporal menor a 40 Kg: La dosis inicial (Día 1) es de 80 mg (dos inyecciones de 40 mg en el día 1), seguidas de 40 mg dos semanas después (Día 15). Dos semanas después (Día 29) comenzar una dosis de mantenimiento como sigue:

- Para enfermedad de Crohn severamente activa, 20 mg en semanas alternas.
- Para enfermedad de Crohn moderadamente activa, 10 mg en semanas alternas.

Pacientes con peso corporal mayor o igual a 40 Kg: La dosis inicial (Día 1) es de 160 mg (cuatro inyecciones de 40 mg en el día 1 o dos inyecciones de 40 mg diarias por

dos días consecutivos), seguidas de 80 mg dos semanas después (Día 15). Dos semanas después (Día 29) comenzar una dosis de mantenimiento como sigue:

- Para enfermedad de Crohn severamente activa, 40 mg en semanas alternas.
- Para enfermedad de Crohn moderadamente activa, 20 mg en semanas alternas.

Algunos pacientes pueden beneficiarse al incrementar la frecuencia a un esquema semanal si se experimenta una exacerbación o una respuesta inadecuada.

Humira no ha sido estudiado en niños de menos de 6 años de edad con Enfermedad de Crohn.

Psoriasis en Placa en pediatría

La dosis recomendada de Humira es de 0.8mg/Kg (hasta un máximo de 40mg por dosis) administrada por vía subcutánea semanalmente durante las primeras dos dosis y luego de eso en semanas alternas. La terapia por más de 16 semanas debe ser cuidadosamente considerada en los pacientes que no han respondido durante este periodo de tiempo.

Si se indica la continuación del tratamiento, se debe seguir la guía descrita anteriormente respecto a la dosis y a la duración del tratamiento.

No hay relevancia en el uso de Humira en niños de menos de 4 años de edad en esta indicación.

El volumen de las inyecciones debe estar basado en el peso corporal del paciente (Tabla 3).

Tabla 3: Dosis de Humira en mililitros (mL) por peso corporal en pacientes pediátricos con psoriasis

Peso corporal (Kg)	Dosis en Psoriasis pediátrica
13 – 16	0.2 mL (10 mg)
17 – 22	0.3 mL (15 mg)
23 – 28	0.4 mL (20 mg)
29 – 34	0.5 mL (25 mg)
35 – 40	0.6 mL (30 mg)
41 – 46	0.7 mL (35 mg)
47+	0.8 mL (40 mg)

Nuevas advertencias y precauciones

Episodios Neurológicos

Los antagonistas del FNT, incluyendo Humira, se han asociado en casos raros con la nueva aparición o exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de

enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluyendo la esclerosis múltiple, neuritis óptica y la enfermedad desmielinizante periférica, incluyendo el síndrome de Guillain Barré. Los médicos deben tener precaución en considerar el uso de Humira en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, preexistentes o de reciente aparición; la discontinuación de Humira debe ser considerada si alguno de estos trastornos se desarrolla.

Uso geriátrico

La frecuencia de infección grave entre los individuos mayores de 65 años de edad tratados con Humira fue más alta que para los individuos menores de 65 años de edad.

Del número total de individuos en los estudios clínicos con Humira, el 9.4% era de 65 años o mayores, mientras que aproximadamente el 2.0% tenía 75 años y mayores.

Debido a que existe una incidencia más alta de infecciones en la población de personas de edad avanzada en general, debe tenerse precaución al tratar a estas personas.

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 que sea concluida la solicitud de modificación conceptuada en Acta No. 03 de 2016 numeral 3.1.9.1

3.1.9.2. ADCETRIS

Expediente : 20058697
 Radicado : 2015166262
 Fecha : 11/12/2015
 Interesado : Takeda S.A.S.

Composición: Cada vial contiene 50mg de Brentuximab Vedotina

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.

Contraindicaciones: Está contraindicado su uso en combinación con bleomicina debido a que puede causar toxicidad pulmonar.

Precauciones:

- 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.
- Síndrome de lisis tumoral.
- Neuropatía periférica
- Neutropenia
- Stevens-johnson síndrome
- Adcetris puede causar dano 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 posología.
- Modificación de Contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto versión CCDS 5.0 / IPP CCDS 5.0
- Información Para Prescribir versión CCDS 5.0 / IPP CCDS 5.0

Nueva Posología:

La dosis recomendada es de 1,8 mg/kg, administrados en perfusión intravenosa a lo largo de 30 minutos cada 3 semanas.

La dosis inicial recomendada para el retratamiento de los pacientes con LH o LACG en recaída o refractario que han respondido previamente al tratamiento con Adcetris® es de 1,8 mg / kg administrados en perfusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. Alternativamente, el tratamiento puede ser iniciado en la última dosis tolerada.

La dosis inicial recomendada en pacientes con insuficiencia renal grave es de 1,2 mg/kg administrados en perfusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. Los pacientes con insuficiencia renal deben ser estrechamente monitoreados en caso de eventos adversos.

La dosis inicial recomendada en pacientes con insuficiencia hepática es de 1,2 mg/kg administrados en perfusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. Los pacientes con insuficiencia hepática deben ser estrechamente monitoreados en caso de eventos adversos.

No se debe administrar en inyección intravenosa rápida o en bolo.

Si el paciente pesa más de 100 kg, la dosis debe calcularse basándose en un peso de 100 kg.

Debe continuarse el tratamiento hasta que se produzca una progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable

Nuevas 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 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 las cuales figurarán en adelante:**

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

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar la posología a las indicaciones aprobadas en el registro sanitario y en consecuencia ajustar el inserto y la Información para prescribir.

B) PRODUCTOS DE SINTESIS

3.1.9.3. VISINE

Expediente : 200960
 Radicado : 2015161602
 Fecha : 03/12/2015
 Interesado : Johnson & Johnson de Colombia S.A
 Fabricante : Janssen Pharmaceutica NV

Composición: Cada mL contiene 0.5 mg de tetrahidrozolina clorhidrato

Forma farmacéutica: Solución oftálmica

Indicaciones: Vasoconstrictor.

Contraindicaciones: Glaucoma de ángulo estrecho. Adminístrese con precaución a pacientes con hipertensión o hipertiroidismo, desórdenes cardíacos y niños menores de un año. No deberá administrarse durante el embarazo y a pacientes con posibilidad de 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 Dosificación
- Modificación de las advertencias y precauciones
- Inclusión de:
Sobredosis: La ingestión puede causar inestabilidad cardiovascular, depresión del SNC, incluyendo somnolencia, coma, depresión respiratoria incluyendo apnea.

Nueva dosificación

Forma de Uso: 1 a 2 gotas en el ojo afectado, con un máximo de 4 veces al día.

Nuevas advertencias y precauciones

Advertencias: El uso del producto debe interrumpirse y la condición debe ser evaluada por el médico si no se obtiene alivio en 72 horas, o si la irritación o hiperemia persisten o aumentan, o si desarrolla dolor ocular o cambios en la visión. El uso prolongado y excesivo de este producto puede producir aumento o rebotar hiperemia. El uso del producto puede causar midriasis temporal.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, Glaucoma de ángulo estrecho, Adminístrese con precaución en pacientes con hipertensión o hipotiroidismo, desórdenes cardíacos y niños menores de 2 años de edad.

Precauciones: No se recomienda el uso durante el embarazo y lactancia sin consultar a su médico. Difícilmente produce efecto en la habilidad de manejar u operar equipos. El uso puede ocasionar midriasis, reacciones en el sitio de aplicación (incluyendo ardor ocular y periocular, eritema, irritación, edema, dolor y prurito). Es esperado que la frecuencia, tipo y severidad de la reacción secundaria en niños sea similar que en adultos.

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 Dosificación**
- **Modificación de las advertencias y precauciones**
- **Modificación de información farmacológica relacionada con sobredosis**

Los cuales en adelante figurarán:

Dosificación: 1 a 2 gotas en el ojo afectado, con un máximo de 4 veces al día.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, Glaucoma de ángulo estrecho, Adminístrese con precaución en pacientes con hipertensión o hipotiroidismo, desórdenes cardíacos y niños menores de 2 años de edad.

Precauciones: No se recomienda el uso durante el embarazo y lactancia sin consultar a su médico. Difícilmente produce efecto en la habilidad de manejar u operar equipos. El uso puede ocasionar midriasis, reacciones en el sitio de aplicación (incluyendo ardor ocular y periocular, eritema, irritación, edema, dolor y prurito). Es esperado que la frecuencia, tipo y severidad de la reacción secundaria en niños sea similar que en adultos.

Advertencias: El uso del producto debe interrumpirse y la condición debe ser evaluada por el médico si no se obtiene alivio en 72 horas, o si la irritación o hiperemia persisten o aumentan, o si desarrolla dolor ocular o cambios en la visión. El uso prolongado y excesivo de este producto puede producir aumento o rebotar hiperemia. El uso del producto puede causar midriasis temporal.

Sobredosis: La ingestión puede causar inestabilidad cardiovascular, depresión del SNC, incluyendo somnolencia, coma, depresión respiratoria incluyendo apnea.

3.1.9.4. **ISENTRESS® 400 mg** **ISENTRESS® TABLETAS MASTICABLES 25mg** **ISENTRESS®**

Expediente : 19988423 / 20060995 / 20060996
 Radicado : 2015163082
 Fecha : 04/12/2015
 Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S
 Fabricante : Merck Sharp & Dohme International GmbH (Singapore Branch)

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 400 mg de raltegravir
 Cada tableta masticable contiene 25 mg de raltegravir
 Cada tableta masticable contiene 100 mg de raltegravir

Forma farmacéutica: Tableta recubierta – Tableta masticable

Indicaciones de Isentress® 400 mg: Indicado en combinación con otros agentes antiretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH-1 en pacientes con exposición a tratamientos y evidencia de replicación del VIH-1 a pesar de la terapia antirretroviral en curso.

Indicaciones de Isentress® Tabletas Masticables 25mg y Isentress®: Indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1).

Contraindicaciones de Isentress® 400 mg: Pacientes que son hipersensibles a cualquier componente de este fármaco. Embarazo, lactancia y niños menores de 2 años.

Contraindicaciones de Isentress® Tabletas Masticables 25mg y Isentress®: Isentress® está contraindicado en pacientes que son hipersensibles a cualquier componente de este fármaco.

Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de la dosificación
- Información para prescribir versión 05 2015
- Inserto versión 05 2015

Nueva dosificación

Dosificación y Administración

Isentress® está disponible en la presentación de tabletas por 400 mg, tabletas masticables en concentraciones de 100 mg (ranurada) y 25 mg y gránulos para suspensión oral* (sobres de uso único por 100 mg).

* Isentress® Gránulos para suspensión oral se encuentra actualmente en trámite de registro sanitario en Colombia.

Dado que las formulaciones no son bioequivalentes, no sustituya las tabletas masticables o los gránulos para suspensión oral por la tableta de 400 mg.

La dosis máxima de las tabletas masticables es 300 mg dos veces al día.

La dosis máxima de la suspensión oral es 100 mg dos veces al día.

Cada sobre de uso único para suspensión oral, contiene 100 mg de raltegravir, el cual es suspendido en 5 mL de agua para una concentración final de 20 mg/ mL. La suspensión debe ser administrada dentro de los 30 minutos siguientes a la preparación de la mezcla. Para más detalles de la preparación y administración de la suspensión, ver Instrucciones de uso.

Isentress® puede ser administrado con o sin alimentos.

Isentress® se deberá administrar en un régimen combinado con otros agentes antirretrovirales.

Para el tratamiento de pacientes con infección por VIH-1, la dosificación de Isentress® es:

Adultos: Una tableta de 400 mg administrada por vía oral, dos veces al día.

Pacientes Pediátricos:

Pacientes con peso corporal igual o mayor a 25 Kg: Una tableta de 400 mg administrada por vía oral, dos veces al día. Si el paciente no es capaz de tragar la tableta, considere la tableta masticable, como se especifica en la Tabla 1.

Tabla 1: Dosis Recomendada* de Isentress® Tabletas Masticables para pacientes pediátricos con un peso corporal de al menos 25 Kg

Peso Corporal (kg)	Dosis	Número de tabletas masticables
25 a < 28	150 mg dos veces al día	1.5 x 100 mg+dos veces al día
28 a < 40	200 mg dos veces al día	2 x 100 mg dos veces al día
Al menos 40	300 mg dos veces al día	3 x 100 mg dos veces al día

*La recomendación de la dosis según el peso corporal para las tabletas masticables está basada en aproximadamente una dosis de 6mg/kg dos veces al día.

*Las tabletas masticables de 100 mg pueden ser divididas en mitades iguales.

Pacientes de por lo menos 4 semanas de edad y un peso corporal entre 3 Kg y menos de 25 Kg: La dosis basada en el peso, dos veces al día, se especifica en la Tabla 2.

Para pacientes con un peso corporal entre 11 y 20 Kg, pueden ser usadas tanto las tabletas masticables como la suspensión oral, como se especifica en la Tabla 2. Los pacientes pueden continuar el tratamiento con gránulos para suspensión hasta alcanzar un peso por debajo de 20 Kg. Refierase a la Tabla 2 para la dosis apropiada.

Tabla 2: Dosis Recomendada* de Isentres[®] Gránulos para Suspensión Oral y Tablet Masticables en pacientes pediátricos con un peso corporal menor a 25 Kg

Peso Corporal (kg)	Volumen (Dosis) de Suspensión a ser administrada	Número de tabletas masticables
3 a < 4	1 mL (20 mg) dos veces al día	
4 a < 6	1,5 mL (30 mg) dos veces al día	
6 a < 8	2 mL (40 mg) dos veces al día	
8 a < 11	3 mL (60 mg) dos veces al día	
11 a < 14+	4 mL (80 mg) dos veces al día	3 x 25 mg dos veces al día
14 a < 20+	5 mL (100 mg) dos veces al día	1 x 100 mg dos veces al día
20 a < 25		1,5 x 100 mg [‡] dos veces al día
<p>*La recomendación de dosis basada en el peso para las Tablet Masticables y la Suspensión oral está basada en aproximadamente 6 mg/ Kg/ dosis dos veces al día. +Para peso entre 11 y 20 Kg pueden ser usadas ambas presentaciones. Nota: Las Tablet Masticables están disponibles en una concentración de 25 mg y 100 mg. ‡ Las Tablet Masticables de 100 mg pueden ser divididas en mitades iguales.</p>		

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe retirar de lo solicitado lo referente a la presentación en gránulos por cuanto la misma no se encuentra aprobada.

3.1.9.5. VOLIBRIS® 5mg TABLETAS RECUBIERTAS VOLIBRIS® 10mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20001583 / 20001582
Radicado : 2015160206 / 2015160204
Fecha : 01/12/2015
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.
Fabricante : Patheon INC

Composición: Cada tableta contiene 5/10 mg de Ambrisentan

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión pulmonar (HTP) clasificada por la organización mundial de la salud como clase II y III para mejorar la capacidad del ejercicio, disminuir los síntomas HTP y retrasar el empeoramiento clínico

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento o a cualquiera de sus componentes. No administrar a mujeres embarazadas porque puede causar daño fetal. Se ha observado disminución de hemoglobina en las primeras semanas. Se debe determinar valores de hemoglobina al inicio, al mes y después periódicamente. Se debe evaluar la función hepática antes de la iniciación de ambrisentan. Se recomienda monitoreo mensual de las aminotransferasas. Moderado edema periférico. Menores de 18 años, lactancia y disfunción hepática.

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

- Modificación de Dosificación
- Modificación de Indicaciones
- Modificación en contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Inserto para el usuario Versión 14.0 del 29 de Noviembre de 2015
- Información para el prescriptor Versión 14.0 del 29 de Noviembre de 2015

Nueva de Dosificación

General

Ambrisentan es para uso oral y puede ser administrado con o sin alimento. El tratamiento deberá ser iniciado únicamente mediante un médico experto en el tratamiento de la PAH.

Dosis recomendada en adultos

Ambrisentan como agente único

El tratamiento de ambrisentan debe ser iniciado con una dosis diaria de 5 mg. Considerar incrementar la dosis diaria a 10 mg si la dosis de 5 mg es tolerada.

Ambrisentan utilizado con Tadalafilo

Cuando se utiliza en combinación con Tadalafilo, la dosis de ambrisentan debe ajustarse a 10 mg una vez al día.

Uso con ciclosporina A

Cuando se coadministra con ciclosporina A, la dosis de ambrisentan debe limitarse a 5 mg administrados una vez al día.

Dosis recomendada en adolescentes y pacientes pediátricos

La seguridad y la eficacia de ambrisentan no se han establecido en pacientes menores de 18 años de edad, y por lo tanto, el uso de ambrisentan en estos pacientes no es recomendado.

Instrucciones de dosis en poblaciones especiales

Ancianos

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de 65 años en adelante.

Deterioro Renal

El metabolismo renal y la excreción de ambrisentan son mínimas, así que es improbable que se requiera ajuste de dosis en pacientes con deterioro renal.

Deterioro Hepático

Ambrisentan no ha sido estudiado en sujetos con deterioro hepático severo o con transaminasas hepáticas elevadas clínicamente significativas. Sin embargo, se espera que el deterioro hepático aumente la exposición (C_{max} y AUC) a ambrisentan, ya que sus principales vías de metabolismo son glucuronidación y, en menor medida, oxidación, con eliminación subsecuente en la bilis. Por lo tanto, no se recomienda ambrisentan en esta población de pacientes.

- Nuevas Indicaciones

Ambrisentan está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (PAH) clasificada por la Organización Mundial de la Salud como clase II y III:

- para mejorar la habilidad del ejercicio, disminuir los síntomas de la PAH, y retrasar el empeoramiento clínico.
- en combinación con Tadalafilo para reducir el riesgo de falla clínica (un compuesto de muerte, hospitalización por PAH, progresión de la enfermedad y respuesta clínica no satisfactoria) y para aumentar la respuesta clínica satisfactoria y la habilidad para ejercitarse

- Nuevas contraindicaciones, precauciones o advertencias

Contraindicaciones:

Ambrisentan está contraindicado en mujeres embarazadas. Hipersensibilidad al medicamento o cualquiera de sus componentes.

Ambrisentan está contraindicado en fibrosis pulmonar idiopática (IPF) con o sin hipertensión pulmonar secundaria.

Advertencias especiales y precauciones especiales para uso

Insuficiencia Hepática

Se han observado elevaciones de las enzimas hepáticas con antagonistas de los receptores de la endotelina (ERA) (consultar Propiedades Farmacodinámicas).

Realizar pruebas de funcionamiento hepático de acuerdo a la clínica. Si las aminotransferasas (alanina aminotransferasa, ALT o aspartato aminotransferasa, AST) son mayores a 3 veces el límite superior del nivel normal, no se recomienda el inicio de ambrisentan.

Los pacientes con insuficiencia cardiaca derecha clínicamente significativa, enfermedad hepática pre-existente, elevaciones previas de aminotransferasas debidas a medicamentos o tomando concurrentemente medicamentos concomitantemente que se sabe aumentan las aminotransferasas pueden estar en un riesgo mayor de desarrollar elevación de aminotransferasas con ambrisentan.

Se debe vigilar las aminotransferasas según lo indique el estado clínico.

Si el paciente desarrolla elevaciones de aminotransferasa clínicamente significativas o si las elevaciones de éstas están acompañadas por signos o síntomas de lesión hepática (por ejemplo, ictericia), la terapia con ambrisentan deberá ser discontinuada.

En pacientes sin síntomas clínicos de lesión hepática o de ictericia debe ser considerado el reinicio de ambrisentan después de la resolución de las anomalías de enzimas hepáticas.

Se sabe que se presentan daño hepático y hepatitis autoinmune en pacientes con PAH y auto-anticuerpos son frecuentemente encontrados en IPAH. Se han reportado casos consistentes con hepatitis autoinmune, incluyendo posible exacerbación de hepatitis autoinmune subyacente, y daño hepático en terapia con ambrisentan, aunque no está clara la contribución de ambrisentan a estos eventos.

Por lo tanto, se debe buscar signos clínicos de daño hepático y debe tenerse precaución en los pacientes cuando se use ambrisentan solo o concomitantemente con otros medicamentos que se conozca estén asociados con daño hepático debido a que se desconocen los efectos aditivos de ambrisentan con esos agentes.

El manejo de la hepatitis autoinmune en pacientes con PAH debe optimizarse antes de la iniciación y durante el tratamiento con ambrisentan. Si los pacientes desarrollan signos o síntomas de hepatitis, o sufran exacerbación de hepatitis autoinmune pre-existente se debe discontinuar ambrisentan.

Otros ERAs se han asociado con elevaciones de aminotransferasea (AST, ALT), hepatotoxicidad, y casos de insuficiencia hepática.

En pacientes que desarrollen insuficiencia hepática después del inicio de la terapia con ambrisentan, se debe investigar a fondo la causa del daño hepático.

Se debe discontinuar el ambrisentan si las elevaciones de aminotransferasas hepáticas son $>5x$ ULN o si las elevaciones se acompañan de bilirrubina $>2x$ ULN, o por signos o síntomas de disfunción hepática o se excluyen otras causas.

Cambios Hematológicos

Se han observado reducciones en concentraciones de hemoglobina y hematocritos con ERA incluyendo ambrisentan, y ha habido casos en donde esto ha resultado en anemia, requiriendo transfusión algunas veces.

Se observaron disminuciones de hemoglobina y hematocrito en los estudios clínicos dentro de las primeras semanas de terapia y generalmente se estabilizaron posteriormente.

La disminución promedio en hemoglobina desde la línea basal hasta el final del tratamiento fue de 0.8 g/dl para pacientes que están recibieron ambrisentan en los estudios controlados con placebo de 12 semanas.

Las disminuciones promedio a partir de la basal (variando desde 0.9 a 1.2 g/dL) en las concentraciones de hemoglobina persistieron durante los 4 años de tratamiento con ambrisentan en la extensión a largo plazo de los estudios clínicos piloto Fase 3.

Se recomienda que se mida la hemoglobina antes del inicio de ambrisentan, de nuevo al mes y posteriormente de forma periódica. El inicio de la terapia con ambrisentan no se recomienda en pacientes con anemia clínicamente significativa.

En caso de que se observe una disminución clínicamente significativa en hemoglobina durante la terapia y se hayan excluido otras causas, deberá considerarse la discontinuación de ambrisentan.

Retención de Líquidos

Se ha observado edema periférico con ERA, incluyendo ambrisentan.

El edema periférico puede ser también una consecuencia clínica de PAH. La mayoría de los casos de edema periférico en estudios clínicos con ambrisentan fueron de leves a moderados en severidad.

Se han recibido reportes post-comercialización de retención de líquidos ocurridos dentro de unas semanas después de comenzar ambrisentan, y en algunos casos, han requerido la intervención de un diurético o de hospitalización por manejo de fluidos o insuficiencia cardíaca descompensada. Si los pacientes tienen sobrecarga de líquidos pre-existente, esto deberá ser manejado de manera clínicamente apropiada antes de comenzar con ambrisentan.

Si durante la terapia con ambrisentan se desarrolla retención de líquidos clínicamente significativa, con o sin aumento de peso asociado, deberán tomarse nuevas evaluaciones para determinar la causa, tales como insuficiencia cardíaca subyacente o ambrisentan, y la posible necesidad para tratamiento específico o discontinuación de terapia con ambrisentan.

Enfermedad Pulmonar Venooclusiva

Si los pacientes desarrollan edema pulmonar agudo durante el inicio de la terapia con agentes vasodilatadores, como algún antagonista de los receptores endoteliales, se deberá contemplar la posibilidad de que desarrollen enfermedad pulmonar venooclusiva.

- Eventos adversos, propiedades farmacológicas

Experiencia de Estudios Clínicos Pivotaes

La seguridad de ambrisentan fue evaluada durante estudios clínicos en más de 480 pacientes con PAH. A continuación se listan por clase de sistema-órgano y frecuencia las reacciones farmacológicas adversas (ADR) de los datos de los estudios clínicos. Las frecuencias están ajustadas para considerar el placebo y se definen como comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) y no comunes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$). Puede ser que las categorías de frecuencia de reacciones adversas asignadas basadas en la experiencia de estudios clínicos no reflejen la frecuencia de los eventos adversos que ocurren durante la práctica clínica normal.

TRASTORNOS DE LA SANGRE Y DEL SISTEMA LINFÁTICO

Común: Anemia (disminución en hemoglobina y/o hematocrito)

TRASTORNOS DEL SISTEMA INMUNE

No común: Hipersensibilidad (por ejemplo, angioedema, erupción)

TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO

Común: Cefalea

TRASTORNOS CARDÍACOS

Común: Palpitaciones

TRASTORNOS VASCULARES

Común: Ruborización

TRASTORNOS RESPIRATORIOS, TORÁCICOS Y MEDIASTINALES

Común: Congestión nasal, sinusitis, nasofaringitis

La incidencia de congestión nasal estuvo relacionada con la dosis durante la terapia con ambrisentan.

TRASTORNOS GASTROINTESTINALES

Común: Dolor abdominal, estreñimiento

TRASTORNOS HEPATOBILIARES

Común: Aumento de transaminasas hepáticas

Desconocido: Daño hepático, hepatitis autoinmune

Se han reportado casos de hepatitis autoinmune, incluyendo casos de exacerbación de hepatitis autoinmune, y daño hepático de etiología no clara durante el tratamiento con ambrisentan.

TRASTORNOS GENERALES Y AFECCIONES EN EL SITIO DE ADMINISTRACIÓN

Común: Retención de líquidos, Edema periférico

Experiencia de estudios clínicos a largo plazo

Se evaluó la seguridad a largo plazo (>3 meses) del ambrisentan en más de 500 pacientes con PAH. Las reacciones adversas al fármaco, de los datos de estudios clínicos controlados sin placebo, se listan en seguida. Las frecuencias se definen como muy común ($\geq 1/10$) y común ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy común: Anemia (disminuciones de la hemoglobina y/o el hematocrito)

Trastornos del sistema inmunológico

Común: Hipersensibilidad (incluyendo hipersensibilidad al fármaco)

Trastornos del sistema nervioso

Muy común: Mareo y cefalea

Trastornos Cardíacos

Muy común: Palpitaciones

Trastornos Vasculares

Muy común: Rubefacción (incluyendo sofocos bochornos)

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Muy común: Congestión nasal, sinusitis, nasofaringitis y disnea (incluyendo disnea por esfuerzo)

Trastornos gastrointestinales

Muy común: Dolor abdominal (incluyendo superior e inferior) y náusea

Común: Vómito y estreñimiento

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

Común: Exantema (exantema eritematoso, exantema generalizado, exantema macular, exantema papular y exantema prurítico)

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Muy común: Fatiga, retención de fluidos (incluyendo sobrecarga de fluido) y edema periférico

Común: Astenia

Trastornos oculares

Común: Trastorno visual (incluyendo visión borrosa)

Experiencia de un estudio clínico con Ambrisentan, en combinación con Tadalafilo

La seguridad del ambrisentan, en combinación con el Tadalafilo, se evaluó en 302 pacientes con PAH en un estudio clínico, doble ciego y controlado con activo (>3 meses; exposición mediana de 534 días). Las reacciones adversas observadas fueron, en general, consistentes con el perfil de seguridad del ambrisentan como agente único. Las siguientes reacciones adversas se observaron con más frecuencia en la combinación de ambrisentan con Tadalafilo, respecto a cualquiera de los fármacos solos:

Trastornos gastrointestinales

Muy común: Vómito

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy común: Exantema (exantema eritematoso, exantema generalizado, exantema macular, exantema papular y exantema prurítico)

Además se observó la siguiente reacción adversa:

Trastornos del oído y el laberinto

Común: Acúfenos

Experiencia post-comercialización

Además de las reacciones adversas identificadas en los estudios clínicos, las siguientes reacciones adversas fueron identificadas durante el uso posterior a la aprobación de ambrisentan. Ya que estos eventos han sido reportados voluntariamente desde una población con un tamaño desconocido, no se pueden realizar estimaciones de frecuencia.

Trastornos en sangre y tejido linfático

Desconocido: Anemia requiriendo transfusión

Trastornos cardíacos

Desconocido: Insuficiencia cardíaca (asociada con retención de líquidos)

Trastornos vasculares

Desconocido: Hipotensión

Propiedades farmacodinámicas

Se evaluaron los parámetros hemodinámicos invasivos en pacientes con PAH en la línea basal y después de 12 semanas (n = 29) en estudio en Fase 2. El tratamiento con ambrisentan resultó en un incremento significativo en el índice cardíaco promedio (+ 0.3 L/min/m²; 95% CI: 0.15 a 0.51; p <0.001), y una disminución en la presión arterial pulmonar promedio (-5.2 mmHg; 95% CI: -7.6 a -2.9; p <0.001), y resistencia vascular pulmonar promedio (-2.8 mmHg/L/min; 95% CI: -3.8 a -1.8; p <0.001) para el grupo combinado de ambrisentan.

En pacientes con PAH, las reducciones en el péptido natriurético tipo-B (BNP) han demostrado mejorías paralelas en hemodinamia y caminatas de 6 minutos (6MWD). El análisis combinado de los resultados de dos estudios controlados con placebo en Fase 3 demostró que las concentraciones plasmáticas de BNP disminuyeron en pacientes que recibieron ambrisentan por 12 semanas. La concentración plasmática de promedio geométrico de BNP aumentó en 11% en el grupo de placebo, y disminuyó en 29% en el grupo de 2.5 mg, 30% en el grupo de 5 mg, y 45% en el grupo de 10 mg (p <0.001 para cada grupo de dosis). Se observó una asociación positiva entre el cambio en BNP y la mejoría en la clase de la WHO en la Semana 12.

En pacientes con PAH, que recibieron terapia de combinación de primera línea con ambrisentan y Tadalafilo, se observó una mayor disminución con respecto a la línea basal del péptido natriurético pro-tipo B N-terminal (NT-pro-BNP) relativo a la monoterapia agrupada (disminuciones del porcentaje medio de mínimos cuadrados geométricos de 67% contra 50%, respectivamente; p < 0.0001). Se observaron

resultados similares en las comparaciones de la terapia de combinación contra el grupo de monoterapia de ambrisentan (disminución de 56%; $p = 0.0111$) y el grupo de monoterapia de Tadalafilo (disminución de 44%; $p < 0.0001$). La disminución de NT-pro-BNP se observó rápidamente (Semana 4) y se sostuvo hasta la Semana 2.

Mecanismo de acción

Ambrisentan es un ERA, selectivo ET_A , de la clase ácido propanóico, oralmente activo. La endotelina juega un rol significativo en la patofisiología de PAH.

- Ambrisentan bloquea el subtipo de receptor ET_A , localizado predominantemente en las células de músculo liso vascular y miocitos cardíacos. Esto previene la activación mediada de endotelina del segundo sistema de mensajería que resulta en proliferación de célula de músculo liso y vasoconstricción.
- Se espera que la selectividad de ambrisentan para el receptor ET_A sobre el receptor ET_B retenga la producción mediada del receptor ET_B de los vasodilatadores óxido nítrico y prostacilina.

Estudios clínicos/Eficacia

Tratamiento de Hipertensión Arterial Pulmonar

Se completaron dos estudios en Fase 3, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de seguridad y eficacia multicéntrica de 12 semanas en 393 pacientes con PAH. Los dos estudios fueron idénticos en diseño a excepción de la región geográfica del sitio de investigación y las dosis de ambrisentan. Las dosis seleccionadas para el primer estudio fueron de 5 y 10 mg diariamente (192 sujetos), mientras que el segundo estudio evaluó las dosis de 2.5 y 5 mg diariamente (202 sujetos). El criterio de valoración primario del estudio fue una caminata de 6 minutos (6MWD). Además, fueron evaluados para eficacia el tiempo hasta empeoramiento clínico, clase funcional de la WHO, disnea y Encuesta de Salud SF-36.

Se observó un incremento en 6MWD tan pronto como 4 semanas después del inicio del tratamiento con ambrisentan, con una respuesta de dosis observada después de 12 semanas de tratamiento.

Los resultados de AMB-321 demostraron que 5 mg y 2.5 mg po qd de ambrisentan mejoraron el 6MWD corregido de placebo en 59.4 metros ($p < 0.001$) y 32.3 metros ($p = 0.022$), respectivamente.

De manera similar, los resultados de AMB-320 demostraron que 10 mg y 5 mg po qd de ambrisentan mejoraron el 6MWD corregido de placebo en 51.4 metros ($p < 0.001$) y 30.6 metros ($p = 0.008$), respectivamente.

Se observó una mejoría significativa en 6MWD para cada grupo de dosis de ambrisentan en comparación con placebo; por lo tanto, el análisis pre-especificado de los criterios de valoración secundaria tanto en los estudios controlados con placebo individuales, como en el análisis combinado de estos estudios se enfoca en el grupo de ambrisentan combinado. Los estudios individuales no estuvieron estadísticamente potenciados para examinar los criterios de valoración secundarios. Debido a que el tamaño de muestra mayor del análisis combinado en Fase 3 tuvo el mayor poder de examinar criterios de valoración secundarios, éste proporcionó estimaciones más precisas de estos efectos de tratamiento con ambrisentan.

El tiempo hasta el empeoramiento clínico, un indicador de progresión de la enfermedad, fue un criterio de valoración secundario clave en los dos estudios controlados con placebo en Fase 3. La prueba de rango logarítmico para la comparación del grupo de ambrisentan combinado versus placebo demostró que un retraso significativo en el tiempo hasta el empeoramiento clínico de PAH se observó para sujetos que recibieron ambrisentan ($p < 0.001$). Además, la razón de riesgo fue 0.29 (95% CI: 0.14 a 0.59), indicando un 71% de reducción en la probabilidad de empeoramiento clínico dentro del periodo de tratamiento de 12 semanas para sujetos que recibieron ambrisentan en comparación con placebo. Las conclusiones del análisis combinado fueron apoyadas por tendencias similares en los estudios individuales. En AMB-320, un incremento doble en el número de sujetos con un evento de empeoramiento clínico fue observado en el grupo de placebo en comparación con cada grupo de dosis de ambrisentan; sin embargo, la comparación de rango logarítmico del grupo de ambrisentan combinado versus el grupo de placebo no demostró una diferencia estadísticamente significativa en el tiempo hasta el empeoramiento clínico de PAH ($p = 0.214$).¹ En AMB-321, un incremento cuádruple en el número de sujetos con un evento de empeoramiento clínico fue observado en el grupo de placebo en comparación con cada grupo de dosis de ambrisentan. La prueba de rango logarítmico demostró un retraso significativo en el tiempo hasta empeoramiento clínico de PAH para la comparación del grupo combinado de ambrisentan versus el grupo de placebo ($p < 0.001$).

El análisis primario de la clase funcional de la WHO utilizó un cambio de 7 puntos desde la escala de la línea basal (+3, +2, +1, 0, -1, -2, -3). Los cambios positivos (+1, +2, ó +3) indicaron un deterioro en la clase funcional de la WHO, y los cambios negativos (-1, -2, ó -3) indicaron una mejoría en la clase funcional de la WHO. Para el análisis combinado, el grupo combinado de ambrisentan demostró una mejoría global estadísticamente significativa en el cambio desde la línea basal en la clase funcional de

la WHO en la semana 12 en comparación con placebo ($p = 0.009$). El efecto de tratamiento positivo observado para el grupo de ambrisentan combinado se debió principalmente a una reducción quintuple en el porcentaje de sujetos que deterioraron al menos 1 clase de la WHO en comparación con placebo.³ Se observaron tendencias similares en los análisis individuales de AMB-320 ($p = 0.036$)¹ y AMB-321 ($p = 0.117$)², pero no fueron estadísticamente significativas de acuerdo a los procedimientos estadísticos pre-especificados.

Para la Encuesta de Salud SF-36, un análisis de medidas repetidas demostró que la mejoría observada en la escala de funcionamiento físico en el grupo de ambrisentan combinado fue significativamente superior a placebo ($p = 0.003$). Se observó para cada grupo de dosis de ambrisentan una mejoría en comparación con el grupo de placebo; sin embargo, no hubo respuesta de dosis aparente. Las mejorías comparadas con placebo para el resumen del componente físico general y para las escalas individuales del rol físico, vitalidad y salud general fueron observadas también para el grupo combinado de ambrisentan.

El cambio ajustado de placebo desde la línea basal en BDI fue de -0.85 (95% CI: -1.30 a -0.39 , $p < 0.001$) para el grupo de ambrisentan combinado. También se observaron mejorías clínicamente relevantes en BDI en la semana 12 para cada grupo de dosis de ambrisentan en comparación con placebo y estas mejorías parecieron ser mayores para el grupo de 10 mg en comparación con los grupos de 2.5 y 5 mg.³ Se observó una disminución clínicamente relevante desde la línea basal en BDI para el grupo de ambrisentan combinado en comparación con placebo en AMB-320¹ y AMB-321². Esta mejoría fue estadísticamente significativa en AMB-321 ($p = -1.1$; 0.019)², pero debido al procedimiento de comparaciones múltiples pre-especificado, esta mejoría no fue considerada estadísticamente significativa en AMB-320 a pesar de un valor-p pequeño ($p = -0.6$; 0.017).

Los pacientes reclutados en los estudios de Fase 3 fueron elegibles para ser reclutados en un estudio de extensión. El seguimiento a largo plazo de los sujetos que fueron tratados con ambrisentan en los estudios en Fase 3, controlados con placebo y su extensión de marbete abierto ($N = 383$) muestra que el 93% (95% CI: 90.9 a 95.9) siguió con vida al año (estimación Kaplan-Meier) y 91% (287/314) de los cuales aún tomando ambrisentan se encontraba recibiendo monoterapia con ambrisentan. En 2 años, 85% (95% CI: 81.7 a 88.9) siguieron con vida aún (estimación Kaplan-Meier) y 83% (214/259) de los cuales aún tomando ambrisentan se encontraban recibiendo monoterapia con ambrisentan. A 3 años, 79% (95% CI: 75.2 a 83.4) siguieron con vida aún (estimación Kaplan-Meier) y 79% (147/186) de los cuales aún tomando ambrisentan se encontraban recibiendo monoterapia con ambrisentan. Mejorías desde

la línea basal en 6MWD^{15a}, clase funcional WHO^{15b}, y BDI^{15c} se mantuvieron con tratamiento a largo plazo por arriba de 3 años en la extensión del estudio a fase 3.

Mejorías en 6MWD, clase funcional de la WHO y BDI generalmente se mantuvieron por hasta 3 años en los estudios en Fase 2.

La eficacia de ambrisentan pareció similar cuando se administró solo o en combinación con sildenafil y/o un prostanóide, aunque el tamaño de estudio excluyó las comparaciones definitivas del subgrupo.

Ambrisentan, en combinación con Tadalafilo, para el tratamiento de PAH

El efecto de la terapia de combinación de primera línea con ambrisentan y Tadalafilo se demostró en un estudio multicéntrico, doble ciego y controlado con activo, que comparó la combinación de ambrisentan y Tadalafilo con la monoterapia de ambrisentan o Tadalafilo en pacientes con PAH de clase funcional II-III de la WHO. El estudio reclutó 610 pacientes; 605 pacientes recibieron al menos una dosis del fármaco en estudio y 500 cumplieron los criterios para el análisis primario de eficacia.⁴ Los pacientes fueron asignados aleatoriamente 2:1:1 a la dosis una vez al día de 10 mg de ambrisentan + 40 mg de Tadalafilo, 10 mg de ambrisentan, o 40 mg de Tadalafilo. El ambrisentan inició con 5 mg durante 8 semanas y el Tadalafilo con 20 mg durante 4 semanas, después de lo cual la dosis se ajustó de forma ascendente si era tolerada.

El criterio primario de valoración del estudio fue el tiempo al primer evento de falla clínica, adjudicado por un comité independiente. Además se evaluó el cambio de NT-pro-BNP, el porcentaje de pacientes con respuesta clínica satisfactoria y el cambio de 6MWD desde la basal a la Semana 24.

Los pacientes tenían PAH idiopática (53%), PAH hereditaria (3%), o PAH asociada con enfermedades del tejido conectivo, cardiopatías, enfermedad congénita del corazón, infección por VIH o fármacos o toxinas (APAH, 44%). La mediana del tiempo desde el diagnóstico a la primera administración del fármaco del estudio fue de 22 días. Aproximadamente 31% y 69% de los pacientes eran de clase funcional II y III de la WHO, respectivamente. La mediana de la edad de los pacientes fue de 54.4 años (32% fueron ≥ 65 años). La mayoría de los pacientes eran blancos (90%) y mujeres (78%); 46% eran norteamericanos.

12.1.2.2.1. Tiempo a la falla clínica

El tiempo a la falla clínica de la PAH fue un criterio de valoración compuesto definido como el tiempo a la primera ocurrencia de muerte (muerte por cualquier causa),

hospitalización por PAH agravada, progresión de la enfermedad o respuesta clínica a largo plazo no satisfactoria. La hospitalización por PAH agravada se definió como cualquier hospitalización o PAH agravada, trasplante de pulmón o corazón/pulmón, atrioseptostomía o inicio de terapia parenteral con prostanoïdes. La progresión de la enfermedad se definió como una disminución >15% de 6MWD desde la basal, en combinación con síntomas de clase funcional III o IV de la WHO (en dos visitas posbasales consecutivas, separadas por ≥ 14 días). La respuesta clínica a largo plazo no satisfactoria se definió como cualquier reducción de 6MWD inferior a la basal, combinado con una evaluación de clase funcional III en visitas con 6 meses de separación. Los pacientes tratados con ambrisentan + Tadalafilo experimentaron una reducción significativa del riesgo de falla clínica contra los pacientes combinados tratados con monoterapia de ambrisentan o Tadalafilo ($p=0.0002$), monoterapia de ambrisentan ($p=0.0004$), o monoterapia de Tadalafilo ($p=0.0045$). La reducción del riesgo de un evento de falla clínica fue de 50% (HR=0.50, IC de 95%: 0.348, 0.724) con la terapia de combinación, respecto a la monoterapia combinada. Las gráficas de Kaplan-Meier del tiempo a la falla clínica para la terapia de combinación, contra la monoterapia combinada y cada monoterapia, se muestran en la Figura 1; el resumen de los eventos del criterio de valoración primario se muestra en la Tabla 1.

Figura 1 Tiempo a la falla clínica, terapia de combinación de Ambrisentan + Tadalafilo contra monoterapia combinada, monoterapia de Ambrisentan o Tadalafilo (adjudicada), en AMBITION.

Tabla 1 Resumen de los eventos del criterio de valoración primario (adjudicado), en AMBITION

	Ambrisentan + Tadalafilo (N=253) n (%)	Monoterapia combinada (N=247) n (%)	Monoterapia de Ambrisentan (N=126) n (%)	Monoterapia de Tadalafilo (N=121) n (%)
Componente como evento de primera falla clínica				
Muerte (Cualquier causa)	9 (4%)	8 (3%)	2 (2%)	6 (5%)
Hospitalización por PAH agravada	10 (4%)	30 (12%)	18 (14%)	12 (10%)

Progresión de la enfermedad	10 (4%) 17 (7%)	16 (6%) 23 (9%)	12 (10%) 11 (9%)	4 (3%) 12 (10%)
Respuesta clínica a largo plazo no satisfactoria				
	Ambrisentan + Tadalafilo (N=253)	Monoterapia combinada (N=247)	Monoterapia de ambrisentan (N=126)	Monoterapia de Tadalafilo (N=121)
Basal (mediana)	357.0	365.5	368.5	363.3

12.1.2.2.

Respu
esta
clínicaLa
respu

sta clínica satisfactoria a la Semana 24 fue un criterio de valoración secundario compuesto definido como una mejora $\geq 10\%$ de 6MWD, en comparación con la basal, una mejora a o el mantenimiento de los síntomas de clase I o II de la WHO y ningún evento de empeoramiento clínico antes de o en la visita de la Semana 24. El porcentaje de pacientes que lograron una respuesta clínica satisfactoria a la Semana 24 en el grupo de terapia de combinación (39%) fue significativamente mayor que la del grupo combinado de monoterapia (29%, $p=0.0264$, razón de momios de 1.563, IC de 95%: 1.054, 2.319) y significativamente mayor que en el grupo de monoterapia de Tadalafilo (27%, $p=0.0321$, razón de momios de 1.723, IC de 95%: 1.047, 2.833). No se observaron diferencias significativas entre la terapia de combinación y la monoterapia de ambrisentan en la respuesta clínica satisfactoria.

12.1.2.2.3. Habilidad para ejercitarse

Los resultados de 6MWD a las 24 semanas, para el estudio AMBITION, se muestran en la Tabla 2 y en la Figura 4

Tabla 2 Cambios desde la basal en la caminata de 6 minutos a la Semana 24 (metros)_a en el AMBITION

Cambio desde la basal (mediana)	48.98	23.80	27.00	22.70
Diferencia mediana del Ambrisentan + Tadalafilo (IC de 95%)		22.75 (12.00, 33.50)	24.75 (11.00, 38.50)	20.85 (8.00, 33.70)
Valor P		<0.0001	0.0005	0.0030

a. Los valores faltantes a la Semana 24

se imputaron utilizando los puntajes de Peor Rango para pacientes con un evento de falla clínica de muerte u hospitalización adjudicado y de otra manera con la extrapolación de la última observación.

Falta de Beneficio y Aumento en las Hospitalizaciones en la Fibrosis Pulmonar Idiopática

Se realizó un estudio con 492 pacientes (ambrisentan N=329, placebo N=163) con fibrosis pulmonar idiopática (FPI), 11% de los cuales tenían hipertensión arterial pulmonar secundaria (grupo 3 OMS), pero se terminó en fase temprana cuando se determinó que el objetivo primario de eficacia no se alcanzaba.

En este estudio, los pacientes fueron randomizados a ambrisentan o placebo en razón de 2:1. Se observaron noventa eventos (27%) de progresión de FPI (incluyendo hospitalizaciones por causa respiratoria) o muerte en el grupo con ambrisentan comparado con 28 eventos (17%) en el grupo placebo.

La evaluación de los componentes del objetivo primario indicaron que había índices más altos de hospitalizaciones por causa respiratoria, eventos de mortalidad, y disminución de la función respiratoria en el grupo ambrisentan versus placebo.

Por lo tanto, Ambrisentan está contraindicado para pacientes con FPI con o sin hipertensión pulmonar secundaria.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Ambrisentan se absorbe rápidamente en humanos. Las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de ambrisentan ocurren típicamente alrededor de 1.5 horas después de la administración oral tanto en ayunas como sin ayunas. C_{max} y el área bajo la curva de tiempo - concentración plasmática (AUC) aumentan proporcionalmente a la dosis sobre el rango de dosis terapéutica. El estado estable generalmente se logra después de 4 días de dosis repetida.

Un estudio de efecto alimenticio, en donde se involucró la administración de ambrisentan a voluntarios saludables bajo condiciones de ayuno y con comida rica en grasas, indicó que la C_{max} disminuyó en un 12% mientras que el AUC permaneció sin cambios. Esta disminución en la concentración del pico no es clínicamente significativa, y por tanto ambrisentan puede ser administrado con o sin comida.

Distribución

Ambrisentan se enlaza altamente a proteína plasmática. El enlace a proteína plasmática *in vitro* de ambrisentan fue, en promedio, 98.8% e independiente de la concentración sobre el rango de 0.2 - 20 microgramos/mL. Ambrisentan está principalmente enlazado a albúmina (96.5%) y en menor medida a α 1-ácido glicoproteína.⁶⁴³

La distribución de ambrisentan en los glóbulos rojos es baja, con una proporción promedio de sangre: plasma de 0.57 y 0.61 en hombres y mujeres, respectivamente.

Metabolismo

Ambrisentan se glucuroniza mediante varias enzimas UGT (UGT1A9S, UGT2B7S y UGT1A3S) para formar glucuronido de ambrisentan⁷. Ambrisentan se somete también a metabolismos oxidativos, principalmente mediante CYP3A4 y en menor medida mediante CYP3A5 y CYP2C19, para formar 4-hidroximetil ambrisentan, el cual se glucuroniza adicionalmente a 4-hidroximetil ambrisentan glucuronida. En plasma, el AUC de 4-hidroximetil ambrisentan representa aproximadamente el 4% relativo al AUC de ambrisentan original. Además, la afinidad de enlace de 4-hidroximetil ambrisentan para el receptor ET_A humano es más de 100 veces menor que ambrisentan⁶⁶. Por lo tanto, no se espera que 4-hidroximetil ambrisentan contribuya a la actividad farmacológica de ambrisentan.

Los estudios *in vitro* que utilizaron cultivo de hepatocito humano y de rata han demostrado que ambrisentan es un sustrato posible para el transportador de afluencia hepática OATP y el transportador de eflujo P-gp,⁴² pero no para la afluencia hepática o eflujo de proteína co-transportadora de taurocolato de sodio (NTCP) o bomba exportadora de sal biliar (BSEP), respectivamente.

Los datos *in vitro* indican que ambrisentan no muestra una inhibición marcada de UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 o las enzimas del citocromo P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 a concentraciones de hasta 300 μ M. Además, los estudios *in vitro* que usan líneas celulares transfectadas con los genes transportadores

humanos mostraron que ambrisentan no inhibe (P-gp), (BCRP), (MRP2) o (BSEP) a concentraciones de hasta 100 μM .

Ambrisentan mostró inhibición *in vitro* débil de OATP1B1, OATP1B3 y cotransportador de taurocolato sódico (NTCP) con valores IC₅₀ de 47 μM , 45 μM , y aproximadamente 100 μM , respectivamente. Estudios *in vitro* en hepatocitos de rata y humanos no mostraron evidencia de inhibición de ambrisentan de NTCP, OATP, BSEP y MRP2. Asimismo, ambrisentan no induce la expresión proteínica de MRP2, P-gp o BSEP en hepatocitos de rata. Tomados en conjunto, los datos *in vitro* sugieren que no sería de esperarse que ambrisentan, a concentraciones clínicamente relevantes, tuviera un efecto sobre UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 o enzimas del citocromo P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 o transporte vía BSEP, BCRP, P-gp, MRP2, OATP1B1/3, o NTCP.

En voluntarios sanos, se estudiaron los efectos producidos por la dosificación repetida de ciclosporina A (100 – 150 mg dos veces al día) en el perfil farmacocinético en estado estacionario del ambrisentan (5 mg una vez al día), así como los efectos producidos por la dosificación repetida de ambrisentan (5 mg una vez al día) en el perfil farmacocinético en estado estacionario de la ciclosporina A (100 – 150 mg dos veces al día). La C_{max} y el AUC_(0- τ) del ambrisentan experimentaron un incremento (48% y 121%, respectivamente) en presencia de múltiples dosis de ciclosporina A. Con base en estos cambios, la dosis de ambrisentan debe limitarse a 5 mg una vez al día, cuando se coadministre con ciclosporina A. Sin embargo, la administración de dosis múltiples de ambrisentan no tuvo efectos clínicamente relevantes en el nivel de exposición a la ciclosporina A, por lo cual no es necesario ajustar la dosis de ciclosporina A.⁶

Se investigó en 16 voluntarios saludables los efectos de la dosis repetida de ketoconazol (400 mg una vez al día) en la farmacocinética de dosis única de ambrisentan 10 mg. Las exposiciones de ambrisentan según se midió mediante AUC_(0-inf) y C_{max} se incrementaron en 35% y 20%, respectivamente. Es improbable que este cambio en la exposición tenga alguna relevancia clínica y por lo tanto ambrisentan puede ser coadministrado con ketoconazol. Con base en los resultados de este estudio, no se requiere ajustar la dosis de ambrisentan cuando éste se coadministra con inhibidores de la CYP3A.

En voluntarios sanos, se estudiaron los efectos producidos por la dosificación repetida y aguda de rifampina (600 mg una vez al día) en el perfil farmacocinético en estado estacionario del ambrisentan (10 mg una vez al día). Después de la administración de dosis iniciales de rifampina, se observó un incremento transitorio en el AUC_(0- τ) de ambrisentan (87% y 79% después de la primera y la segunda dosis de rifampina, respectivamente). Sin embargo, por el día 7, no hubo efectos clínicamente relevantes

en el nivel de exposición al ambrisentan, después de la administración de dosis múltiples de rifampina. No se requiere ajustar la dosis de ambrisentan cuando éste se coadministra con rifampina.

En voluntarios sanos, se estudió el efecto de ritonavir en el estado de equilibrio farmacocinético de ambrisentan, y el efecto de ambrisentan en el estado de equilibrio farmacocinético de ritonavir. La co-administración de ritonavir (100 mg una vez al día) con ambrisentan (5 mg una vez al día) durante diez días resultó en un ligero cambio en ambrisentan, con un 7% de aumento en C_{max} y un 5% de disminución en $AUC_{(0-T)}$ de ambrisentan. No se observe un cambio significativo en ritonavir (C_{max} o $AUC_{(0-T)}$) cuando se co-administró con ambrisentan. Basado en estos resultados, ritonavir no tuvo efecto significativo en la farmacocinética de ambrisentan, y ambrisentan no tuvo efecto significativo en la farmacocinética de ritonavir a las dosis probadas.

En voluntarios sanos, se estudió el efecto de tacrolimus en el estado de equilibrio farmacocinético de ambrisentan. La co-administración de tacrolimus (a una dosis oral de 0.05 mg/kg dos veces al día) con ambrisentan (5 mg una vez al día) durante seis días resultó en una disminución de 3% en C_{max} y sin cambios en $AUC_{(0-T)}$ de ambrisentan, indicando que tacrolimus no tiene efecto en la farmacocinética de ambrisentan.³⁴

En voluntarios sanos, se estudió el efecto de micofenolato mofetilo (MMF) en el estado de equilibrio farmacocinético de ambrisentan, y el efecto de ambrisentan en el estado de equilibrio farmacocinético de los metabolitos de MMF ácido micofenólico (MPA) y glucoronido del ácido micofenólico (MPAG). La co-administración de MMF (1000 mg dos veces al día) con ambrisentan (5 mg una vez al día) durante cinco días resultó en una ligera disminución en ambrisentan, con una disminución de 8% y 4% en C_{max} y $AUC_{(0-T)}$ de ambrisentan, respectivamente. No se observaron cambios significativos en los parámetros farmacocinéticos en estado de equilibrio de MPA o MPAG (C_{max} o $AUC_{(0-T)}$) cuando MMF se co-administró con ambrisentan, con la excepción de un aumento estadísticamente significativo de 14% en C_{max} de MPA. Este pequeño aumento estadísticamente significativo no se consideró como clínicamente relevante. Basado en estos resultados, MMF no tiene efecto significativo en la farmacocinética de ambrisentan, y ambrisentan no tiene efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de los metabolitos MPA o MPAG de MMF.

Se investigó en 19 voluntarios saludables el efecto de dosis de 7 días de sildenafil (20 mg tres veces al día) sobre la farmacocinética de una dosis única de ambrisentan, y los efectos de dosis de 7 días de ambrisentan (10 mg una vez al día) en la farmacocinética de una dosis única de sildenafil. No hubo ningún otro cambio en los parámetros farmacocinéticos de sildenafil, N-desmetil-sildenafil y ambrisentan, con excepción de un

incremento del 13% en C_{max} de sildenafil después de la coadministración con ambrisentan. Este ligero aumento en C_{max} de sildenafil no se considera clínicamente relevante.³⁷

La administración concomitante de una dosis única de ambrisentan (10 mg) no tuvo efectos clínicamente relevantes en la farmacocinética de ambrisentan ni en su metabolito, 4 hidroximetil ambrisentan en voluntarios saludables que recibieron Tadalafilo (40 mg una vez al día). De manera similar, la farmacocinética de dosis única de Tadalafilo (40 mg) no estuvo afectada por dosis múltiples de ambrisentan (10 mg una vez al día).

Se estudió en mujeres voluntarias saludables el efecto de dosis de 12 días con ambrisentan (10 mg una vez al día) sobre la farmacocinética de una dosis única de anticonceptivo oral con contenido de 1 mg de noretindrona y 35 microgramos de etinil estradiol. La C_{max} y el $AUC_{(0-\infty)}$ disminuyeron ligeramente para etinil estradiol (8% y 4%, respectivamente), y aumentaron ligeramente para noretindrona (13% y 14%, respectivamente). Estos cambios en la exposición a etinil estradiol o noretindrona fueron pequeños y es improbable que sean clínicamente significativos.

Se investigó en 20 voluntarios saludables los efectos de ambrisentan en estado estable (10 mg una vez al día) sobre la farmacocinética y farmacodinamia de una dosis única de warfarina (25 mg), según se midió mediante tiempo de protrombina (PT) y relación normalizada internacional (INR). Ambrisentan no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética o la farmacodinamia de warfarina. De manera similar, la coadministración con warfarina no afecta la farmacocinética de ambrisentan.

Se estudió en 15 voluntarios saludables el efecto de dosis repetida de ambrisentan (10 mg) sobre la farmacocinética de digoxina de dosis única. Las dosis múltiples de ambrisentan resultaron en ligeros aumentos en $AUC_{0-última}$ de digoxina y concentraciones mínimas, e incremento de 29% en C_{max} de digoxina. El incremento en la exposición de digoxina observado en presencia de dosis múltiples de ambrisentan no se considera clínicamente relevante, y ningún ajuste de dosis de ambrisentan estará garantizado.

Eliminación

Ambrisentan y sus metabolitos son eliminados principalmente en la bilis después del metabolismo extra-hepático y/o hepático. En las heces, el 40% de la dosis se recupera como ambrisentan original y el 21% como el 4-hidroximetil ambrisentan. Aproximadamente el 22% de la dosis administrada se recupera en la orina después de la administración oral, siendo que el 3.3% es ambrisentan sin cambios y la parte

restante aparece como metabolitos glucurónidos⁸. La vida media de eliminación plasmática en estado estable cayó en un rango de 13.6 a 16.5 horas en voluntarios saludables y de 12.9 a 17.9 horas en pacientes con PAH.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Edad y Género

Basándose en los resultados de un análisis farmacocinético de la población en voluntarios saludables y pacientes con PAH, la farmacocinética de ambrisentan no estuvo significativamente influenciada por la edad o el género.

Insuficiencia Hepática

La farmacocinética de ambrisentan no ha sido estudiada en sujetos con deterioro hepático severo o con transaminasas hepáticas elevadas clínicamente significativas. Sin embargo, se espera que el deterioro hepático incremente la exposición (C_{max} y AUC) a ambrisentan, ya que sus rutas principales de metabolismo son glucuronidación y, en menor medida mediante oxidación, con eliminación subsecuente en la bilis.^{8,9} No se ha evaluado la magnitud de este efecto ni ningún impacto sobre la seguridad y eficacia. Por lo tanto, no se recomienda ambrisentan en esta población de pacientes.

Basándose en un modelo farmacocinético de población final desarrollado, basado en datos farmacocinéticos de sujetos en estudio clínico que reciben ambrisentan, hubo una relación significativa entre ambrisentan CL/F y la función hepática según se evaluó mediante bilirrubina total. Sin embargo, las magnitudes del cambio en la bilirrubina total fueron relativamente pequeñas.

Insuficiencia Renal

No se ha estudiado la farmacocinética de ambrisentan en sujetos con deterioro renal. Sin embargo, el metabolismo renal y la excreción de ambrisentan son mínimas, así que es improbable que el deterioro renal incremente significativamente la exposición a ambrisentan.

Basándose en un modelo farmacocinético de población final desarrollado, basado en datos farmacocinéticos de sujetos en estudio clínico que reciben ambrisentan, hubo una relación significativa entre ambrisentan CL/F y la función renal según se evaluó mediante la eliminación de la creatinina (Cl_{cr}). Sin embargo, las magnitudes del cambio en la depuración de ambrisentan fueron relativamente modestas, así que es improbable que sean de relevancia clínica.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

- **Modificación de Dosificación**
- **Modificación en Contraindicaciones, Precauciones y advertencias**
- **Modificación de efectos adversos**
- **Modificación de información relacionada con propiedades farmacológicas**

Los cuales en adelante figurarán:

Dosificación

General

Ambrisentan es para uso oral y puede ser administrado con o sin alimento. El tratamiento deberá ser iniciado únicamente mediante un médico experto en el tratamiento de la PAH.

Dosis recomendada en adultos

Ambrisentan como agente único

El tratamiento de ambrisentan debe ser iniciado con una dosis diaria de 5 mg. Considerar incrementar la dosis diaria a 10 mg si la dosis de 5 mg es tolerada.

Uso con ciclosporina A

Cuando se coadministra con ciclosporina A, la dosis de ambrisentan debe limitarse a 5 mg administrados una vez al día.

Dosis recomendada en adolescentes y pacientes pediátricos

La seguridad y la eficacia de ambrisentan no se han establecido en pacientes menores de 18 años de edad, y por lo tanto, el uso de ambrisentan en estos pacientes no es recomendado.

Instrucciones de dosis en poblaciones especiales

Ancianos

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de 65 años en adelante.

Deterioro Renal

El metabolismo renal y la excreción de ambrisentan son mínimas, así que es improbable que se requiera ajuste de dosis en pacientes con deterioro renal.

Deterioro Hepático

Ambrisentan no ha sido estudiado en sujetos con deterioro hepático severo o con transaminasas hepáticas elevadas clínicamente significativas. Sin embargo, se espera que el deterioro hepático aumente la exposición (C_{max} y AUC) a ambrisentan, ya que sus principales vías de metabolismo son glucuronidación y, en menor medida, oxidación, con eliminación subsecuente en la bilis. Por lo tanto, no se recomienda ambrisentan en esta población de pacientes.

Contraindicaciones, precauciones o advertencias:

Contraindicaciones:

Ambrisentan está contraindicado en mujeres embarazadas. Hipersensibilidad al medicamento o cualquiera de sus componentes.

Ambrisentan está contraindicado en fibrosis pulmonar idiopática (IPF) con o sin hipertensión pulmonar secundaria.

Advertencias especiales y precauciones especiales para uso

Insuficiencia Hepática

Se han observado elevaciones de las enzimas hepáticas con antagonistas de los receptores de la endotelina (ERA) (consultar Propiedades Farmacodinámicas).

Realizar pruebas de funcionamiento hepático de acuerdo a la clínica. Si las aminotransferasas (alanina aminotransferasa, ALT o aspartato aminotransferasa, AST) son mayores a 3 veces el límite superior del nivel normal, no se recomienda el inicio de ambrisentan.

Los pacientes con insuficiencia cardiaca derecha clínicamente significativa, enfermedad hepática pre-existente, elevaciones previas de aminotransferasas debidas a medicamentos o tomando concurrentemente medicamentos

concomitantemente que se sabe aumentan las aminotransferasas pueden estar en un riesgo mayor de desarrollar elevación de aminotransferasas con ambrisentan.

Se debe vigilar las aminotransferasas según lo indique el estado clínico.

Si el paciente desarrolla elevaciones de aminotransferasa clínicamente significativas o si las elevaciones de éstas están acompañadas por signos o síntomas de lesión hepática (por ejemplo, ictericia), la terapia con ambrisentan deberá ser discontinuada.

En pacientes sin síntomas clínicos de lesión hepática o de ictericia debe ser considerado el reinicio de ambrisentan después de la resolución de las anomalías de enzimas hepáticas.

Se sabe que se presentan daño hepático y hepatitis autoinmune en pacientes con PAH y auto-anticuerpos son frecuentemente encontrados en IPAH. Se han reportado casos consistentes con hepatitis autoinmune, incluyendo posible exacerbación de hepatitis autoinmune subyacente, y daño hepático en terapia con ambrisentan, aunque no está clara la contribución de ambrisentan a estos eventos.

Por lo tanto, se debe buscar signos clínicos de daño hepático y debe tenerse precaución en los pacientes cuando se use ambrisentan solo o concomitantemente con otros medicamentos que se conozca estén asociados con daño hepático debido a que se desconocen los efectos aditivos de ambrisentan con esos agentes.

El manejo de la hepatitis autoinmune en pacientes con PAH debe optimizarse antes de la iniciación y durante el tratamiento con ambrisentan. Si los pacientes desarrollan signos o síntomas de hepatitis, o sufran exacerbación de hepatitis autoinmune pre-existente se debe discontinuar ambrisentan.

Otros ERAs se han asociado con elevaciones de aminotransferasea (AST, ALT), hepatotoxicidad, y casos de insuficiencia hepática.

En pacientes que desarrollen insuficiencia hepática después del inicio de la terapia con ambrisentan, se debe investigar a fondo la causa del daño hepático.

Se debe discontinuar el ambrisentan si las elevaciones de aminotransferasas hepáticas son $>5x$ ULN o si las elevaciones se acompañan de bilirrubina $>2x$

ULN, o por signos o síntomas de disfunción hepática o se excluyen otras causas.

Cambios Hematológicos

Se han observado reducciones en concentraciones de hemoglobina y hematocritos con ERA incluyendo ambrisentan, y ha habido casos en donde esto ha resultado en anemia, requiriendo transfusión algunas veces.

Se observaron disminuciones de hemoglobina y hematocrito en los estudios clínicos dentro de las primeras semanas de terapia y generalmente se estabilizaron posteriormente.

La disminución promedio en hemoglobina desde la línea basal hasta el final del tratamiento fue de 0.8 g/dl para pacientes que están recibieron ambrisentan en los estudios controlados con placebo de 12 semanas.

Las disminuciones promedio a partir de la basal (variando desde 0.9 a 1.2 g/dL) en las concentraciones de hemoglobina persistieron durante los 4 años de tratamiento con ambrisentan en la extensión a largo plazo de los estudios clínicos piloto Fase 3.

Se recomienda que se mida la hemoglobina antes del inicio de ambrisentan, de nuevo al mes y posteriormente de forma periódica. El inicio de la terapia con ambrisentan no se recomienda en pacientes con anemia clínicamente significativa.

En caso de que se observe una disminución clínicamente significativa en hemoglobina durante la terapia y se hayan excluido otras causas, deberá considerarse la discontinuación de ambrisentan.

Retención de Líquidos

Se ha observado edema periférico con ERA, incluyendo ambrisentan.

El edema periférico puede ser también una consecuencia clínica de PAH. La mayoría de los casos de edema periférico en estudios clínicos con ambrisentan fueron de leves a moderados en severidad.

Se han recibido reportes post-comercialización de retención de líquidos ocurridos dentro de unas semanas después de comenzar ambrisentan, y en algunos casos, han requerido la intervención de un diurético o de

hospitalización por manejo de fluidos o insuficiencia cardíaca descompensada. Si los pacientes tienen sobrecarga de líquidos pre-existente, esto deberá ser manejado de manera clínicamente apropiada antes de comenzar con ambrisentan.

Si durante la terapia con ambrisentan se desarrolla retención de líquidos clínicamente significativa, con o sin aumento de peso asociado, deberán tomarse nuevas evaluaciones para determinar la causa, tales como insuficiencia cardíaca subyacente o ambrisentan, y la posible necesidad para tratamiento específico o discontinuación de terapia con ambrisentan.

Enfermedad Pulmonar Venooclusiva

Si los pacientes desarrollan edema pulmonar agudo durante el inicio de la terapia con agentes vasodilatadores, como algún antagonista de los receptores endoteliales, se deberá contemplar la posibilidad de que desarrollen enfermedad pulmonar venooclusiva.

Eventos adversos:

Experiencia de Estudios Clínicos Pivotaes

La seguridad de ambrisentan fue evaluada durante estudios clínicos en más de 480 pacientes con PAH. A continuación se listan por clase de sistema-órgano y frecuencia las reacciones farmacológicas adversas (ADR) de los datos de los estudios clínicos. Las frecuencias están ajustadas para considerar el placebo y se definen como comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) y no comunes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$). Puede ser que las categorías de frecuencia de reacciones adversas asignadas basadas en la experiencia de estudios clínicos no reflejen la frecuencia de los eventos adversos que ocurren durante la práctica clínica normal.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Común: Anemia (disminución en hemoglobina y/o hematocrito)

Trastornos del sistema inmune

No común: Hipersensibilidad (por ejemplo, angioedema, erupción)

Trastornos del sistema nervioso

Común: Cefalea

Trastornos cardíacos

Común: Palpitaciones

Trastornos vasculares
Común: Ruborización

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales
Común: Congestión nasal, sinusitis, nasofaringitis

La incidencia de congestión nasal estuvo relacionada con la dosis durante la terapia con ambrisentan.

Trastornos gastrointestinales
Común: Dolor abdominal, estreñimiento

Trastornos hepatobiliares

Común: Aumento de transaminasas hepáticas

Desconocido: Daño hepático, hepatitis autoinmune

Se han reportado casos de hepatitis autoinmune, incluyendo casos de exacerbación de hepatitis autoinmune, y daño hepático de etiología no clara durante el tratamiento con ambrisentan.

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración

Común: Retención de líquidos, Edema periférico

Experiencia de estudios clínicos a largo plazo

Se evaluó la seguridad a largo plazo (>3 meses) del ambrisentan en más de 500 pacientes con PAH. Las reacciones adversas al fármaco, de los datos de estudios clínicos controlados sin placebo, se listan en seguida. Las frecuencias se definen como muy común ($\geq 1/10$) y común ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy común: Anemia (disminuciones de la hemoglobina y/o el hematocrito)

Trastornos del sistema inmunológico

Común: Hipersensibilidad (incluyendo hipersensibilidad al fármaco)

Trastornos del sistema nervioso

Muy común: Mareo y cefalea

Trastornos cardíacos

Muy común: Palpitaciones

Trastornos vasculares

Muy común: Rubefacción (incluyendo sofocos bochornos)

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Muy común: Congestión nasal, sinusitis, nasofaringitis y disnea (incluyendo disnea por esfuerzo)

Trastornos gastrointestinales

Muy común: Dolor abdominal (incluyendo superior e inferior) y náusea

Común: Vómito y estreñimiento

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

Común: Exantema (exantema eritematoso, exantema generalizado, exantema macular, exantema papular y exantema prurítico)

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Muy común: Fatiga, retención de fluidos (incluyendo sobrecarga de fluido) y edema periférico

Común: Astenia

Trastornos oculares

Común: Trastorno visual (incluyendo visión borrosa)

Propiedades farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas

Se evaluaron los parámetros hemodinámicos invasivos en pacientes con PAH en la línea basal y después de 12 semanas (n = 29) en estudio en Fase 2. El tratamiento con ambrisentan resultó en un incremento significativo en el índice cardíaco promedio (+ 0.3 L/min/m²; 95% CI: 0.15 a 0.51; p <0.001), y una disminución en la presión arterial pulmonar promedio (-5.2 mmHg; 95% CI: -7.6 a -2.9; p <0.001), y resistencia vascular pulmonar promedio (-2.8 mmHg/L/min; 95% CI: -3.8 a -1.8; p <0.001) para el grupo combinado de ambrisentan.

En pacientes con PAH, las reducciones en el péptido natriurético tipo-B (BNP) han demostrado mejorías paralelas en hemodinamia y caminatas de 6 minutos (6MWD). El análisis combinado de los resultados de dos estudios controlados con placebo en Fase 3 demostró que las concentraciones plasmáticas de BNP disminuyeron en pacientes que recibieron ambrisentan por 12 semanas. La concentración plasmática de promedio geométrico de BNP aumentó en 11% en el

grupo de placebo, y disminuyó en 29% en el grupo de 2.5 mg, 30% en el grupo de 5 mg, y 45% en el grupo de 10 mg ($p < 0.001$ para cada grupo de dosis). Se observó una asociación positiva entre el cambio en BNP y la mejoría en la clase de la WHO en la Semana 12.

Mecanismo de acción

Ambrisentan es un ERA, selectivo ET_A , de la clase ácido propanóico, oralmente activo. La endotelina juega un rol significativo en la patofisiología de PAH.

- Ambrisentan bloquea el subtipo de receptor ET_A , localizado predominantemente en las células de músculo liso vascular y miocitos cardíacos. Esto previene la activación mediada de endotelina del segundo sistema de mensajería que resulta en proliferación de célula de músculo liso y vasoconstricción.
- Se espera que la selectividad de ambrisentan para el receptor ET_A sobre el receptor ET_B retenga la producción mediada del receptor ET_B de los vasodilatadores óxido nítrico y prostacilina.

Estudios clínicos/Eficacia

Tratamiento de Hipertensión Arterial Pulmonar

Se completaron dos estudios en Fase 3, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de seguridad y eficacia multicéntrica de 12 semanas en 393 pacientes con PAH. Los dos estudios fueron idénticos en diseño a excepción de la región geográfica del sitio de investigación y las dosis de ambrisentan. Las dosis seleccionadas para el primer estudio fueron de 5 y 10 mg diariamente (192 sujetos), mientras que el segundo estudio evaluó las dosis de 2.5 y 5 mg diariamente (202 sujetos). El criterio de valoración primario del estudio fue una caminata de 6 minutos (6MWD). Además, fueron evaluados para eficacia el tiempo hasta empeoramiento clínico, clase funcional de la WHO, disnea y Encuesta de Salud SF-36.

Se observó un incremento en 6MWD tan pronto como 4 semanas después del inicio del tratamiento con ambrisentan, con una respuesta de dosis observada después de 12 semanas de tratamiento.

Los resultados de AMB-321 demostraron que 5 mg y 2.5 mg po qd de ambrisentan mejoraron el 6MWD corregido de placebo en 59.4 metros ($p < 0.001$) y 32.3 metros ($p = 0.022$), respectivamente.

De manera similar, los resultados de AMB-320 demostraron que 10 mg y 5 mg po qd de ambrisentan mejoraron el 6MWD corregido de placebo en 51.4 metros ($p < 0.001$) y 30.6 metros ($p = 0.008$), respectivamente.

Se observó una mejoría significativa en 6MWD para cada grupo de dosis de ambrisentan en comparación con placebo; por lo tanto, el análisis pre-especificado de los criterios de valoración secundaria tanto en los estudios controlados con placebo individuales, como en el análisis combinado de estos estudios se enfoca en el grupo de ambrisentan combinado. Los estudios individuales no estuvieron estadísticamente potenciados para examinar los criterios de valoración secundarios. Debido a que el tamaño de muestra mayor del análisis combinado en Fase 3 tuvo el mayor poder de examinar criterios de valoración secundarios, éste proporcionó estimaciones más precisas de estos efectos de tratamiento con ambrisentan.

El tiempo hasta el empeoramiento clínico, un indicador de progresión de la enfermedad, fue un criterio de valoración secundario clave en los dos estudios controlados con placebo en Fase 3. La prueba de rango logarítmico para la comparación del grupo de ambrisentan combinado versus placebo demostró que un retraso significativo en el tiempo hasta el empeoramiento clínico de PAH se observó para sujetos que recibieron ambrisentan ($p < 0.001$). Además, la razón de riesgo fue 0.29 (95% CI: 0.14 a 0.59), indicando un 71% de reducción en la probabilidad de empeoramiento clínico dentro del periodo de tratamiento de 12 semanas para sujetos que recibieron ambrisentan en comparación con placebo. Las conclusiones del análisis combinado fueron apoyadas por tendencias similares en los estudios individuales. En AMB-320, un incremento doble en el número de sujetos con un evento de empeoramiento clínico fue observado en el grupo de placebo en comparación con cada grupo de dosis de ambrisentan; sin embargo, la comparación de rango logarítmico del grupo de ambrisentan combinado versus el grupo de placebo no demostró una diferencia estadísticamente significativa en el tiempo hasta el empeoramiento clínico de PAH ($p = 0.214$). En AMB-321, un incremento cuádruple en el número de sujetos con un evento de empeoramiento clínico fue observado en el grupo de placebo en comparación con cada grupo de dosis de ambrisentan. La prueba de rango logarítmico demostró un retraso significativo en el tiempo hasta empeoramiento clínico de PAH para la comparación del grupo combinado de ambrisentan versus el grupo de placebo ($p < 0.001$).

El análisis primario de la clase funcional de la WHO utilizó un cambio de 7 puntos desde la escala de la línea basal (+3, +2, +1, 0, -1, -2, -3). Los cambios positivos

(+1, +2, ó +3) indicaron un deterioro en la clase funcional de la WHO, y los cambios negativos (-1, -2, ó -3) indicaron una mejoría en la clase funcional de la WHO. Para el análisis combinado, el grupo combinado de ambrisentan demostró una mejoría global estadísticamente significativa en el cambio desde la línea basal en la clase funcional de la WHO en la semana 12 en comparación con placebo ($p = 0.009$). El efecto de tratamiento positivo observado para el grupo de ambrisentan combinado se debió principalmente a una reducción quintuple en el porcentaje de sujetos que deterioraron al menos 1 clase de la WHO en comparación con placebo.³ Se observaron tendencias similares en los análisis individuales de AMB-320 ($p = 0.036$) y AMB-321 ($p = 0.117$), pero no fueron estadísticamente significativas de acuerdo a los procedimientos estadísticos pre-especificados.

Para la Encuesta de Salud SF-36, un análisis de medidas repetidas demostró que la mejoría observada en la escala de funcionamiento físico en el grupo de ambrisentan combinado fue significativamente superior a placebo ($p = 0.003$). Se observó para cada grupo de dosis de ambrisentan una mejoría en comparación con el grupo de placebo; sin embargo, no hubo respuesta de dosis aparente. Las mejorías comparadas con placebo para el resumen del componente físico general y para las escalas individuales del rol físico, vitalidad y salud general fueron observadas también para el grupo combinado de ambrisentan.

El cambio ajustado de placebo desde la línea basal en BDI fue de -0.85 (95% CI: -1.30 a -0.39, $p < 0.001$) para el grupo de ambrisentan combinado. También se observaron mejorías clínicamente relevantes en BDI en la semana 12 para cada grupo de dosis de ambrisentan en comparación con placebo y estas mejorías parecieron ser mayores para el grupo de 10 mg en comparación con los grupos de 2.5 y 5 mg. Se observó una disminución clínicamente relevante desde la línea basal en BDI para el grupo de ambrisentan combinado en comparación con placebo en AMB-320 y AMB-321. Esta mejoría fue estadísticamente significativa en AMB-321 ($p = -1.1$; 0.019), pero debido al procedimiento de comparaciones múltiples pre-especificado, esta mejoría no fue considerada estadísticamente significativa en AMB-320 a pesar de un valor-p pequeño ($p = -0.6$; 0.017).

Los pacientes reclutados en los estudios de Fase 3 fueron elegibles para ser reclutados en un estudio de extensión. El seguimiento a largo plazo de los sujetos que fueron tratados con ambrisentan en los estudios en Fase 3, controlados con placebo y su extensión de marbete abierto (N = 383) muestra que el 93% (95% CI: 90.9 a 95.9) siguió con vida al año (estimación Kaplan-Meier) y 91% (287/314) de los cuales aún tomando ambrisentan se encontraba recibiendo monoterapia con ambrisentan. En 2 años, 85% (95% CI: 81.7 a 88.9) siguieron con

vida aún (estimación Kaplan-Meier) y 83% (214/259) de los cuales aún tomando ambrisentan se encontraban recibiendo monoterapia con ambrisentan. A 3 años, 79% (95% CI: 75.2 a 83.4) siguieron con vida aún (estimación Kaplan-Meier) y 79% (147/186) de los cuales aún tomando ambrisentan se encontraban recibiendo monoterapia con ambrisentan. Mejorías desde la línea basal en 6MWD^{15a}, clase funcional WHO^{15b}, y BDI^{15c} se mantuvieron con tratamiento a largo plazo por arriba de 3 años en la extensión del estudio a fase 3.

Mejorías en 6MWD, clase funcional de la WHO y BDI generalmente se mantuvieron por hasta 3 años en los estudios en Fase 2.

La eficacia de ambrisentan pareció similar cuando se administró solo o en combinación con sildenafil y/o un prostanóide, aunque el tamaño de estudio excluyó las comparaciones definitivas del subgrupo.

12.1.2.2.1. Tiempo a la falla clínica

El tiempo a la falla clínica de la PAH fue un criterio de valoración compuesto definido como el tiempo a la primera ocurrencia de muerte (muerte por cualquier causa), hospitalización por PAH agravada, progresión de la enfermedad o respuesta clínica a largo plazo no satisfactoria. La hospitalización por PAH agravada se definió como cualquier hospitalización o PAH agravada, trasplante de pulmón o corazón/pulmón, atrioseptostomía o inicio de terapia parenteral con prostanoides. La progresión de la enfermedad se definió como una disminución >15% de 6MWD desde la basal, en combinación con síntomas de clase funcional III o IV de la WHO (en dos visitas posbasales consecutivas, separadas por ≥ 14 días). La respuesta clínica a largo plazo no satisfactoria se definió como cualquier reducción de 6MWD inferior a la basal, combinado con una evaluación de clase funcional III en visitas con 6 meses de separación.

Falta de Beneficio y Aumento en las Hospitalizaciones en la Fibrosis Pulmonar Idiopática

Se realizó un estudio con 492 pacientes (ambrisentan N=329, placebo N=163) con fibrosis pulmonar idiopática (FPI), 11% de los cuales tenían hipertensión arterial pulmonar secundaria (grupo 3 OMS), pero se terminó en fase temprana cuando se determinó que el objetivo primario de eficacia no se alcanzaba.

En este estudio, los pacientes fueron randomizados a ambrisentan o placebo en razón de 2:1. Se observaron noventa eventos (27%) de progresión de FPI

(incluyendo hospitalizaciones por causa respiratoria) o muerte en el grupo con ambrisentan comparado con 28 eventos (17%) en el grupo placebo.

La evaluación de los componentes del objetivo primario indicaron que había índices mas altos de hospitalizaciones por causa respiratoria, eventos de mortalidad, y disminución de la función respiratoria en el grupo ambrisentan versus placebo.

Por lo tanto, Ambrisentan está contraindicado para pacientes con FPI con o sin hipertensión pulmonar secundaria.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Ambrisentan se absorbe rápidamente en humanos. Las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de ambrisentan ocurren típicamente alrededor de 1.5 horas después de la administración oral tanto en ayunas como sin ayunas. C_{max} y el área bajo la curva de tiempo - concentración plasmática (AUC) aumentan proporcionalmente a la dosis sobre el rango de dosis terapéutica. El estado estable generalmente se logra después de 4 días de dosis repetida.

Un estudio de efecto alimenticio, en donde se involucró la administración de ambrisentan a voluntarios saludables bajo condiciones de ayuno y con comida rica en grasas, indicó que la C_{max} disminuyó en un 12% mientras que el AUC permaneció sin cambios. Esta disminución en la concentración del pico no es clínicamente significativa, y por tanto ambrisentan puede ser administrado con o sin comida.

Distribución

Ambrisentan se enlaza altamente a proteína plasmática. El enlace a proteína plasmática in vitro de ambrisentan fue, en promedio, 98.8% e independiente de la concentración sobre el rango de 0.2 - 20 microgramos/mL. Ambrisentan está principalmente enlazado a albúmina (96.5%) y en menor medida a α 1-ácido glicoproteína.⁶⁴³

La distribución de ambrisentan en los glóbulos rojos es baja, con una proporción promedio de sangre: plasma de 0.57 y 0.61 en hombres y mujeres, respectivamente.

Metabolismo

Ambrisentan se glucuroniza mediante varias enzimas UGT (UGT1A9S, UGT2B7S y UGT1A3S) para formar glucuronido de ambrisentan. Ambrisentan se somete también a metabolismos oxidativos, principalmente mediante CPY3A4 y en menor medida mediante CYP3A5 y CYP2C19, para formar 4-hidroximetil ambrisentan, el cual se glucuroniza adicionalmente a 4-hidroximetil ambrisentan glucuronida. En plasma, el AUC de 4-hidroximetil ambrisentan representa aproximadamente el 4% relativo al AUC de ambrisentan original. Además, la afinidad de enlace de 4-hidroximetil ambrisentan para el receptor ET_A humano es más de 100 veces menor que ambrisentan⁶⁶. Por lo tanto, no se espera que 4-hidroximetil ambrisentan contribuya a la actividad farmacológica de ambrisentan.

Los estudios *in vitro* que utilizaron cultivo de hepatocito humano y de rata han demostrado que ambrisentan es un sustrato posible para el transportador de afluencia hepática OATP y el transportador de eflujo P-gp,⁴² pero no para la afluencia hepática o eflujo de proteína co-transportadora de taurocolato de sodio (NTCP) o bomba exportadora de sal biliar (BSEP), respectivamente.

Los datos *in vitro* indican que ambrisentan no muestra una inhibición marcada de UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 o las enzimas del citocromo P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 a concentraciones de hasta 300 µM. Además, los estudios *in vitro* que usan líneas celulares transfectadas con los genes transportadores humanos mostraron que ambrisentan no inhibe (P-gp), (BCRP), (MRP2) o (BSEP) a concentraciones de hasta 100 µM.

Ambrisentan mostró inhibición *in vitro* débil de OATP1B1, OATP1B3 y cotransportador de taurocolato sódico (NTCP) con valores IC₅₀ de 47 µM, 45 µM, y aproximadamente 100 µM, respectivamente. Estudios *in vitro* en hepatocitos de rata y humanos no mostraron evidencia de inhibición de ambrisentan de NTCP, OATP, BSEP y MRP2. Asimismo, ambrisentan no induce la expresión proteínica de MRP2, P-gp o BSEP en hepatocitos de rata. Tomados en conjunto, los datos *in vitro* sugieren que no sería de esperarse que ambrisentan, a concentraciones clínicamente relevantes, tuviera un efecto sobre UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 o enzimas del citocromo P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 o transporte vía BSEP, BCRP, P-gp, MRP2, OATP1B1/3, o NTCP.

En voluntarios sanos, se estudiaron los efectos producidos por la dosificación repetida de ciclosporina A (100 – 150 mg dos veces al día) en el perfil farmacocinético en estado estacionario del ambrisentan (5 mg una vez al día), así como los efectos producidos por la dosificación repetida de ambrisentan (5 mg

una vez al día) en el perfil farmacocinético en estado estacionario de la ciclosporina A (100 – 150 mg dos veces al día). La C_{max} y el $AUC_{(0-\tau)}$ del ambrisentan experimentaron un incremento (48% y 121%, respectivamente) en presencia de múltiples dosis de ciclosporina A. Con base en estos cambios, la dosis de ambrisentan debe limitarse a 5 mg una vez al día, cuando se coadministre con ciclosporina A. Sin embargo, la administración de dosis múltiples de ambrisentan no tuvo efectos clínicamente relevantes en el nivel de exposición a la ciclosporina A, por lo cual no es necesario ajustar la dosis de ciclosporina A.

Se investigó en 16 voluntarios saludables los efectos de la dosis repetida de ketoconazol (400 mg una vez al día) en la farmacocinética de dosis única de ambrisentan 10 mg. Las exposiciones de ambrisentan según se midió mediante $AUC_{(0-inf)}$ y C_{max} se incrementaron en 35% y 20%, respectivamente. Es improbable que este cambio en la exposición tenga alguna relevancia clínica y por lo tanto ambrisentan puede ser coadministrado con ketoconazol. Con base en los resultados de este estudio, no se requiere ajustar la dosis de ambrisentan cuando éste se coadministra con inhibidores de la CYP3A.

En voluntarios sanos, se estudiaron los efectos producidos por la dosificación repetida y aguda de rifampina (600 mg una vez al día) en el perfil farmacocinético en estado estacionario del ambrisentan (10 mg una vez al día). Después de la administración de dosis iniciales de rifampina, se observó un incremento transitorio en el $AUC_{(0-\tau)}$ de ambrisentan (87% y 79% después de la primera y la segunda dosis de rifampina, respectivamente). Sin embargo, por el día 7, no hubo efectos clínicamente relevantes en el nivel de exposición al ambrisentan, después de la administración de dosis múltiples de rifampina. No se requiere ajustar la dosis de ambrisentan cuando éste se coadministra con rifampina.

En voluntarios sanos, se estudió el efecto de ritonavir en el estado de equilibrio farmacocinético de ambrisentan, y el efecto de ambrisentan en el estado de equilibrio farmacocinético de ritonavir. La co-administración de ritonavir (100 mg una vez al día) con ambrisentan (5 mg una vez al día) durante diez días resultó en un ligero cambio en ambrisentan, con un 7% de aumento en C_{max} y un 5% de disminución en $AUC_{(0-\tau)}$ de ambrisentan. No se observe un cambio significativo en ritonavir (C_{max} o $AUC_{(0-\tau)}$) cuando se co-administró con ambrisentan. Basado en estos resultados, ritonavir no tuvo efecto significativo en la farmacocinética de ambrisentan, y ambrisentan no tuvo efecto significativo en la farmacocinética de ritonavir a las dosis probadas.

En voluntarios sanos, se estudió el efecto de tacrolimus en el estado de equilibrio farmacocinético de ambrisentan. La co-administración de tacrolimus (a una dosis oral de 0.05 mg/kg dos veces al día) con ambrisentan (5 mg una vez al día) durante seis días resultó en una disminución de 3% en C_{max} y sin cambios en $AUC_{(0-T)}$ de ambrisentan, indicando que tacrolimus no tiene efecto en la farmacocinética de ambrisentan.³⁴

En voluntarios sanos, se estudió el efecto de micofenolato mofetilo (MMF) en el estado de equilibrio farmacocinético de ambrisentan, y el efecto de ambrisentan en el estado de equilibrio farmacocinético de los metabolitos de MMF ácido micofenólico (MPA) y glucoronido del ácido micofenólico (MPAG). La co-administración de MMF (1000 mg dos veces al día) con ambrisentan (5 mg una vez al día) durante cinco días resultó en una ligera disminución en ambrisentan, con una disminución de 8% y 4% en C_{max} y $AUC_{(0-T)}$ de ambrisentan, respectivamente. No se observaron cambios significativos en los parámetros farmacocinéticos en estado de equilibrio de MPA o MPAG (C_{max} o $AUC_{(0-T)}$) cuando MMF se co-administró con ambrisentan, con la excepción de un aumento estadísticamente significativo de 14% en C_{max} de MPA. Este pequeño aumento estadísticamente significativo no se consideró como clínicamente relevante. Basado en estos resultados, MMF no tiene efecto significativo en la farmacocinética de ambrisentan, y ambrisentan no tiene efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de los metabolitos MPA o MPAG de MMF.

Se investigó en 19 voluntarios saludables el efecto de dosis de 7 días de sildenafil (20 mg tres veces al día) sobre la farmacocinética de una dosis única de ambrisentan, y los efectos de dosis de 7 días de ambrisentan (10 mg una vez al día) en la farmacocinética de una dosis única de sildenafil. No hubo ningún otro cambio en los parámetros farmacocinéticos de sildenafil, N-desmetil-sildenafil y ambrisentan, con excepción de un incremento del 13% en C_{max} de sildenafil después de la coadministración con ambrisentan. Este ligero aumento en C_{max} de sildenafil no se considera clínicamente relevante.

Se estudió en mujeres voluntarias saludables el efecto de dosis de 12 días con ambrisentan (10 mg una vez al día) sobre la farmacocinética de una dosis única de anticonceptivo oral con contenido de 1 mg de noretindrona y 35 microgramos de etinil estradiol. La C_{max} y el $AUC_{(0-\infty)}$ disminuyeron ligeramente para etinil estradiol (8% y 4%, respectivamente), y aumentaron ligeramente para noretindrona (13% y 14%, respectivamente). Estos cambios en la exposición a etinil estradiol o noretindrona fueron pequeños y es improbable que sean clínicamente significativos.

Se investigó en 20 voluntarios saludables los efectos de ambrisentan en estado estable (10 mg una vez al día) sobre la farmacocinética y farmacodinamia de una dosis única de warfarina (25 mg), según se midió mediante tiempo de protrombina (PT) y relación normalizada internacional (INR). Ambrisentan no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética o la farmacodinamia de warfarina. De manera similar, la coadministración con warfarina no afecta la farmacocinética de ambrisentan.

Se estudió en 15 voluntarios saludables el efecto de dosis repetida de ambrisentan (10 mg) sobre la farmacocinética de digoxina de dosis única. Las dosis múltiples de ambrisentan resultaron en ligeros aumentos en $AUC_{0-última}$ de digoxina y concentraciones mínimas, e incremento de 29% en C_{max} de digoxina. El incremento en la exposición de digoxina observado en presencia de dosis múltiples de ambrisentan no se considera clínicamente relevante, y ningún ajuste de dosis de ambrisentan estará garantizado.

Eliminación

Ambrisentan y sus metabolitos son eliminados principalmente en la bilis después del metabolismo extra-hepático y/o hepático. En las heces, el 40% de la dosis se recupera como ambrisentan original y el 21% como el 4-hidroximetil ambrisentan. Aproximadamente el 22% de la dosis administrada se recupera en la orina después de la administración oral, siendo que el 3.3% es ambrisentan sin cambios y la parte restante aparece como metabolitos glucurónidos⁸. La vida media de eliminación plasmática en estado estable cayó en un rango de 13.6 a 16.5 horas en voluntarios saludables y de 12.9 a 17.9 horas en pacientes con PAH.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Edad y Género

Basándose en los resultados de un análisis farmacocinético de la población en voluntarios saludables y pacientes con PAH, la farmacocinética de ambrisentan no estuvo significativamente influenciada por la edad o el género.

Insuficiencia Hepática

La farmacocinética de ambrisentan no ha sido estudiada en sujetos con deterioro hepático severo o con transaminasas hepáticas elevadas clínicamente significativas. Sin embargo, se espera que el deterioro hepático incremente la exposición (C_{max} y AUC) a ambrisentan, ya que sus rutas principales de metabolismo son glucuronidación y, en menor medida mediante oxidación, con

eliminación subsecuente en la bilis.^{8,9} No se ha evaluado la magnitud de este efecto ni ningún impacto sobre la seguridad y eficacia. Por lo tanto, no se recomienda ambrisentan en esta población de pacientes.

Basándose en un modelo farmacocinético de población final desarrollado, basado en datos farmacocinéticos de sujetos en estudio clínico que reciben ambrisentan, hubo una relación significativa entre ambrisentan CL/F y la función hepática según se evaluó mediante bilirrubina total. Sin embargo, las magnitudes del cambio en la bilirrubina total fueron relativamente pequeñas.

Insuficiencia Renal

No se ha estudiado la farmacocinética de ambrisentan en sujetos con deterioro renal. Sin embargo, el metabolismo renal y la excreción de ambrisentan son mínimas, así que es improbable que el deterioro renal incremente significativamente la exposición a ambrisentan.

Basándose en un modelo farmacocinético de población final desarrollado, basado en datos farmacocinéticos de sujetos en estudio clínico que reciben ambrisentan, hubo una relación significativa entre ambrisentan CL/F y la función renal según se evaluó mediante la eliminación de la creatinina (Cl_{cr}). Sin embargo, las magnitudes del cambio en la depuración de ambrisentan fueron relativamente modestas, así que es improbable que sean de relevancia clínica.

Adicionalmente la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda negar la indicación solicitada por cuanto el principio activo tadalafilo no tiene aprobada la indicación en hipertensión pulmonar arterial en Colombia, en consecuencia debe ajustar el inserto y la Información para prescribir a la indicación aprobada en el registro sanitario y retirar lo relacionado con tadalafilo.

3.1.9.6. RITALINA® LA 20 mg CAPSULAS DE LIBERACION PROLONGADA RITALINA 10 mg COMPRIMIDOS

Expediente : 227970 / 19930175
 Radicado : 2015155805 / 2015155809
 Fecha : 23/11/2015
 Interesado : Novartis de Colombia S.A

Composición:

Cada tableta contiene 10mg de Clorhidrato de Metilfenidato
 Cada tableta contiene 20mg de Clorhidrato de Metilfenidato

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Tratamiento del síndrome de déficit de atención e hiperactividad y narcolepsia para las tabletas de metilfenidato convencionales y las formas farmacéuticas tabletas sr. Para las tabletas l.a. Solamente se aceptan la indicación de síndrome de déficit de atención e hiperactividad.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al metilfenidato o cualquiera de los excipientes, ansiedad y tensión, agitación e hipertiroidismo. Enfermedades cardiovasculares preexistentes, como hipertensión arterial grave, angina de pecho, arteriopatía oclusiva, insuficiencia cardíaca, cardiopatías congénitas hemodinámicamente significativas, miocardiopatías, infarto de miocardio, arritmias potencialmente mortales y canalopatías (trastornos causados por disfunción de los canales iónicos). Durante el tratamiento con inhibidores no selectivos e irreversibles de la monoaminoxidasa (MAO), o en un plazo de un mínimo de 2 semanas después de suspender la administración de dichos fármacos debido al riesgo de crisis hipertensiva. Glaucoma, feocromocitoma; diagnóstico o antecedentes familiares de síndrome de Gilles de la Tourette.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto versión 2013-PSB/GLC-0662-s DE 7 de enero de 2014.
- Información para prescribir versión 2013-PSB/GLC-0662-s DE 7 de enero de 2014.
- Información sucinta.

Nueva dosis y administración:

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No se han realizado estudios en pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática

No se han realizado estudios en pacientes con disfunción hepática.

Pacientes geriátricos

No se han realizado estudios en pacientes mayores de 60 años.

En modo de administración:

Comprimidos: se pueden tomar con o sin alimentos.

Nuevas reacciones adversas:

También es muy frecuente la falta de apetito, que suele ser pasajera. Los dolores abdominales, las náuseas y los vómitos son frecuentes o muy frecuentes, suelen ocurrir al comienzo del tratamiento y pueden aliviarse con el consumo simultáneo de alimentos.

En interacciones:

Uso con anestésicos

Existe el riesgo de que aumenten bruscamente la tensión arterial y la frecuencia cardíaca durante la cirugía.

En mujeres en edad de procrear, embarazo, lactancia y fecundidad

Mujeres en edad de procrear

No se dispone de información que justifique hacer recomendaciones especiales en mujeres en edad de procrear.

Embarazo

La experiencia de uso de metilfenidato en mujeres embarazadas es insuficiente. Ritalina no debe administrarse a mujeres embarazadas, a menos que los posibles beneficios justifiquen los riesgos para el feto. El metilfenidato es potencialmente teratógeno en el conejo.

Fecundidad

No se dispone de datos sobre el efecto del metilfenidato en la fecundidad. El metilfenidato no menoscabó la fecundidad de los ratones machos o hembras.

En estudios clínicos:

Adultos con TDAH

La eficacia y la seguridad a largo plazo de ritalina la en pacientes adultos se evaluaron adicionalmente en un estudio de ampliación (rit124d2302e1), sin enmascaramiento, de 26 semanas de duración, en el que participaron 298 pacientes adultos con TDAH. Si se combinan todos los pacientes de ambos estudios, 354 pacientes siguieron recibiendo ritalina la durante > 6 meses, y 136 pacientes durante > 12 meses.

El perfil toxicológico de ritalina la se mantuvo invariable al aumentar la duración del tratamiento de los pacientes adultos con tdah. El perfil toxicológico observado en el estudio (rit124d2302e1) fue similar al observado en el estudio (rit124d2302). En dicho estudio de ampliación no se observaron acontecimientos adversos inesperados (graves o de otro tipo) y los acontecimientos adversos que se observaron con frecuencia eran los que cabía esperar y se asocian a la actividad del fármaco.

Además, el tratamiento con ritalina la durante el estudio demostró permanentemente su eficacia clínica cuando se usaron las escalas de autoevaluación (SDS) y las escalas valoradas por médicos (a saber, DSM-iv ADHD rs, CGI-i y CGI-s). Los resultados favorecieron siempre al tratamiento con ritalina la en todas las evaluaciones. A juzgar por la diferencia media de puntuación total de -7,2 puntos en la DSM-iv adhd y de -4,8 puntos en la SDS con respecto al valor inicial del estudio de ampliación, los pacientes siguieron mostrando mejoras sintomáticas y una disminución de la disfunción en todo el estudio.

En datos sobre toxicidad preclínica

Toxicidad para la función reproductora

El metilfenidato no menoscabó la fecundidad de los ratones machos o hembras que recibieron el fármaco con los alimentos en un estudio de reproducción continuo de 18 semanas. El estudio se realizó a lo largo de dos generaciones de ratones que recibieron continuamente dosis de hasta 160 mg de metilfenidato/kg/día (aprox. 90 veces mayores que la dhmr en mg/kg).

Cuando el metilfenidato se administró a ratas durante la preñez y la lactancia en dosis de hasta 45 mg/kg/día (aprox. 26 veces mayores que la dhmr en mg/kg), se observó un menor aumento de peso en las crías con la dosis mayor, pero ningún otro efecto en el desarrollo posnatal.

En carcinogenia

Se piensa que los hepatoblastomas podrían deberse a mecanismos no genotóxicos, por ejemplo, a una mayor proliferación de células hepáticas. Ello puede explicar el aumento del peso del hígado observado en este estudio de carcinogenia en ratones.

El metilfenidato no produjo ningún aumento de tumores en un estudio vitalicio de carcinogénesis efectuado en ratas f344; la mayor dosis usada fue de unos 45 mg/kg/día (aprox. 26 veces superior a la DHMR en mg/kg).

En genotoxicidad

Reticulocitos micronucleados en sangre y de las lesiones del ADN en sangre, cerebro y células hepáticas de ratas machos adultas que recibieron el fármaco durante 28 días seguidos, ni tampoco en los análisis de micronúcleos en eritrocitos de la sangre periférica del ratón.

En toxicidad en animales juveniles

En un estudio convencional realizado en ratas juveniles, el metilfenidato se administró oralmente en dosis de hasta 100 mg/kg/día durante 9 semanas, desde el día 7 hasta la semana 10 después del parto cubriendo todo el período de madurez sexual. Cuando los animales fueron analizados en la adultez (semanas 13–14 después del parto), se observó una menor actividad locomotora espontánea en los machos y hembras que habían recibido por lo menos 50 mg/kg/día, así como un déficit en la adquisición de una facultad de aprendizaje concreta en las hembras expuestas a la mayor dosis de 100 mg/kg/día (aprox. 58 veces superior a la DHMR en mg/kg). Se desconoce la importancia clínica de este descubrimiento

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:

- Inserto versión 2013-PSB/GLC-0662-s de 7 de enero de 2014.
- Información para prescribir versión 2013-PSB/GLC-0662-s de 7 de enero de 2014.
- Información sucinta.
- Modificación de dosificación
- Modificación reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Modificación de información farmacológica relacionada con mujeres en edad de procrear, embarazo, lactancia y fecundidad
- Modificación de información farmacológica relacionada con estudios clínicos y toxicidad preclínica

En el sentido de incluir:

Dosis y administración:

Poblaciones especiales

Disfunción renal: No se han realizado estudios en pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática: No se han realizado estudios en pacientes con disfunción hepática.

Pacientes geriátricos: No se han realizado estudios en pacientes mayores de 60 años.

Modo de administración:

Comprimidos: se pueden tomar con o sin alimentos.

Reacciones adversas:

También es muy frecuente la falta de apetito, que suele ser pasajera. Los dolores abdominales, las náuseas y los vómitos son frecuentes o muy frecuentes, suelen ocurrir al comienzo del tratamiento y pueden aliviarse con el consumo simultáneo de alimentos.

Interacciones:

Uso con anestésicos: Existe el riesgo de que aumenten bruscamente la tensión arterial y la frecuencia cardíaca durante la cirugía.

Mujeres en edad de procrear, embarazo, lactancia y fecundidad

Mujeres en edad de procrear:

No se dispone de información que justifique hacer recomendaciones especiales en mujeres en edad de procrear.

Embarazo:

La experiencia de uso de metilfenidato en mujeres embarazadas es insuficiente. Ritalina no debe administrarse a mujeres embarazadas, a menos que los posibles beneficios justifiquen los riesgos para el feto. El metilfenidato es potencialmente teratogénico en el conejo.

Fecundidad:

No se dispone de datos sobre el efecto del metilfenidato en la fecundidad. El metilfenidato no menoscabó la fecundidad de los ratones machos o hembras

Estudios clínicos:

Adultos con TDAH

La eficacia y la seguridad a largo plazo de ritalina la en pacientes adultos se evaluaron adicionalmente en un estudio de ampliación (rit124d2302e1), sin enmascaramiento, de 26 semanas de duración, en el que participaron 298 pacientes adultos con TDAH. Si se combinan todos los pacientes de ambos estudios, 354 pacientes siguieron recibiendo ritalina la durante > 6 meses, y 136 pacientes durante > 12 meses.

El perfil toxicológico de ritalina LA se mantuvo invariable al aumentar la duración del tratamiento de los pacientes adultos con TDAH. El perfil toxicológico observado en el estudio (rit124d2302e1) fue similar al observado en el estudio (rit124d2302). En dicho estudio de ampliación no se observaron acontecimientos adversos inesperados (graves o de otro tipo) y los acontecimientos adversos que se observaron con frecuencia eran los que cabía esperar y se asocian a la actividad del fármaco.

Además, el tratamiento con ritalina LA durante el estudio demostró permanentemente su eficacia clínica cuando se usaron las escalas de autoevaluación (SDS) y las escalas valoradas por médicos (a saber, DSM-IV ADHD RS, CGI-I y CGI-S). Los resultados favorecieron siempre al tratamiento con ritalina LA en todas las evaluaciones. A juzgar por la diferencia media de puntuación total de -7,2 puntos en la DSM-IV ADHD y de -4,8 puntos en la SDS con respecto al valor inicial del estudio de ampliación, los pacientes siguieron mostrando mejoras sintomáticas y una disminución de la disfunción en todo el estudio.

Datos sobre toxicidad preclínica

Toxicidad para la función reproductora

El metilfenidato no menoscabó la fecundidad de los ratones machos o hembras que recibieron el fármaco con los alimentos en un estudio de reproducción continuo de 18 semanas. El estudio se realizó a lo largo de dos generaciones de ratones que recibieron continuamente dosis de hasta 160 mg de metilfenidato/kg/día (aprox. 90 veces mayores que la dhmr en mg/kg).

Cuando el metilfenidato se administró a ratas durante la preñez y la lactancia en dosis de hasta 45 mg/kg/día (aprox. 26 veces mayores que la DHMR en mg/kg), se

observó un menor aumento de peso en las crías con la dosis mayor, pero ningún otro efecto en el desarrollo posnatal.

Carcinogenia

Se piensa que los hepatoblastomas podrían deberse a mecanismos no genotóxicos, por ejemplo, a una mayor proliferación de células hepáticas. Ello puede explicar el aumento del peso del hígado observado en este estudio de carcinogenia en ratones.

El metilfenidato no produjo ningún aumento de tumores en un estudio vitalicio de carcinogenia efectuado en ratas F344; la mayor dosis usada fue de unos 45 mg/kg/día (aprox. 26 veces superior a la DHMR en mg/kg).

Genotoxicidad

Reticulocitos micronucleados en sangre y de las lesiones del ADN en sangre, cerebro y células hepáticas de ratas machos adultas que recibieron el fármaco durante 28 días seguidos, ni tampoco en los análisis de micronúcleos en eritrocitos de la sangre periférica del ratón.

Toxicidad en animales juveniles

En un estudio convencional realizado en ratas juveniles, el metilfenidato se administró oralmente en dosis de hasta 100 mg/kg/día durante 9 semanas, desde el día 7 hasta la semana 10 después del parto cubriendo todo el período de madurez sexual. Cuando los animales fueron analizados en la adultez (semanas 13–14 después del parto), se observó una menor actividad locomotora espontánea en los machos y hembras que habían recibido por lo menos 50 mg/kg/día, así como un déficit en la adquisición de una facultad de aprendizaje concreta en las hembras expuestas a la mayor dosis de 100 mg/kg/día (aprox. 58 veces superior a la DHMR en mg/kg). Se desconoce la importancia clínica de este descubrimiento.

3.1.9.7. 3TC 150mg TABLETAS 3TC SOLUCIÓN ORAL

Expediente : 203872 / 203871
Radicado : 2015167220 / 2015167478
Fecha : 14/12/2015
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 150mg de lamivudina.
Cada mL contiene 10mg de lamivudina.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta, Solución oral

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 lamivudina. 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 a cualquier paciente, 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 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) 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 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 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. embarazo y lactancia: los estudios realizados en humanos han confirmado que la lamivudina atraviesa la placenta. Su uso durante el embarazo sólo debe considerarse si el beneficio excede el riesgo. Aunque los resultados de los estudios realizados en animales no siempre sirven para pronosticar la respuesta humana, los hallazgos en conejos sugieren un riesgo potencial de pérdida embrionaria temprana. 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. 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. En otros estudios evaluando la administración oral de 150 mg de lamivudina dos veces al día, la relación plasma materno: leche materna varió entre 0.6 y 3.3. La lamivudina fue detectable 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 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 los productos de la referencia:

- Modificación de dosificación.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Inserto versión GDS21/IPI09 del 22 de Septiembre de 2015
- Información para prescribir versión GDS21/IPI09 del 22 de Septiembre de 2015

Nueva dosis y Administración:

La terapia con 3TC debe ser iniciada por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección ocasionada por VIH.

3TC puede tomarse con o sin alimentos.

Para garantizar la administración de la dosis completa, sería ideal que la(s) tableta(s) fueran(n) deglutidas sin triturarse. Para aquellos pacientes que no puedan deglutir tabletas, lamivudina se encuentra disponible en solución oral. Alternativamente las tabletas pueden ser trituradas y adicionadas a una pequeña cantidad de líquido o alimento semisólido, que deberá consumirse inmediatamente.

- Adultos, adolescentes y niños con un peso corporal de cuando menos 25 kg

La dosis recomendada de 3TC consiste en 300 mg al día. Ésta puede administrarse como 150 mg (15 ml de solución oral, 1 tableta de 150 mg), dos veces al día, ó 300 mg (30 ml de solución oral, 2 tabletas de 150 mg ó 1 tableta de 300 mg) una vez al día.

- Niños mayores de tres meses de edad y con un peso corporal menor de 25 kg

Solución oral

La dosis recomendada consiste en 4 mg/kg, administrados dos veces al día, o 8 mg/kg una vez al día hasta un máximo de 300 mg al día

Tabletas ranuradas de 150 mg

Niños con un peso de 14 a < 20 kg:

La dosis oral recomendada de 3TC es media tableta ingerida dos veces al día o una tableta completa ingerida una vez al día.

Niños con un peso corporal ≥ 20 kg y < 25 kg

La dosis oral recomendada de 3TC consiste en media tableta tomada en la mañana y una tableta completa tomada en la noche o una y media tableta tomada una vez al día.

Niños con un peso de por lo menos 25 kg:

Se deberá tomar la dosificación para adultos de 150 mg dos veces al día o 300 mg una vez al día.

- Niños menores de tres meses de edad

Los pocos datos disponibles resultan insuficientes para establecer recomendaciones específicas de dosificación.

- Pacientes de edad avanzada

No se dispone de datos específicos, sin embargo, se recomienda tener un cuidado especial en este grupo de edad debido a los cambios asociados con la edad, como la disminución en la función renal y la alteración de los parámetros hematológicos.

- Insuficiencia renal

Las concentraciones plasmáticas de lamivudina (ABC) aumentan en los pacientes que exhiben insuficiencia renal de grado moderado a severo, debido a la disminución en la depuración. Por tanto, la dosis debe reducirse en aquellos pacientes con una depuración de creatinina inferior a 50 ml/min, de acuerdo con la siguiente tabla. Los mismos porcentajes de reducción en la dosificación aplican para los pacientes pediátricos con insuficiencia renal.

Cuando se requiere la administración de dosis inferiores a 150 mg, se recomienda emplear la formulación 3TC en solución oral.

Recomendaciones de Dosificación – Adultos, adolescentes y niños con un peso corporal de cuando menos 25 kg:

Depuración de creatinina (ml/min)	Primera Dosis	Dosis de Mantenimiento
de 30 a menos de 50	150 mg (15 ml)	150 mg (15 ml) una vez al día
de 15 a menos de 30	150 mg (15 ml)	100 mg (10 ml) una vez al día
de 5 a menos de 15	150 mg (15 ml)	50 mg (5 ml) una vez al día
menos de 5	50 mg (5 ml)	25 mg (2.5 ml) una vez al día

Recomendaciones de Dosificación - Niños mayores de 3 meses de edad y con un peso corporal menor de 25 kg:

Depuración de creatinina (ml/min)	Primera Dosis	Dosis de Mantenimiento
de 30 a menos de 50	4 mg/kg	4 mg/kg una vez al día
de 15 a menos de 30	4 mg/kg	2.6 mg/kg una vez al día
de 5 a menos de 15	4 mg/kg	1.3 mg/kg una vez al día
menos de 5	1.3 mg/kg	0.7 mg/kg una vez al día

- Insuficiencia hepática

No se requiere realizar ajustes en la dosificación de los pacientes con insuficiencia hepática de grado moderado o severo, a menos que el paciente también exhiba insuficiencia 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:

- Información para prescribir versión GDS21/IPI09 del 22 de Septiembre de 2015
- Inserto versión GDS21/IPI09 del 22 de Septiembre de 2015
- Modificación de Dosificación
- Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y advertencias

Los cuales figurarán en adelante:

Dosis y Administración:

La terapia con 3TC debe ser iniciada por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección ocasionada por VIH.

3TC puede tomarse con o sin alimentos.

Para garantizar la administración de la dosis completa, sería ideal que la(s) tableta(s) fueran(n) deglutidas sin triturarse. Para aquellos pacientes que no puedan deglutir tabletas, lamivudina se encuentra disponible en solución oral. Alternativamente las tabletas pueden ser trituradas y adicionadas a una pequeña cantidad de líquido o alimento semisólido, que deberá consumirse inmediatamente.

- **Adultos, adolescentes y niños con un peso corporal de cuando menos 25 kg**

La dosis recomendada de 3TC consiste en 300 mg al día. Ésta puede administrarse como 150 mg (15 ml de solución oral, 1 tableta de 150 mg), dos veces al día, ó 300 mg (30 ml de solución oral, 2 tabletas de 150 mg ó 1 tableta de 300 mg) una vez al día.

- **Niños mayores de tres meses de edad y con un peso corporal menor de 25 kg**

Solución oral

La dosis recomendada consiste en 4 mg/kg, administrados dos veces al día, o 8 mg/kg una vez al día hasta un máximo de 300 mg al día

Tabletas ranuradas de 150 mg

Niños con un peso de 14 a < 20 kg:

La dosis oral recomendada de 3TC es media tableta ingerida dos veces al día o una tableta completa ingerida una vez al día.

Niños con un peso corporal ≥ 20 kg y < 25 kg

La dosis oral recomendada de 3TC consiste en media tableta tomada en la mañana y una tableta completa tomada en la noche o una y media tableta tomada una vez al día.

Niños con un peso de por lo menos 25 kg:

Se deberá tomar la dosificación para adultos de 150 mg dos veces al día o 300 mg una vez al día.

- **Niños menores de tres meses de edad**

Los pocos datos disponibles resultan insuficientes para establecer recomendaciones específicas de dosificación.

- **Pacientes de edad avanzada**

No se dispone de datos específicos, sin embargo, se recomienda tener un cuidado especial en este grupo de edad debido a los cambios asociados con la edad, como la disminución en la función renal y la alteración de los parámetros hematológicos.

- **Insuficiencia renal**

Las concentraciones plasmáticas de lamivudina (ABC) aumentan en los pacientes que exhiben insuficiencia renal de grado moderado a severo, debido a la disminución en la depuración. Por tanto, la dosis debe reducirse en aquellos pacientes con una depuración de creatinina inferior a 50 ml/min, de acuerdo con la siguiente tabla. Los mismos porcentajes de reducción en la dosificación aplican para los pacientes pediátricos con insuficiencia renal.

Cuando se requiere la administración de dosis inferiores a 150 mg, se recomienda emplear la formulación 3TC en solución oral.

Recomendaciones de Dosificación – Adultos, adolescentes y niños con un peso corporal de cuando menos 25 kg:

Depuración de creatinina (ml/min)	Primera Dosis	Dosis de Mantenimiento
de 30 a menos de 50	150 mg (15 ml)	150 mg (15 ml) una vez al día
de 15 a menos de 30	150 mg (15 ml)	100 mg (10 ml) una vez al día
de 5 a menos de 15	150 mg (15 ml)	50 mg (5 ml) una vez al día
menos de 5	50 mg (5 ml)	25 mg (2.5 ml) una vez al día

Recomendaciones de Dosificación - Niños mayores de 3 meses de edad y con un peso corporal menor de 25 kg:

Depuración de creatinina (ml/min)	Primera Dosis	Dosis de Mantenimiento
de 30 a menos de 50	4 mg/kg	4 mg/kg una vez al día
de 15 a menos de 30	4 mg/kg	2.6 mg/kg una vez al día
de 5 a menos de 15	4 mg/kg	1.3 mg/kg una vez al día
menos de 5	1.3 mg/kg	0.7 mg/kg una vez al día

- **Insuficiencia hepática**

No se requiere realizar ajustes en la dosificación de los pacientes con insuficiencia hepática de grado moderado o severo, a menos que el paciente también exhiba insuficiencia renal.

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 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 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.

3.1.9.8. ARCOXIA® 60 mg TABLETAS ARCOXIA® 90 mg TABLETAS ARCOXIA® 120 mg TABLETAS

Expediente : 19976049 / 19976050 / 19976048
Radicado : 2015169574 / 2015169579 / 2015169585
Fecha : 15/12/2015
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 60mg de Etoricoxib
Cada tableta recubierta contiene 90mg de Etoricoxib
Cada tableta recubierta contiene 120mg de Etoricoxib

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones: Tratamiento de los signos y síntomas de la osteoartritis (OA) y de la artritis reumatoidea (AR). Tratamiento de la espondilitis anquilosante (EA). Tratamiento de la artritis gotosa aguda. Alivio del dolor lumbar. Alivio del dolor agudo. Tratamiento de la dismenorrea primaria. Tratamiento de dolor agudo post operatorio, moderado a severo, asociado a cirugía dental y a cirugía abdominal ginecológica.

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 ventricular izquierda, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva severa y enfermedad coronaria.
- Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass)
- Enfermedad cerebrovascular.
- Disfunción hepática severa.

Advertencias:

- Tercer trimestre de embarazo y lactancia.
 - Alergia a sulfonamidas y productos relacionados.
 - Insuficiencia renal grave. (Depuración de creatinina <30 ml/min)
 - Insuficiencia hepática moderada.
 - Hiperlipidemia.
 - Diabetes.
 - Fumadores.
 - Enfermedad arterial periférica.
 - Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas.
 - El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (asa) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.
- Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de contraindicaciones y advertencias.
- Información para prescribir versión 06-2015.

Nueva dosificación:

Arcoxia® se administra por vía oral. Arcoxia® puede tomarse con o sin alimentos. Arcoxia® debe ser administrado por el periodo más corto de duración y con la más baja dosis diaria efectiva.

Osteoartritis:

La dosis recomendada es 60 mg una vez al día.

Artritis reumatoidea:

La dosis recomendada es de 60 mg o 90 mg una vez al día. La dosis mínima efectiva diaria es 60 mg una vez al día. En algunos pacientes, 90 mg una vez al día puede proporcionar un mayor beneficio terapéutico.

Espondilitis anquilosante:

La dosis recomendada es 60 mg o 90 mg una vez al día. La dosis mínima efectiva diaria es 60 mg una vez al día. En algunos pacientes, 90 mg una vez al día puede proporcionar un mayor beneficio terapéutico.

Dolor Agudo:

Para condiciones de dolor agudo, la dosis recomendada es 90 mg o 120 mg una vez al día. ARCOXIA® debe ser usado solamente para el periodo sintomático agudo hasta un máximo de 8 días.

Artritis gotosa aguda:

La dosis recomendada es 120 mg una vez al día.

Dismenorrea primaria:

La dosis recomendada es 120 mg una vez al día.

Dolor dental post-operatorio:

La dosis recomendada es 90 mg una vez al día.

Dolor ginecológico post-operatorio:

La dosis recomendada 90 mg una vez al día. La dosis inicial debe ser administrada poco antes de la cirugía. La dosis puede ser incrementada a un máximo de 120 mg una vez al día.

Las dosis mayores a las recomendadas para cada indicación no han demostrado tener mayor eficacia o no han sido estudiadas. Por lo tanto:

La dosis para Osteoartritis no debe exceder los 60 mg diarios

La dosis para Artritis Reumatoidea no debe exceder los 90 mg diarios.

La dosis para Espondilitis anquilosante no debe exceder los 90 mg diarios.

La dosis para Dolor agudo no debe exceder los 120 mg diarios.

La dosis para Dolor agudo y dismenorrea primaria no debe exceder los 120 mg diarios

La dosis para Dolor agudo postoperatorio por cirugía dental no debe exceder los 90 mg diarios.

La dosis para Dolor agudo postoperatorio por cirugía ginecológica no debe exceder los 120 mg diarios.

Ya que el riesgo cardiovascular de los inhibidores selectivos de la COX-2 puede aumentar con la dosis y la duración del tratamiento, debe usarse la menor duración posible y la menor dosis diaria efectiva. La necesidad de alivio sintomático del paciente y la respuesta a la terapia deben ser reevaluados periódicamente.

Edad avanzada, sexo, raza:

No es necesario hacer ajuste de la dosis de ARCOXIA® en pacientes de edad avanzada, ni basado en sexo o raza.

Insuficiencia hepática:

En los pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh de 5-6) no se debe exceder la dosis de 60 mg una vez al día. En los pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7-9) se debe disminuir la dosis; no se debe exceder una dosis de 60 mg un día sí otro no. No hay datos clínicos ni farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática severa (puntuación de Child-Pugh >9.)

Insuficiencia renal:

No se recomienda tratar con ARCOXIA® a pacientes con enfermedad renal avanzada (depuración de creatinina <30 mL/min). No es necesario hacer ningún ajuste de la dosis en los pacientes con grados menores de insuficiencia renal (depuración de creatinina ≥30 mL/min.)

Nuevas contraindicaciones:

Arcoxia® está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.
- Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.
- Reacciones alérgicas al Ácido Acetil Salicílico o AINES.
- Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica.
- Disfunción ventricular izquierda, hipertensión no controlada.

- Insuficiencia cardíaca congestiva (NIH II-IV).
- Enfermedad coronaria, enfermedad arterial periférica y/o Enfermedad cerebrovascular (incluyendo pacientes que han tenido recientemente cirugía de derivación arterial coronaria (bypass) o angioplastia).
- Disfunción hepática severa.

Advertencias

- Tercer trimestre de embarazo y lactancia.
- Insuficiencia renal grave. (Depuración de creatinina <30 mL/min)
- Insuficiencia hepática moderada.
- Hiperlipidemia.
- Diabetes.
- Fumadores.
- Se recomienda iniciar tratamiento con las dosis más bajas
- El uso concomitante con el Ácido Acetil Salicílico (ASA) incrementa el riesgo de ulcera gastrointestinal y sus complicaciones.

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:

- Información para prescribir versión 06-2015.
- Modificación de Dosificación.
- Modificación de Contraindicaciones y advertencias.

Los cuales en adelante figurarán:

Dosificación:

Arcoxia® se administra por vía oral. Arcoxia® puede tomarse con o sin alimentos. Arcoxia® debe ser administrado por el periodo más corto de duración y con la más baja dosis diaria efectiva.

Osteoartritis:

La dosis recomendada es 60 mg una vez al día.

Artritis reumatoidea:

La dosis recomendada es de 60 mg o 90 mg una vez al día. La dosis mínima efectiva diaria es 60 mg una vez al día. En algunos pacientes, 90 mg una vez al día puede proporcionar un mayor beneficio terapéutico.

Espondilitis anquilosante:

La dosis recomendada es 60 mg o 90 mg una vez al día. La dosis mínima efectiva diaria es 60 mg una vez al día. En algunos pacientes, 90 mg una vez al día puede proporcionar un mayor beneficio terapéutico.

Dolor Agudo:

Para condiciones de dolor agudo, la dosis recomendada es 90 mg o 120 mg una vez al día. Arcoxia® debe ser usado solamente para el periodo sintomático agudo hasta un máximo de 8 días.

Artritis gotosa aguda:

La dosis recomendada es 120 mg una vez al día.

Dismenorrea primaria:

La dosis recomendada es 120 mg una vez al día.

Dolor dental post-operatorio:

La dosis recomendada es 90 mg una vez al día.

Dolor ginecológico post-operatorio:

La dosis recomendada 90 mg una vez al día. La dosis inicial debe ser administrada poco antes de la cirugía. La dosis puede ser incrementada a un máximo de 120 mg una vez al día.

Las dosis mayores a las recomendadas para cada indicación no han demostrado tener mayor eficacia o no han sido estudiadas. Por lo tanto:

La dosis para Osteoartritis no debe exceder los 60 mg diarios

La dosis para Artritis Reumatoidea no debe exceder los 90 mg diarios.

La dosis para Espondilitis anquilosante no debe exceder los 90 mg diarios.

La dosis para Dolor agudo no debe exceder los 120 mg diarios.

La dosis para Dolor agudo y dismenorrea primaria no debe exceder los 120 mg diarios

La dosis para Dolor agudo postoperatorio por cirugía dental no debe exceder los 90 mg diarios.

La dosis para Dolor agudo postoperatorio por cirugía ginecológica no debe exceder los 120 mg diarios.

Ya que el riesgo cardiovascular de los inhibidores selectivos de la COX-2 puede aumentar con la dosis y la duración del tratamiento, debe usarse la menor duración posible y la menor dosis diaria efectiva. La necesidad de alivio sintomático del paciente y la respuesta a la terapia deben ser reevaluados periódicamente.

Edad avanzada, sexo, raza:

No es necesario hacer ajuste de la dosis de Arcoxia® en pacientes de edad avanzada, ni basado en sexo o raza.

Insuficiencia hepática:

En los pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh de 5-6) no se debe exceder la dosis de 60 mg una vez al día. En los pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7-9) se debe disminuir la dosis; no se debe exceder una dosis de 60 mg un día sí otro no. No hay datos clínicos ni farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática severa (puntuación de Child-Pugh >9.)

Insuficiencia renal:

No se recomienda tratar con Arcoxia® a pacientes con enfermedad renal avanzada (depuración de creatinina <30 mL/min). No es necesario hacer ningún ajuste de la dosis en los pacientes con grados menores de insuficiencia renal (depuración de creatinina ≥30 mL/min.)

Contraindicaciones:

Arcoxia® está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.
- Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.
- Reacciones alérgicas al Ácido Acetil Salicílico o AINES.

- **Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica.**
- **Disfunción ventricular izquierda, hipertensión no controlada.**
- **Insuficiencia cardíaca congestiva (NIH II-IV).**
- **Enfermedad coronaria, enfermedad arterial periférica y/o Enfermedad cerebrovascular (incluyendo pacientes que han tenido recientemente cirugía de derivación arterial coronaria (bypass) o angioplastia).**
- **Disfunción hepática severa.**

Advertencias:

- **Tercer trimestre de embarazo y lactancia.**
- **Insuficiencia renal grave. (Depuración de creatinina <30 mL/min)**
- **Insuficiencia hepática moderada.**
- **Hiperlipidemia.**
- **Diabetes.**
- **Fumadores.**
- **Se recomienda 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.**

3.1.9.9. OSMORIN MANITOL AL 20% EN AGUA U.S.P

Expediente : 29514
 Radicado : 2015170666
 Fecha : 17/12/2015
 Interesado : Laboratorios Baxter S.A

Composición: Cada 100 mL de solución contiene 20 g Manitol

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Diurético osmótico

Contraindicaciones: Pacientes con congestión y edema pulmonar, sangrado intracraneal, insuficiencia cardíaca. Precaución en pacientes con insuficiencia renal.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Información para prescribir versión CCDS: 2015-0000232-O, 09 Dic 2015.

Nueva dosificación:

Posología

La elección de la concentración, dosificación, y tasa de administración específicas de Manitol depende de la edad, peso, y condición clínica del paciente y de la terapia concomitante.

En pacientes con oliguria o aquellos que se cree tenga una función renal inadecuada, se debe dar una dosis de prueba de Manitol antes de instituir la terapia con Manitol. Una dosis de prueba puede ser aproximadamente 0.2 g de Manitol por kg de peso corporal infusa durante 3 a 5 minutos. Por ejemplo, en un paciente adulto con un peso corporal de 70kg: aproximadamente 75 mL de una solución al 20% o 100 mL de una solución al 15%.

En pacientes adultos, tal prueba debe producir un flujo de orina de al menos 0 a 50 mL/hora. Si el flujo de orina no aumenta, se puede dar una segunda dosis de prueba. Si no se obtiene una respuesta adecuada a una segunda dosis, el tratamiento con Manitol debe ser discontinuado y el paciente revalorado pues, por ejemplo, una falla renal establecida puede estar presente.

Administración

Osmorin Manitol al 20% tiene que ser administrado sólo mediante infusión intravenosa, usando equipo estéril y no pirogénico.

Las soluciones hiper-osmolares de Manitol pueden causar daño en las venas. Administre a través de una vena central grande. Verifique la Osmolaridad del producto antes de su administración.

Las soluciones de Manitol pueden cristalizarse cuando son expuestas a una baja temperatura. A concentraciones más altas, las soluciones tienen una mayor tendencia a cristalizar. Inspeccione si hay cristales antes de la administración. Si hay cristales visibles, re-disuelva calentando la solución hasta 37°C, con una suave agitación. Las soluciones no deben ser calentadas en agua o en un horno microondas debido al potencial para contaminación o daño al producto. Permita que la solución se enfríe a

temperatura ambiente o corporal antes de re-inspección por cristales y uso. Use sets de administración con un filtro final en línea debido al potencial de que se formen cristales de Manitol.

Los productos parenterales de medicamento deben ser inspeccionados visualmente por material particulado y descoloración antes de su administración siempre que la solución y el recipiente lo permitan. No administre a menos de que la solución sea clara y el sello esté intacto. Confirme la integridad de la bolsa. Use solamente si la bolsa no está dañada

Nuevas contraindicaciones:

Osmorin Manitol al 20% no puede ser usado en pacientes con:

- Insuficiencia cardíaca o congestión pulmonar después de la institución de la terapia con Manitol
- Congestión vascular pulmonar severa o edema pulmonar preexistente
- Hemorragia intracraneal activa excepto durante craneotomía
- Edema metabólico con fragilidad capilar
- Anuria a causa de enfermedad renal severa
- Falla en responder a dosis de prueba (ver la sección Dosificación y Método de Administración)
- Daño o disfunción renal progresiva después de la institución de la terapia con Manitol, incluyendo oliguria y azoemia
- Deshidratación severa
- Hiper-osmolaridad de plasma preexistente
- Hipersensibilidad conocida al Manitol

Advertencias y Precauciones Especiales para el Uso

Advertencias

- Hipersensibilidad

Reacciones anafilácticas / anafilactoides, como también otras reacciones de hipersensibilidad o debidas a la infusión han sido reportadas con Manitol. Se han reportado desenlaces fatales.

La infusión tiene que ser detenida inmediatamente si se desarrolla algún síntoma de una reacción sospechosa de hipersensibilidad. Se tienen que instituir contramedidas terapéuticas apropiadas como se indique clínicamente.

Manitol ocurre en la naturaleza (Ej., en algunas frutas y vegetales) y es ampliamente usado como excipiente en medicamentos y cosméticos. Por consiguiente, los pacientes pueden estar sensibilizados sin haber recibido tratamiento intravenoso con Manitol.

- Toxicidad en el SNC

Toxicidad en el SNC (Sistema Nervioso Central) manifestada por, Ej., confusión, letargo, coma, ha sido reportada en pacientes tratados con Manitol, en particular ante la presencia de insuficiencia en la función renal. Se han reportado desenlaces fatales.

Toxicidad en el SNC puede resultar de:

- Altas concentraciones séricas de Manitol
- Hiper-osmolaridad sérica que da como resultado deshidratación intracelular dentro del SNC
- Hiponatremia u otros alteraciones del equilibrio de electrolitos y ácido/base secundarios a la administración de Manitol.

A altas concentraciones, Manitol puede atravesar la barrera hematoencefálica e interferir con la capacidad del cerebro de mantener el pH del fluido cerebroespinal especialmente ante la presencia de acidosis.

En pacientes con barrera hematoencefálica comprometida preexistente, el riesgo de aumento de edema cerebral (general o focal) asociado con uso repetido o continuado de Manitol tiene que ser individualmente ponderado contra los beneficios esperados.

Puede ocurrir un aumento por rebote de presión intracraneal varias horas después del uso de Manitol. Los pacientes con barrera hematoencefálica comprometida están bajo un riesgo incrementado.

- Riesgo de complicaciones renales

Manitol debe ser administrado con cautela a pacientes con insuficiencia en la función renal.

Ha ocurrido fallo renal oligoanúrico agudo reversible en pacientes con función renal normal pre-tratamiento que recibieron grandes dosis intravenosas de Manitol. Aun cuando la nefrosis osmótica asociada con la administración de Manitol es en principio reversible, se sabe que la nefrosis osmótica en general procede a falla renal crónica o

aun en etapa final.

Pacientes con enfermedad renal preexistente, o aquellos que reciban medicamentos potencialmente nefrotóxicos, están bajo un riesgo incrementado de falla renal después de la administración de Manitol.

Si la producción de orina declina durante la infusión de Manitol, el estado clínico del paciente debe ser cuidadosamente revisado en cuanto al desarrollo de deterioro renal, y la infusión de Manitol suspendida, si es necesario.

- Riesgo de hipervolemia

Evalúe el estado cardiovascular del paciente antes de la administración de Manitol.

Altas dosis y/o altas tasas de infusión como también acumulación de Manitol (debido a excreción renal insuficiente de Manitol), puede dar como resultado hipervolemia, sobre-expansión del fluido extracelular, lo cual puede conducir o exacerbar una insuficiencia cardíaca congestiva existente.

Si se deteriora la función cardíaca o pulmonar del paciente, el tratamiento debe ser discontinuado.

- Riesgo de desequilibrios de agua y electrolitos, hiper-osmolaridad

Diuresis osmótica inducida por Manitol puede causar o empeorar deshidratación/hipovolemia y hemoconcentración. La administración de Manitol puede causar hiper-osmolaridad.

Adicionalmente, dependiendo de la dosificación y duración de la administración, puede resultar desequilibrio de electrolitos y ácido/base a causa de cambios transcelulares de agua y electrolitos, diuresis osmótica y/u otros mecanismos. Tales desequilibrios pueden ser severos y potencialmente fatales.

Los desequilibrios que pueden resultar del tratamiento con Manitol incluyen:

- Hipernatremia, deshidratación y hemoconcentración (resultantes de pérdida excesiva de agua)
- Hiponatremia (resultante de excreción incrementada de sodio durante diuresis osmótica inducida por Manitol o del cambio de fluido intracelular a espacios extracelulares)

La hiponatremia puede llevar a dolor de cabeza, náusea, convulsiones, letargo, coma, edema cerebral, y muerte. La Encefalopatía Hiponatrémica Sintomática Aguda es considerada una emergencia médica.

El riesgo de desarrollar hiponatremia es incrementado, por ejemplo,
 en niños
 en pacientes adultos mayores
 en mujeres
 después de una operación
 en personas con polidipsia sicogénica.

El riesgo de desarrollar encefalopatía como una complicación de hiponatremia es incrementado, por ejemplo,
 en pacientes pediátricos (≤ 16 años de edad)
 en mujeres (en particular, mujeres pre-menopáusicas)
 en pacientes con hipoxemia
 en pacientes con enfermedad subyacente en el sistema nervioso central

- Hipopotasemia
- Hiperpotasemia
- Otros desequilibrios electrolíticos
- Acidosis metabólica

Al sostener diuresis, la administración de Manitol puede oscurecer e intensificar hidratación inadecuada o hipovolemia.

- Reacciones a la infusión:

Han ocurrido reacciones en el lugar de la infusión con el uso de Manitol. Ellas incluyen signos y síntomas de irritación e inflamación en el lugar de la infusión, como también reacciones severas (síndrome compartimental) cuando se asocia con extravasación.

Precauciones

- Reemplazo de volumen y electrolitos antes del uso
 Osmorin Manitol al 20% no debe ser administrado a pacientes con shock

hipovolémico shock o disfunción renal hasta tanto se hayan restaurado el volumen y electrolitos.

- Monitoreo

Para identificar cambios excesivos en fluidos y electrolitos y para una detección temprana de complicaciones renales, cardíacas, u otras, es esencial monitorear

- osmolaridad sérica,
- equilibrio sérico de electrolitos y ácido base,
- signos de deshidratación o hipervolemia y
- función renal, cardíaca y pulmonar.

- Incompatibilidad con la sangre

Osmorin Manitol al 20% no debe ser dado concomitantemente con sangre porque puede causar aglutinación y crenación de glóbulos.

- Cristalización

Cuando son expuestas a temperaturas bajas, las soluciones de Manitol se pueden cristalizar. Inspeccione si hay cristales antes de la administración.

Si hay cristales visibles, re-disuelva calentando la solución hasta 37°C, con una suave agitación.

- Interferencias de pruebas de laboratorio

Osmorin Manitol al 20% puede causar falsos resultados bajos en algunos sistemas de pruebas para concentraciones sanguíneas de fósforo inorgánico.

Osmorin Manitol al 20% produce falsos resultados positivos en pruebas para concentraciones sanguíneas de etilenglicol en las cuales Osmorin Manitol al 20% es inicialmente oxidado a un aldehído.

- Uso pediátrico

La seguridad y efectividad en la población pediátrica no ha sido establecida en estudios clínicos realizados por Baxter Healthcare.

- Uso geriátrico

En general, la selección de dosis para un paciente adulto mayor debe ser cauta, reflejando la mayor frecuencia de función hepática, renal, o cardíaca disminuidas, y de enfermedad concomitante o terapia con medicamentos.

- Riesgo de Embolia Gaseosa

- No conecte recipientes plásticos flexibles en serie para evitar embolia gaseosa

debido a posible aire residual contenido en el recipiente primario.

- Presurizar soluciones intravenosas contenidas en recipientes plásticos flexibles para aumentar tasas de flujos puede dar como resultado embolia gaseosa si el aire residual en el recipiente no es evacuado completamente antes de la administración.
- El uso de un set de administración intravenosa ventilado con la ventilación en posición abierta podría dar como resultado embolia gaseosa. Los sets de administración intravenosa ventilados con la ventilación en posición abierta no deben ser usados con recipientes plásticos flexibles.

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:

- Información para prescribir versión CCDS: 2015-0000232-O, 09 Dic 2015.
- Modificación de Dosificación.
- Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y advertencias.

Las cuales en adelante figurarán:

Dosificación:

La elección de la concentración, dosificación, y tasa de administración específicas de Manitol depende de la edad, peso, y condición clínica del paciente y de la terapia concomitante.

En pacientes con oliguria o aquellos que se cree tenga una función renal inadecuada, se debe dar una dosis de prueba de Manitol antes de instituir la terapia con Manitol.

Una dosis de prueba puede ser aproximadamente 0.2 g de Manitol por kg de peso corporal infusa durante 3 a 5 minutos. Por ejemplo, en un paciente adulto con un peso corporal de 70kg: aproximadamente 75 mL de una solución al 20% o 100 mL de una solución al 15%.

En pacientes adultos, tal prueba debe producir un flujo de orina de al menos 0 a 50 mL/hora. Si el flujo de orina no aumenta, se puede dar una segunda dosis de prueba. Si no se obtiene una respuesta adecuada a una segunda dosis, el tratamiento con Manitol debe ser discontinuado y el paciente revalorado pues, por ejemplo, una falla renal establecida puede estar presente.

Administración

Osmorin Manitol al 20% tiene que ser administrado sólo mediante infusión intravenosa, usando equipo estéril y no pirogénico.

Las soluciones hiper-osmolares de Manitol pueden causar daño en las venas. Administre a través de una vena central grande. Verifique la Osmolaridad del producto antes de su administración.

Las soluciones de Manitol pueden cristalizarse cuando son expuestas a una baja temperatura. A concentraciones más altas, las soluciones tienen una mayor tendencia a cristalizar. Inspeccione si hay cristales antes de la administración. Si hay cristales visibles, re-disuelva calentando la solución hasta 37°C, con una suave agitación. Las soluciones no deben ser calentadas en agua o en un horno microondas debido al potencial para contaminación o daño al producto. Permita que la solución se enfríe a temperatura ambiente o corporal antes de re-inspección por cristales y uso. Use sets de administración con un filtro final en línea debido al potencial de que se formen cristales de Manitol.

Los productos parenterales de medicamento deben ser inspeccionados visualmente por material particulado y descoloración antes de su administración siempre que la solución y el recipiente lo permitan. No administre a menos de que la solución sea clara y el sello esté intacto. Confirme la integridad de la bolsa. Use solamente si la bolsa no está dañada

Contraindicaciones:

Osmorin Manitol al 20% no puede ser usado en pacientes con:

- Insuficiencia cardíaca o congestión pulmonar después de la institución de la terapia con Manitol
- Congestión vascular pulmonar severa o edema pulmonar preexistente
- Hemorragia intracraneal activa excepto durante craneotomía
- Edema metabólico con fragilidad capilar
- Anuria a causa de enfermedad renal severa
- Falla en responder a dosis de prueba (ver la sección Dosificación y Método de Administración)
- Daño o disfunción renal progresiva después de la institución de la terapia con Manitol, incluyendo oliguria y azoemia
- Deshidratación severa
- Hiper-osmolaridad de plasma preexistente
- Hipersensibilidad conocida al Manitol

Advertencias y Precauciones Especiales para el Uso

Advertencias:

- **Hipersensibilidad**

Reacciones anafilácticas / anafilactoides, como también otras reacciones de hipersensibilidad o debidas a la infusión han sido reportadas con Manitol. Se han reportado desenlaces fatales.

La infusión tiene que ser detenida inmediatamente si se desarrolla algún síntoma de una reacción sospechosa de hipersensibilidad. Se tienen que instituir contramedidas terapéuticas apropiadas como se indique clínicamente.

Manitol ocurre en la naturaleza (Ej., en algunas frutas y vegetales) y es ampliamente usado como excipiente en medicamentos y cosméticos. Por consiguiente, los pacientes pueden estar sensibilizados sin haber recibido tratamiento intravenoso con Manitol.

- **Toxicidad en el SNC**

Toxicidad en el SNC (Sistema Nervioso Central) manifestada por, Ej., confusión, letargo, coma, ha sido reportada en pacientes tratados con Manitol, en particular ante la presencia de insuficiencia en la función renal. Se han reportado desenlaces fatales.

Toxicidad en el SNC puede resultar de:

- **Altas concentraciones séricas de Manitol**
- **Hiper-osmolaridad sérica que da como resultado deshidratación intracelular dentro del SNC**
- **Hiponatremia u otras alteraciones del equilibrio de electrolitos y ácido/base secundarios a la administración de Manitol.**

A altas concentraciones, Manitol puede atravesar la barrera hematoencefálica e interferir con la capacidad del cerebro de mantener el pH del fluido cerebroespinal especialmente ante la presencia de acidosis.

En pacientes con barrera hematoencefálica comprometida preexistente, el riesgo de aumento de edema cerebral (general o focal) asociado con uso repetido o continuado de Manitol tiene que ser individualmente ponderado

contra los beneficios esperados.

Puede ocurrir un aumento por rebote de presión intracraneal varias horas después del uso de Manitol. Los pacientes con barrera hematoencefálica comprometida están bajo un riesgo incrementado.

- **Riesgo de complicaciones renales**

Manitol debe ser administrado con cautela a pacientes con insuficiencia en la función renal.

Ha ocurrido fallo renal oligoanúrico agudo reversible en pacientes con función renal normal pre-tratamiento que recibieron grandes dosis intravenosas de Manitol. Aun cuando la nefrosis osmótica asociada con la administración de Manitol es en principio reversible, se sabe que la nefrosis osmótica en general procede a falla renal crónica o aun en etapa final.

Pacientes con enfermedad renal preexistente, o aquellos que reciban medicamentos potencialmente nefrotóxicos, están bajo un riesgo incrementado de falla renal después de la administración de Manitol.

Si la producción de orina declina durante la infusión de Manitol, el estado clínico del paciente debe ser cuidadosamente revisado en cuanto al desarrollo de deterioro renal, y la infusión de Manitol suspendida, si es necesario.

- **Riesgo de hipervolemia**

Evalúe el estado cardiovascular del paciente antes de la administración de Manitol.

Altas dosis y/o altas tasas de infusión como también acumulación de Manitol (debido a excreción renal insuficiente de Manitol), puede dar como resultado hipervolemia, sobre-expansión del fluido extracelular, lo cual puede conducir o exacerbar una insuficiencia cardíaca congestiva existente.

Si se deteriora la función cardíaca o pulmonar del paciente, el tratamiento debe ser discontinuado.

- **Riesgo de desequilibrios de agua y electrolitos, hiper-osmolaridad**

Diuresis osmótica inducida por Manitol puede causar o empeorar

deshidratación/hipovolemia y hemoconcentración. La administración de Manitol puede causar hiper-osmolaridad.

Adicionalmente, dependiendo de la dosificación y duración de la administración, puede resultar desequilibrio de electrolitos y ácido/base a causa de cambios transcelulares de agua y electrolitos, diuresis osmótica y/u otros mecanismos. Tales desequilibrios pueden ser severos y potencialmente fatales.

Los desequilibrios que pueden resultar del tratamiento con Manitol incluyen:

- **Hipernatremia, deshidratación y hemoconcentración (resultantes de pérdida excesiva de agua)**
- **Hiponatremia (resultante de excreción incrementada de sodio durante diuresis osmótica inducida por Manitol o del cambio de fluido intracelular a espacios extracelulares)**

La hiponatremia puede llevar a dolor de cabeza, náusea, convulsiones, letargo, coma, edema cerebral, y muerte. La Encefalopatía Hiponatrémica Sintomática Aguda es considerada una emergencia médica.

El riesgo de desarrollar hiponatremia es incrementado, por ejemplo,
en niños
en pacientes adultos mayores
en mujeres
después de una operación
en personas con polidipsia sicogénica.

El riesgo de desarrollar encefalopatía como una complicación de hiponatremia es incrementado, por ejemplo,
en pacientes pediátricos (≤ 16 años de edad)
en mujeres (en particular, mujeres pre-menopáusicas)
en pacientes con hipoxemia
en pacientes con enfermedad subyacente en el sistema nervioso central

- **Hipopotasemia**
- **Hiperpotasemia**
- **Otros desequilibrios electrolíticos**

- Acidosis metabólica

Al sostener diuresis, la administración de Manitol puede oscurecer e intensificar hidratación inadecuada o hipovolemia.

- Reacciones a la infusión:

Han ocurrido reacciones en el lugar de la infusión con el uso de Manitol. Ellas incluyen signos y síntomas de irritación e inflamación en el lugar de la infusión, como también reacciones severas (síndrome compartimental) cuando se asocia con extravasación.

Precauciones:

- Reemplazo de volumen y electrolitos antes del uso

Osmorin Manitol al 20% no debe ser administrado a pacientes con shock hipovolémico shock o disfunción renal hasta tanto se hayan restaurado el volumen y electrolitos.

- Monitoreo

Para identificar cambios excesivos en fluidos y electrolitos y para una detección temprana de complicaciones renales, cardíacas, u otras, es esencial monitorear

- osmolaridad sérica,
- equilibrio sérico de electrolitos y ácido base,
- signos de deshidratación o hipervolemia y
- función renal, cardíaca y pulmonar.

- Incompatibilidad con la sangre

Osmorin Manitol al 20% no debe ser dado concomitantemente con sangre porque puede causar aglutinación y crenación de glóbulos.

- Cristalización

Cuando son expuestas a temperaturas bajas, las soluciones de Manitol se pueden cristalizar. Inspeccione si hay cristales antes de la administración.

Si hay cristales visibles, re-disuelva calentando la solución hasta 37°C, con una suave agitación.

- Interferencias de pruebas de laboratorio

Osmorin Manitol al 20% puede causar falsos resultados bajos en algunos sistemas de pruebas para concentraciones sanguíneas de fósforo inorgánico.

Osmorin Manitol al 20% produce falsos resultados positivos en pruebas para concentraciones sanguíneas de etilenglicol en las cuales Osmorin Manitol al 20% es inicialmente oxidado a un aldehído.

- **Uso pediátrico**

La seguridad y efectividad en la población pediátrica no ha sido establecida en estudios clínicos realizados por Baxter Healthcare.

- **Uso geriátrico**

En general, la selección de dosis para un paciente adulto mayor debe ser cauta, reflejando la mayor frecuencia de función hepática, renal, o cardíaca disminuidas, y de enfermedad concomitante o terapia con medicamentos.

- **Riesgo de Embolia Gaseosa**

- **No conecte recipientes plásticos flexibles en serie para evitar embolia gaseosa debido a posible aire residual contenido en el recipiente primario.**
- **Presurizar soluciones intravenosas contenidas en recipientes plásticos flexibles para aumentar tasas de flujos puede dar como resultado embolia gaseosa si el aire residual en el recipiente no es evacuado completamente antes de la administración.**
- **El uso de un set de administración intravenosa ventilado con la ventilación en posición abierta podría dar como resultado embolia gaseosa. Los sets de administración intravenosa ventilados con la ventilación en posición abierta no deben ser usados con recipientes plásticos flexibles.**

**3.1.9.10. EXINEF® 60 mg TABLETAS RECUBIERTAS
EXINEF® 90 mg TABLETAS RECUBIERTAS
EXINEF® 120 mg TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 20059361 / 20059362 / 20059359
Radicado : 2015169542 / 2015169548 / 2015169552
Fecha : 16/12/2015
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 60mg de Etoricoxib
Cada tableta recubierta contiene 90mg de Etoricoxib
Cada tableta recubierta contiene 120mg de Etoricoxib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta.

Indicaciones: Tratamiento de los signos y síntomas de la osteoartritis (OA) y de la artritis reumatoidea (AR). Tratamiento de la espondilitis anquilosante (EA). Tratamiento de la artritis gotosa aguda. Alivio del dolor lumbar. Alivio del dolor agudo. Tratamiento de la dismenorrea primaria. Tratamiento de dolor agudo post operatorio, moderado a severo, asociado a cirugía dental y a cirugía abdominal ginecológica.

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 ventricular izquierda, hipertensión no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva moderada a severa, enfermedad arterial periférica y enfermedad coronaria. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass). Enfermedad cerebrovascular. Disfunción hepática severa. Advertencias: tercer trimestre de embarazo y lactancia. Insuficiencia renal grave. (Depuración de creatinina <30ml/min). Insuficiencia hepática moderada. Hiperlipidemia. Diabetes. Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas. Fumadores. 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 los productos de la referencia:

- Modificación de dosificación.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Información para prescribir versión 06-2015

Nueva dosificación:

EXINEF® se administra por vía oral. EXINEF® puede tomarse con o sin alimentos. EXINEF® debe ser administrado por el periodo más corto de duración y con la más baja dosis diaria efectiva.

Osteoartritis:

La dosis recomendada es 60 mg una vez al día.

Artritis reumatoidea:

La dosis recomendada es de 60 mg o 90 mg una vez al día. La dosis mínima efectiva diaria es 60 mg una vez al día. En algunos pacientes, 90 mg una vez al día puede proporcionar un mayor beneficio terapéutico.

Espondilitis anquilosante

La dosis recomendada es 60 mg o 90 mg una vez al día. La dosis mínima efectiva diaria es 60 mg una vez al día. En algunos pacientes, 90 mg una vez al día puede proporcionar un mayor beneficio terapéutico.

Dolor Agudo

Para condiciones de dolor agudo, la dosis recomendada es 90 mg o 120 mg una vez al día. EXINEF® debe ser usado solamente para el periodo sintomático agudo hasta un máximo de 8 días.

Artritis gotosa aguda

La dosis recomendada es 120 mg una vez al día.

Dismenorrea primaria

La dosis recomendada es 120 mg una vez al día.

Dolor dental post-operatorio

La dosis recomendada es 90 mg una vez al día.

Dolor ginecológico post-operatorio

La dosis recomendada 90 mg una vez al día. La dosis inicial debe ser administrada poco antes de la cirugía. La dosis puede ser incrementada a un máximo de 120 mg una vez al día.

Las dosis mayores a las recomendadas para cada indicación no han demostrado tener mayor eficacia o no han sido estudiadas. Por lo tanto:

La dosis para Osteoartritis no debe exceder los 60 mg diarios

La dosis para Artritis Reumatoidea no debe exceder los 90 mg diarios.

La dosis para Espondilitis anquilosante no debe exceder los 90 mg diarios.

La dosis para Dolor agudo no debe exceder los 120 mg diarios.

La dosis para Dolor agudo y dismenorrea primaria no debe exceder los 120 mg diarios

La dosis para Dolor agudo postoperatorio por cirugía dental no debe exceder los 90 mg diarios.

La dosis para Dolor agudo postoperatorio por cirugía ginecológica no debe exceder los 120 mg diarios.

Ya que el riesgo cardiovascular de los inhibidores selectivos de la COX-2 puede aumentar con la dosis y la duración del tratamiento, debe usarse la menor duración posible y la menor dosis diaria efectiva. La necesidad de alivio sintomático del paciente y la respuesta a la terapia deben ser reevaluados periódicamente.

Edad avanzada, sexo, raza

No es necesario hacer ajuste de la dosis de Exinef® en pacientes de edad avanzada, ni basado en sexo o raza.

Insuficiencia hepática

En los pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh de 5-6) no se debe exceder la dosis de 60 mg una vez al día. En los pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7-9) se debe disminuir la dosis; no se debe exceder una dosis de 60 mg un día sí otro no. No hay datos clínicos ni farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática severa (puntuación de Child-Pugh >9.)

Insuficiencia renal

No se recomienda tratar con Arcoxia® a pacientes con enfermedad renal avanzada (depuración de creatinina <30 mL/min). No es necesario hacer ningún ajuste de la dosis en los pacientes con grados menores de insuficiencia renal (depuración de creatinina ≥30 mL/min.)

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Exinef® está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.
- Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.
- Reacciones alérgicas al Ácido Acetil Salicílico o AINES.
- Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica.
- Disfunción ventricular izquierda, hipertensión no controlada.
- Insuficiencia cardíaca congestiva (NIH II-IV).
- Enfermedad coronaria, enfermedad arterial periférica y/o Enfermedad cerebrovascular (incluyendo pacientes que han tenido recientemente cirugía de derivación arterial coronaria (bypass) o angioplastia).
- Disfunción hepática severa.

Advertencias

- Tercer trimestre de embarazo y lactancia.
- Insuficiencia renal grave. (Depuración de creatinina <30 mL/min)
- Insuficiencia hepática moderada.
- Hiperlipidemia.
- Diabetes.
- Fumadores.
- Se recomienda iniciar tratamiento con las dosis más bajas
- El uso concomitante con el Ácido Acetil Salicílico (ASA) incrementa el riesgo de ulcera gastrointestinal y sus complicaciones.

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:

- Información para prescribir versión 06-2015
- Modificación de Dosificación.
- Modificación de Contraindicaciones, precauciones y advertencias.

Las cuales en adelante figurarán:

Dosificación:

Exinef® se administra por vía oral. Exinef® puede tomarse con o sin alimentos. Exinef® debe ser administrado por el periodo más corto de duración y con la más baja dosis diaria efectiva.

Osteoartritis:

La dosis recomendada es 60 mg una vez al día.

Artritis reumatoidea:

La dosis recomendada es de 60 mg o 90 mg una vez al día. La dosis mínima efectiva diaria es 60 mg una vez al día. En algunos pacientes, 90 mg una vez al día puede proporcionar un mayor beneficio terapéutico.

Espondilitis anquilosante:

La dosis recomendada es 60 mg o 90 mg una vez al día. La dosis mínima efectiva diaria es 60 mg una vez al día. En algunos pacientes, 90 mg una vez al día puede proporcionar un mayor beneficio terapéutico.

Dolor Agudo:

Para condiciones de dolor agudo, la dosis recomendada es 90 mg o 120 mg una vez al día. EXINEF® debe ser usado solamente para el periodo sintomático agudo hasta un máximo de 8 días.

Artritis gotosa aguda:

La dosis recomendada es 120 mg una vez al día.

Dismenorrea primaria:

La dosis recomendada es 120 mg una vez al día.

Dolor dental post-operatorio:

La dosis recomendada es 90 mg una vez al día.

Dolor ginecológico post-operatorio:

La dosis recomendada 90 mg una vez al día. La dosis inicial debe ser administrada poco antes de la cirugía. La dosis puede ser incrementada a un máximo de 120 mg una vez al día.

Las dosis mayores a las recomendadas para cada indicación no han demostrado tener mayor eficacia o no han sido estudiadas. Por lo tanto:

La dosis para Osteoartritis no debe exceder los 60 mg diarios

La dosis para Artritis Reumatoidea no debe exceder los 90 mg diarios.

La dosis para Espondilitis anquilosante no debe exceder los 90 mg diarios.

La dosis para Dolor agudo no debe exceder los 120 mg diarios.

La dosis para Dolor agudo y dismenorrea primaria no debe exceder los 120 mg diarios

La dosis para Dolor agudo postoperatorio por cirugía dental no debe exceder los 90 mg diarios.

La dosis para Dolor agudo postoperatorio por cirugía ginecológica no debe exceder los 120 mg diarios.

Ya que el riesgo cardiovascular de los inhibidores selectivos de la COX-2 puede aumentar con la dosis y la duración del tratamiento, debe usarse la menor duración posible y la menor dosis diaria efectiva. La necesidad de alivio sintomático del paciente y la respuesta a la terapia deben ser reevaluados periódicamente.

Edad avanzada, sexo, raza:

No es necesario hacer ajuste de la dosis de Exinef® en pacientes de edad avanzada, ni basado en sexo o raza.

Insuficiencia hepática:

En los pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh de 5-6) no se debe exceder la dosis de 60 mg una vez al día. En los pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7-9) se debe disminuir la dosis; no se debe exceder una dosis de 60 mg un día sí otro no. No hay datos clínicos ni farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática severa (puntuación de Child-Pugh >9.)

Insuficiencia renal:

No se recomienda tratar con Arcoxia® a pacientes con enfermedad renal avanzada (depuración de creatinina <30 mL/min). No es necesario hacer ningún ajuste de la dosis en los pacientes con grados menores de insuficiencia renal (depuración de creatinina ≥30 mL/min.)

Contraindicaciones y advertencias:

Exinef® está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.
- Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.
- Reacciones alérgicas al Ácido Acetil Salicílico o AINES.
- Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica.
- Disfunción ventricular izquierda, hipertensión no controlada.
- Insuficiencia cardíaca congestiva (NIH II-IV).
- Enfermedad coronaria, enfermedad arterial periférica y/o Enfermedad cerebrovascular (incluyendo pacientes que han tenido recientemente cirugía de derivación arterial coronaria (bypass) o angioplastia).
- Disfunción hepática severa.

Advertencias

- Tercer trimestre de embarazo y lactancia.
- Insuficiencia renal grave. (Depuración de creatinina <30 mL/min)
- Insuficiencia hepática moderada.
- Hiperlipidemia.
- Diabetes.
- Fumadores.
- Se recomienda iniciar tratamiento con las dosis más bajas

- **El uso concomitante con el Ácido Acetil Salicílico (ASA) incrementa el riesgo de ulcera gastrointestinal y sus complicaciones.**

3.1.9.11. EMULSIÓN DE SCOTT SABORES TRADICIONAL, FRUTA, CEREZA Y NARANJA

Expediente : 20003504
 Radicado : 2015171097
 Fecha : 17/12/2015
 Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:

Cada 100 mL de emulsión contiene: aceite de hígado de bacalao USP, vitamina A palmitato/vitamina D, que aportan vitamina A 26625,0 UI, Vitamina D 2662,5 UI.

Forma farmacéutica: Emulsión oral

Indicaciones: Deficiencias de vitaminas A Y D.

Contraindicaciones: No use si usted es alérgico al aceite de hígado de bacalao u otro ingrediente del producto.

Precauciones y advertencias:

No exceder la dosis recomendada. En caso de que se presente esta situación, consulte a su médico.

No use si usted tiene alergia al pescado

Consulte al médico antes del uso del producto si tiene problemas de hígado o riñón

Manténgase fuera de la vista y del alcance de los niños.

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 Grupo etario.
- Información para prescribir versión 7.0 (Diciembre 2015) GDS V.2.0
- Información para el consumidor (textos para incluir los empaques o para generar inserto) versión 7.0 (Diciembre 2015) GDS V.2.0.

Nuevo grupo etario:
Niños de 4 años en adelante, Adultos

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. ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS

3.2.1. BLIXIE 20 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20103196
Radicado : 2015164729
Fecha : 10/12/2015
Interesado : Altadis Farmacéutica S.A.S
Fabricante : Tecnimed S.A.

Composición: Cada comprimido contiene 20 mg de leflunomida

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto

Indicaciones: Leflunomida está indicada para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide activa como un “fármaco antirreumático modificador de la enfermedad” (FARME),

El tratamiento reciente o concomitante con FARMEs hepatotóxicos o hematotóxicos (por ejemplo, metotrexato) puede producir un aumento del riesgo de aparición de reacciones adversas graves; por tanto, en estos casos, el inicio del tratamiento con leflunomida debe considerarse en función del balance beneficio/riesgo.

Más aún, el sustituir leflunomida por otro FARME sin realizar el procedimiento de lavado, puede incrementar el riesgo de aparición de reacciones adversas graves incluso durante un largo período de tiempo después del cambio

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo (especialmente con historial previo de síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

- Pacientes con insuficiencia hepática.
- Pacientes con estados de inmunodeficiencia grave, por ejemplo, SIDA.

- Pacientes con afectación significativa de la función de la médula ósea o con anemia, leucopenia, neutropenia o trombocitopenia importante debida a causas distintas de la artritis reumatoide.
- Pacientes con infecciones graves.
- Pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave, debido a que la experiencia clínica de la que se dispone en este grupo de pacientes es insuficiente.
- Pacientes con hipoproteinemia grave, por ejemplo en el síndrome nefrótico.
- Mujeres embarazadas o mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con leflunomida y después de finalizar el mismo mientras los niveles plasmáticos del metabolito activo estén por encima de 0,02 mg/l. Antes de iniciar el tratamiento con leflunomida, debe descartarse el embarazo.
- Mujeres que se encuentren en periodo de lactancia.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobar el estudio clínico y los perfiles de disolución para el producto de la referencia.

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

3.2.2 ABILIFY ORODISPERSABLE 10 mg

Expediente : 20103195
 Radicado : 2015164713
 Fecha : 10/12/2015
 Interesado : Altadis Farmacéutica S.A.S.

Composición: Cada tableta orodispersable contiene 10 mg de Aripiprazol

Forma farmacéutica: Oral

Indicaciones: Tratamiento de la esquizofrenia en pacientes adultos y adolescentes mayores de 15 años; tratamiento de episodios maníacos moderados a severos en el

Desorden Bipolar I y para la prevención de un episodio maniático recurrente en adultos que experimentan predominantemente episodios maniáticos y cuyos episodios maniacos respondieron a tratamiento con Aripiprazol; tratamiento de hasta 12 semanas de episodios maniáticos moderados a severos en el Desorden Bipolar I en adolescentes mayores de 13 años

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes contenidos en el producto.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad para Abilify - Aripiprazol Tabletas Orodispersables por 10 mg

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

3.2.3 TAMOXIFEN TECNIMEDE S.A.

Expediente : 20103375
 Radicado : 2015166218
 Fecha : 11/12/2015
 Interesado : Altadis Farmacéutica S.A.S
 Fabricante : Lab Zeneca Farma 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 solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobar el Estudio de Bioequivalencia para Tamoxifeno Tabletas 20 mg.

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

3.2.4 TIROXIN 75 mcg TABLETAS

Expediente : 19953972
 Radicado : 2015157089
 Fecha : 25/11/2015
 Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.
 Fabricante : Laboratorios Siegfried S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 75mg de Levotiroxina Sodica

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Suplemento de la hormona tiroidea

Contraindicaciones: Tirotoxicosis, insuficiencia renal. Adminístrese con precaución en enfermedad cardiaca, hipertensión y en pacientes ancianos.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los perfiles de disolución entre los productos Tiroxin 75 mcg Tabletas Vs Tiroxin 150 mcg Tabletas, con el fin de continuar con el trámite de renovación del registro sanitario del producto Tiroxin 75 mcg Tabletas

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto hasta tanto no se de respuesta al requerimiento emitido mediante Acta No. 03 de 2016, numeral 3.2.11.

3.2.5 TIROXIN 50 mcg TABLETAS

Expediente : 19960116
 Radicado : 2015157849
 Fecha : 26/11/2015
 Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.
 Fabricante : Laboratorios Siegfried S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 0.50mg de Levotiroxina Sódica

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Suplemento de la hormona tiroidea.

Contraindicaciones: Tirotoxicosis, hipersensibilidad a los componentes. Insuficiencia suprarrenal sin tratamiento y en pacientes con infarto agudo de miocardio.

Precauciones y advertencias: producto de uso delicado. Adminístrese por prescripción y bajo vigilancia médica. Se recomienda seguimiento clínico del paciente y determinar los niveles de t4 y TSH basal después de 6 semanas de iniciado el tratamiento. Administrar con precaución en hipertensión y en pacientes ancianos.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los perfiles de disolución entre los productos Tiroxin 50 mcg Tabletas Vs Tiroxin 150 mcg Tabletas, Con el fin de continuar con el trámite de renovación del registro sanitario del producto Tiroxin 50 mcg Tabletas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto hasta tanto no se de respuesta al requerimiento emitido mediante Acta No. 03 de 2016, numeral 3.2.11.

3.2.6 SELETIV 50mg/mL

Expediente : 20102535
 Radicado : 2015159472
 Fecha : 30/11/2015
 Interesado : Eurofarma Colombia S.A.S.
 Fabricante : Eurofarma Laboratorios S.A.

Composición: Cada mL contiene 50mg de Fulvestrant

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado local o metastásico, con receptores de estrógeno positivos, que presentan una recidiva durante o después del tratamiento antiestrogénico adyuvante o bien una progresión de la enfermedad durante el tratamiento con un antiestrogénico

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus componentes, embarazo, lactancia, pacientes con insuficiencia hepática severa.

Advertencias: Dada la vía de administración intramuscular, debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática leve, con diátesis hemorrágicas o trombocitopenia o que reciban tratamiento anticoagulante y pacientes con antecedentes de trastornos tromboembólicos.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación del estudio de equivalencia farmacéutica para la aprobación de la solución intramuscular de Fulvestrant.

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 cualicuantitativa (preferiblemente con el CVL) ya que hay inconsistencias entre la fórmula registrada en el formulario de presentación y los resultados del análisis de equivalencia farmacéutica, específicamente con respecto a la valoración de alcoholes.

3.2.7 LAMOGIN®

Expediente : 20014304
 Radicado : 2015167508
 Fecha : 14/12/2015
 Interesado : Biotoscana S.A.
 Fabricante : Cipla Ltd.

Composición: Cada tableta contiene 200mg de Lamotrigina.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Antiepiléptico indicado en niños y adultos, útil en epilepsia parcial con o sin convulsiones tónico-clónicas generalizadas secundarias y en convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Embarazo y lactancia. Daño hepático. La suspensión repentina del producto puede provocar convulsión de rebote: este riesgo puede evitarse con la reducción paulatina de la dosificación a lo largo de un periodo de dos semanas. Adminístrese con precaución en pacientes con falla renal. Ideas de autolesión y suicidio.

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Embarazo y lactancia. Daño hepático. La suspensión repentina del producto puede provocar convulsión de rebote: este riesgo puede evitarse con la reducción paulatina de la dosificación a lo largo de un período de dos semanas. Adminístrese con precaución en pacientes con falla renal. Ideas de autolesión y suicidio. Riesgo de trastornos de la densidad mineral ósea con el uso a largo plazo, que puede conducir al desarrollo de osteopenia, osteoporosis y fracturas. Durante el tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente.

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

- El estudio de Bioequivalencia comparativo del producto Lamogin 200mg Tabletas frente al producto Lamictal 200mg Tabletas.
- Los perfiles de disolución de los productos Biotoscana Lamogil en concentraciones 50 y 100mg con la concentración más alta del Producto Lamogin 200mg para establecer Equivalencia Terapéutica

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.

3.2.8 METOPROLOL TARTRATO 50 mg TABLETAS METOPROLOL TARTRATO 100 mg TABLETAS

Expediente : 19961415
Radicado : 2015166996
Fecha : 14/12/2015
Interesado : Memphis Products S.A.

Fabricante : Colompack S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 50mg de Metoprolol Tartrato.

Cada tableta contiene 100mg de Metoprolol Tartrato.

Forma farmacéutica: Tableta

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 solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios farmacocinéticos para Renovación de Registro Sanitario de los productos Metoprolol Tartrato 50 mg Tabletas y Metoprolol Tartrato 100 mg Tabletas.

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

1. Allegar perfiles de disolución comparativos frente a Betalol de Astrazeneca.

Recuerde que si bien es cierto metoprolol puede optar a bioxención, no es suficiente presentar el perfil comparativo únicamente al pH de control de calidad sino que es necesario evaluar el comportamiento a pH 1.2, 4.5 y 6.8 y presentar la validación de la metodología analítica completa, independientemente de si el producto es o no farmacopeico

3.2.9 TACROLIMUS 5.0 mg

Expediente : 20103299
 Radicado : 2015165605
 Fecha : 10/12/2015
 Interesado : Veros Health S.A.S.
 Fabricante : Panacea Biotec Ltd

Composición: Cada Cápsula contiene 5.11mg de Tacrolimus monohidrato equivalente a 5mg de Tacrolimus.

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones: Tacrolimus está indicado para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes que reciben trasplantes renales, de hígado y corazón.

Tratamiento de rechazo de trasplante resistente al tratamiento con otros inmunosupresores

Contraindicaciones: Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a tacrolimus

- Lactancia materna
- Exposición ocular
- Hipersensibilidad a aceite de ricino polioxielilado
- Broncoespasmo agudo
- Pacientes negros
- Enfermedad cardiaca
- Cardiomiopatía
- Niños.
- Diabetes mellitus.
- Desequilibrio electrolítico.
- Dermatitis exfoliativa
- Infección micótica
- Insuficiencia cardiaca
- Enfermedad hepática
- La infección por herpes
- Hiperglucemia.
- Hiperpotasemia
- Hipertensión
- Hipotensión
- Ictiosis
- Inmunosupresión
- Bebés
- Infección
- La administración intravenosa
- Linfoma
- Mononucleosis
- Enfermedad neoplásica
- Vendaje oclusivo
- Oliguria

- Embarazo
- Prolongación del intervalo QT
- Enfermedad renal
- Insuficiencia renal
- Insuficiencia renal
- Trastorno de convulsiones
- Convulsiones
- Cáncer de piel
- La exposición al sol (UV)
- Vacunación
- Varicela
- Infección viral

Advertencias: Las advertencias más importantes para el uso sistémico de tacrolimus pueden ser compiladas de la siguiente manera:

Aumento de la susceptibilidad a la infección puede ocurrir con el uso ya sea sistémica o tópica. Infecciones bacterianas, virales, por protozoos y por hongos se producen habitualmente durante la terapia inmunosupresora y puede ser fatal. La reactivación de una infección viral latente, especialmente infección por herpes, puede ocurrir con la terapia inmunosupresora. El tratamiento con tacrolimus tópico puede ser asociado con un mayor riesgo de infección por varicela zoster (varicela o herpes) e infección de herpes simple. En la presencia de estas infecciones, el equilibrio de los riesgos y beneficios asociados con el tratamiento con tacrolimus tópico debe ser evaluado. Los pacientes deben ser instruidos para reportar signos de infección con prontitud. Sólo médicos con experiencia en terapia inmunosupresora y el trasplante de órganos deben utilizar tacrolimus sistémico, y el médico responsable de la terapia de mantenimiento debe tener completa información necesaria para el seguimiento del paciente. Los pacientes que inician el tratamiento con tacrolimus sistémico deben estar en centros equipados y dotados de laboratorio adecuado y servicios médicos de apoyo

La inmunosupresión por la utilización de tacrolimus (sistémica o tópica) puede tener una influencia sobre el posible desarrollo de enfermedades neoplásicas, especialmente cáncer de piel, linfoma, u otros trastornos linfoproliferativos. Casos raros de tumores malignos (por ejemplo, la piel y linfoma) se han reportado, pero la relación causal no ha sido establecida.

El tratamiento con tacrolimus sistémico está asociado con nefrotoxicidad significativa. Los pacientes con enfermedad renal preexistente o insuficiencia renal deben ser vigilados cuidadosamente por un mayor deterioro de la función renal mientras reciben tacrolimus. En los pacientes con trasplante renal, el tratamiento con tacrolimus se debe

retrasar hasta 48 horas o más en pacientes con oliguria postoperatoria o insuficiencia renal (es decir, la creatinina sérica ≥ 4 mg / dl). Supervise cuidadosamente a estos pacientes; dosis de tacrolimus inferiores pueden estar justificadas. En los pacientes que desarrollan insuficiencia renal mientras reciben tacrolimus, la evaluación ecocardiográfica debe ser considerada. Evitar el uso concomitante de fármacos nefrotóxicos, especialmente ciclosporina (ver Interacciones medicamentosas). Niveles en sangre total de tacrolimus deben ser monitoreados con frecuencia en estos pacientes

Los pacientes con enfermedad hepática o deterioro y los que reciben otros medicamentos que pueden afectar al metabolismo de tacrolimus (ver Interacciones medicamentosas) tienen riesgo de toxicidad por tacrolimus. En pacientes con disfunción hepática grave (puntaje Pugh > 10), el aclaramiento medio de tacrolimus es sustancialmente menor, con independencia de la vía de administración, en comparación con los voluntarios sanos o pacientes con disfunción hepática leve (media Pugh 6.2). El uso de tacrolimus en pacientes con trasplante de hígado que sufren insuficiencia hepática después del trasplante puede estar asociada con un mayor riesgo de padecer insuficiencia renal relacionada con los altos niveles sanguíneos de tacrolimus

Tacrolimus sistémico debe utilizarse con precaución en pacientes con hipertensión preexistente. El tratamiento con tacrolimus se asocia con hipertensión leve o moderada, pero también puede causar hipertensión grave. El tratamiento antihipertensivo puede ser requerido. Diuréticos ahorradores de potasio se debe evitar ya que tacrolimus puede causar hiperpotasemia. Además, usar bloqueadores de canal de calcio cautelosamente porque algunos pueden interferir con el metabolismo de tacrolimus (ver Interacciones medicamentosas). Para evitar el desequilibrio electrolítico, el potasio sérico, así como otros electrolitos séricos deben ser monitoreados durante el tratamiento con tacrolimus.

Utilice tacrolimus sistémico con precaución en pacientes con miocardiopatía preexistente u otra enfermedad cardíaca asociada con la disfunción ventricular izquierda (por ejemplo, insuficiencia cardíaca). Hipertrofia miocárdica inducida por Tacrolimus ha sido reportado en bebés, niños y adultos, y que parece ser reversible en la mayoría de los casos después de la reducción de la dosis o la interrupción de la terapia. En los pacientes que desarrollan insuficiencia renal o manifestaciones clínicas de disfunción ventricular mientras reciben tacrolimus, la evaluación ecocardiográfica debe ser considerado. Si se diagnostica la hipertrofia miocárdica, se debe considerar la reducción de la dosis o la suspensión del tacrolimus. Aunque la causalidad no ha sido establecida, se ha informado de algunos reportes de casos de prolongación del intervalo QT y torsade de pointes durante el tratamiento con tacrolimus [4049] [4050]. Hasta que se disponga de más datos, utilice tacrolimus con precaución en pacientes

con riesgo de prolongación del intervalo QT (por ejemplo, el síndrome de QT largo congénito).

Los niveles altos de tacrolimus se asocian con la neurotoxicidad incluyendo convulsiones. Tacrolimus en todos los niveles en sangre deben ser controlados cuidadosamente en pacientes con un trastorno convulsivo, especialmente en pacientes con disfunción renal o hepática concurrente.

Diabetes mellitus postrasplante dependiente de insulina ha sido reportada en pacientes con trasplante renal tratados con tacrolimus. Los pacientes negros e hispanos con postrasplante renal estaban en un mayor riesgo de desarrollo de diabetes mellitus postrasplante. El riesgo de desarrollo de diabetes mellitus postrasplante se incrementó con el aumento de las concentraciones valle en sangre de tacrolimus y el aumento de las dosis de corticosteroides. Los pacientes con hiperglucemia preexistente pueden requerir alteraciones en la terapia hipoglucemiante

Tacrolimus se clasifica como categoría C de riesgo de embarazo de FDA. Tacrolimus atraviesa la placenta y pasa a la leche materna. Estudios adecuados en mujeres embarazadas no se han llevado a cabo, pero el uso de tacrolimus durante el embarazo se ha asociado con hiperpotasemia neonatal y disfunción renal. La experiencia con tacrolimus tópico en las mujeres embarazadas es muy limitada para permitir la evaluación de la seguridad de su uso durante el embarazo. Tacrolimus debe utilizarse durante el embarazo sólo cuando sea claramente necesario. La lactancia debe interrumpirse mientras que los pacientes están recibiendo tacrolimus.

Los pacientes que reciben las vacunaciones durante el tratamiento inmunosupresor o en las 2 semanas antes de comenzar la terapia sistémica se deben considerar no inmunizados y deben ser revacunados al menos 3 meses después de suspender el tratamiento. Aquellos sometidos a terapia inmunosupresora no se deben exponer a otras personas que han recibido recientemente la vacuna antipoliomielítica oral. La vacunación contra el sarampión, las paperas y la rubéola no está contraindicada para los contactos cercanos de pacientes inmunocomprometidos, incluyendo profesionales de la salud. Inmunoprofilaxis pasiva con inmunoglobulinas puede estar indicada para personas inmunocomprometidas en lugar de o además de la vacunación. Cuando se expone a una enfermedad prevenible por vacunación, como el sarampión, los niños severamente inmunocomprometidos deben ser considerados susceptibles, independientemente de su historial de vacunación

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de bioequivalencia para Tacrolimus 5.0 mg cápsulas y Evaluación del inserto

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

3.2.10 DOXICICLINA SR

Expediente : 20103615
 Radicado : 2015168108
 Fecha : 15/12/2015
 Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.
 Fabricante : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Composición: Cada cápsula contiene 40 mg de doxiciclina (como monohidrato).

Forma farmacéutica: Cápsula dura de liberación modificada

Indicaciones: Está indicado para reducir las lesiones papulopustulosas en pacientes adultos con rosácea facial.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo, a otras tetraciclinas o a alguno de los excipientes.

Bebés y niños hasta los 12 años.

Segundo y tercer trimestre del embarazo.

No se debe prescribir doxiciclina a los pacientes que se sabe o se cree que tienen aclorhidria, ni a aquellos que se hayan sometido a operaciones de derivación o exclusión del duodeno.

Advertencias: Oracea contiene doxiciclina en una formulación diseñada para inducir niveles plasmáticos inferiores al umbral antimicrobiano. Oracea no debe utilizarse para tratar infecciones provocadas por organismos sensibles (o presuntamente sensibles) a la doxiciclina.

Las formas farmacéuticas sólidas de las tetraciclinas pueden provocar irritación y ulceración esofágica. Para evitar la irritación y ulceración esofágica, hay que tomar líquidos adecuados (agua) con este medicamento. Los pacientes deben ingerir Oracea de pie o sentados en posición erguida.

Aunque durante los ensayos clínicos de Oracea no se observó proliferación de microorganismos oportunistas, tales como levaduras, el tratamiento con tetraciclinas a dosis más elevadas puede ocasionar un crecimiento excesivo de microorganismos no sensibles, incluidos los hongos. Aunque no se observó en los ensayos clínicos con Oracea, el uso de tetraciclinas a dosis más elevadas puede aumentar la incidencia de candidiasis vaginal. Oracea debe utilizarse con precaución en pacientes con un historial de predisposición a la proliferación de candidosis. Si se sospecha una sobreinfección, deben adoptarse medidas adecuadas, incluyendo la decisión de interrumpir la administración de Oracea.

El tratamiento con dosis más elevadas de tetraciclinas está asociado con la aparición de bacterias intestinales resistentes, tales como enterococos y enterobacterias. Aunque no se ha observado durante los ensayos clínicos llevados a cabo con doxiciclina a dosis baja (40 mg/día), no se puede excluir el riesgo de aparición de resistencia en la microflora normal en pacientes tratados con Oracea.

Los niveles sanguíneos de doxiciclina en pacientes tratados con Oracea son inferiores a los que presentan los paciente tratados con formulaciones antimicrobianas convencionales de doxiciclina. No obstante, como no existen datos que respalden la seguridad en la insuficiencia hepática a esta dosis baja, Oracea debe administrarse con precaución a pacientes con insuficiencia hepática o a aquellos pacientes que usan medicamentos potencialmente hepatotóxicos. La acción antianabolizante de las tetraciclinas puede provocar un aumento del Nitrógeno ureico en sangre (BUN). Los estudios realizados hasta la fecha indican que éste no se produce con el uso de doxiciclina en pacientes con insuficiencia renal.

Hay que tener precaución en el tratamiento de pacientes con miastenia grave, ya que pueden correr el riesgo de empeoramiento de la enfermedad.

Hay que recomendar a todos los pacientes que reciben doxiciclina, incluyendo Oracea, que eviten una exposición excesiva al sol, o a la luz ultravioleta artificial, mientras reciben doxiciclina, y que interrumpan el tratamiento si se produce fototoxicidad (p.ej., erupción cutánea, etc.). Hay que considerar el uso de un protector solar o filtro solar. Debe interrumpirse el tratamiento ante el primer signo de fotosensibilidad.

Frecuentemente, con el uso de medicamentos antimicrobianos en general, existe el riesgo de presentar colitis pseudomembranosa con el tratamiento con doxiciclina. En caso de presentar diarrea durante el tratamiento con Oracea, hay que considerar la posibilidad de que se trate de colitis pseudomembranosa, e iniciar un tratamiento adecuado. Éste puede incluir la interrupción de la administración de doxiciclina y la

iniciación de un tratamiento antibiótico específico. En esta situación, no se deben emplear agentes inhibidores del peristaltismo.

No se debe utilizar Oracea en pacientes con manifestaciones oculares de rosácea (tales como rosácea ocular o blefaritis/orzuelo interno) ya que en esta población los datos acerca de la eficacia y de la seguridad son limitados. Si estas manifestaciones aparecen durante el tratamiento, debe interrumpirse la administración de Oracea y el paciente debe ser derivado a un oftalmólogo.

El uso de tetraciclinas en humanos durante el desarrollo dentario puede provocar una decoloración permanente de los dientes (amarillo-gris-pardo). Esta reacción es más frecuente durante el uso del medicamento a largo plazo, pero también se ha observado después de ciclos repetidos de corta duración. También se han notificado casos de hipoplasia del esmalte. Como otras tetraciclinas, la doxiciclina forma un complejo cálcico estable en cualquier tejido osteogénico. En bebés prematuros a los que se administró tetraciclina oral a dosis de 25 mg/kg cada 6 horas, se ha observado una reducción del crecimiento del peroné. Esta reacción demostró ser reversible cuando se interrumpió la administración del medicamento.

En caso de una reacción de hipersensibilidad aguda grave (esto es, anafilaxia), debe interrumpirse el tratamiento con Oracea, y se deben adoptar las medidas de urgencia habituales (esto es, administración de antihistamínicos, corticosteroides, simpaticomiméticos y, si es necesario, respiración artificial).

Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción a la glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio de equivalencia in vitro, en el cual se compararon los perfiles de disolución a diferentes pHs (1.2; 4.5; 6.0 y; 6.8) del nuestro producto Doxiciclina SR cápsulas, que contiene doxiciclina 40 mg de liberación modificada, contra el productor innovador o referencia en el mercado, Oracea, que contiene 40 mg de doxiciclina de liberación modificada con registro INVIMA: 2015M-0016283 cuyo titular es Laboratorios Galderma S.A.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y teniendo en cuenta que se trata de un producto de liberación modificada no es posible aceptar bioexención, por la anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe presentar estudios farmacocinéticos comparativos in vivo frente al producto de referencia, en ayuno

y en condiciones postprandiales, junto con la validación completa de la metodología analítica empleada.

3.2.11 LACOSAMIDA 200mg

Expediente : 20103931
 Radicado : 2015170194
 Fecha : 17/12/2015
 Interesado : Akar Colombia S.A.S
 Fabricante : M/s. Hetero Labs Limited, Unit-V

Composición:

Cada tableta contiene 50mg de lacosamida
 Cada tableta contiene 100mg de lacosamida
 Cada tableta contiene 150mg de lacosamida
 Cada tableta contiene 200mg de lacosamida

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Terapia concomitante en el tratamiento de la crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia a partir de los 16 años.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo, a los cacahuetes, a la soja o a alguno de los excipientes. Bloqueo aurículoventricular (AV) de segundo o tercer grado conocido. Embarazo, lactancia, niños menores de 16 años

Advertencias:

1) Ideación y comportamiento suicida:

Los fármacos antiepilépticos (FAE), incluso Lacosamida, aumentan el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en pacientes que toman estos fármacos para cualquier indicación.

2) Mareos y ataxia: Los pacientes deben ser avisados sobre los mareos y ataxia que pueden ser causadas por Lacosamida. Asimismo, deben ser avisados sobre no manejar un vehículo u operar cualquier máquina compleja hasta estar familiarizados con los efectos de Lacosamida sobre su habilidad al realizar dichas actividades.

3) Anomalías de la conducción y el ritmo cardiaco.

Prolongación del intervalo PR: Se observaron prolongaciones dependientes de la dosis en el intervalo PR con Lacosamida en estudios clínicos en pacientes y en voluntarios sanos.

Fibrilación auricular y aleteo auricular: En los ensayos de investigación a corto plazo sobre Lacosamida en pacientes con epilepsia, no hubo casos de fibrilación auricular o aleteo auricular. En pacientes con neuropatía diabética, el 0.5% de los pacientes tratados con Lacosamida experimentaron una reacción adversa de fibrilación auricular o aleteo auricular en comparación con el 0% de los pacientes tratados con placebo.

Síncope: En los ensayos controlados a corto plazo sobre Lacosamida en pacientes con epilepsia y sin enfermedades sistémicas significativas, no hubo un incremento en los síncope en comparación con placebo. En los ensayos controlados a corto plazo sobre Lacosamida en pacientes con neuropatía diabética, el 1.2% de los pacientes tratados con Lacosamida notificaron una reacción adversa de síncope o pérdida de la conciencia en comparación con el 0% de los pacientes con neuropatía diabética tratados con placebo.

Discontinuación de antiepilépticos (FAE): Al igual que con todos los FAE, Lacosamida debe suspenderse gradualmente (durante por lo menos 1 semana) para minimizar la posibilidad de que se incremente la frecuencia de las convulsiones en pacientes con trastornos convulsivos.

Reacciones de hipersensibilidad multiorgánica

Se observó un caso de hepatitis y nefritis entre 4011 sujetos expuestos a Lacosamida durante el desarrollo clínico

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

1. Aprobación de los Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia del medicamento Lacosamida 200mg Tabletas.

2. Aprobación de los estudios in vitro (perfiles de disolución comparativa) para el medicamento Lacosamida 50mg, 100mg y 150mg Cápsulas, teniendo en cuenta que estos medicamentos tiene la misma formulación farmacéutica, pero en una concentración diferente y es proporcionalmente similar en su principio activo y excipientes (como se puede observar en las formulas cuali-cuantitativas anexadas), que la Lacosamida 200mg, la cual cuenta con el estudio de biodisponibilidad y bioequivalencia.

3.2.12 CAPECITABINA

Expediente : 20104149
 Radicado : 2015171611
 Fecha : 17/12/2015
 Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.
 Fabricante : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 500mg de Capecitabina

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones: Está indicada para el tratamiento de pacientes con cáncer metastásico de mama asociado al docetaxel, después de fallo terapéutico de la quimioterapia con antraciclina.

Esta también indicado como monoterapia en pacientes con quimioterapia para cáncer metastásico de seno resistentes a paclitaxel y un régimen que contenga antraciclina, o resistentes al paclitaxel y en quienes adicionalmente la terapia posterior con antraciclinas no está indicada, p ej: pacientes que han recibido dosis acumuladas de 400 mg/m² de de doxorubicina o equivalentes de doxorubicina. La resistencia se define como la progresión de la enfermedad durante el tratamiento con o sin respuesta inicial y/o recaída dentro de los 6 meses posteriores a finalizar el tratamiento adyuvante con regímenes que contengan antraciclinas.

Cáncer de colon:

Capecitabina está indicada como agente único para el tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de colon que han sido sometidos a resección completa del tumor primario, cuando se prefiere el tratamiento con la terapia con fluoropirimidinas sola. La capecitabina no fue inferior al 5-fluorouracilo y la leucovorina (5-FU / LV) para la supervivencia libre de enfermedad (SLE). Tratamiento adyuvante del cáncer de colon.

La capecitabina se indica como tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma colorrectal metastásico, cuando se prefiere el tratamiento con la terapia con fluoropirimidinas sola. La quimioterapia de combinación ha demostrado beneficio de la supervivencia en comparación con 5-FU / LV solo. No se ha demostrado un beneficio en la supervivencia con capecitabina en monoterapia cuando se compara frente al régimen 5-FU / LV. El uso de capecitabina en lugar de 5-FU / LV en combinación, no se ha estudiado de manera adecuada para asegurar la seguridad o la ventaja de supervivencia

Contraindicaciones: Pacientes con insuficiencia renal severa, depuración de creatinina < de 30 mL/min. Hipersensibilidad conocida a capecitabina o alguno de los componentes de la formulación. Antecedentes de hipersensibilidad al 5-FU.

Advertencias: Coagulopatías, diarrea, cardiotoxicidad, deficiencia de dehidrogenasa dihidropirimidina, deshidratación y falla renal, embarazo, toxicidad dermatológica y mucocutánea, insuficiencia hepática, hiperbilirrubinemia, la capecitabina en combinación con el docetaxel tiene el potencial de producir un grado de neutropenia del 68%, trombocitopenia de un 2.8%, y 9.6 de anemia.

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

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

3.2.13 CREATINON

Expediente : 20103659
 Radicado : 2015168301
 Fecha : 15/12/2015
 Interesado : Altadis Farmaceutica S.A.S.
 Fabricante : West Pharma

Composición: Cada tableta recubierta contiene 2.5mg de Letrozole.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Adyuvante en el tratamiento de mujeres post menopáusicas con receptores positivos de cáncer temprano de seno.

Coadyuvante prolongado en el tratamiento hormono-dependiente de cáncer temprano de seno en mujeres post menopáusicas que han recibido terapia estándar previa con tamoxifeno por 5 años.

Tratamiento de primera línea en mujeres post menopáusicas en tratamiento hormono-dependiente de cáncer de seno avanzado.

Tratamiento en cáncer de seno avanzado en mujeres con desvío de estado menopáusico o artificialmente inducido después de progresión de la enfermedad o recaída que han sido previamente tratadas con terapia antiestrógenos

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de sus excipientes. Estado endocrino premenopáusico Embarazo Lactancia.

Advertencias: En pacientes cuyo estado postmenopáusico sea confuso, deben evaluarse los niveles LH, FSH y/o de estradiol antes de iniciar el tratamiento con el fin de establecer claramente el estado menopáusico.

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y teniendo en cuenta que el estudio presentado es del año 2007, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe demostrar que no se han presentado cambios en el proceso o la composición del mismo que puedan alterar el proceso farmacocinético

3.2.14 TIROXIN 100 mcg TABLETAS

Expediente : 42722
 Radicado : 2015170504
 Fecha : 17/12/2015
 Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.
 Fabricante : Laboratorios Siegfried S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 105mcg de Levotiroxina Sódica

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Suplemento de hormona tiroidea

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Tirotoxicosis, insuficiencia renal. Administrar con precaución a pacientes con enfermedad cardíaca, hipertensión y en pacientes ancianos, diabéticos o que estén recibiendo anticoagulantes.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los perfiles de disolución entre los productos

TIROXIN 100 mcg Tabletas Vs TIROXIN 150 mcg Tabletas, Con el fin de continuar con el trámite de renovación del registro sanitario del producto TIROXIN 100 mcg Tabletas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto hasta tanto no se de respuesta al requerimiento emitido mediante Acta No. 03 de 2016, numeral 3.2.11.

3.2.15 VERAPAMILO 120 mg TABLETAS RECUBIERTAS VERAPAMILO 80mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20096175
 Radicado : 2015097799 / 2015169890
 Fecha : 17/12/2015
 Interesado : Winthrop Pharmaceuticals de Colombia S.A
 Fabricante : Sanofi-Aventis de Colombia - Cali-Valle

Composición Cada Tableta contiene Verapamilo Clohidrato 120mg., C.S.P cada Tableta contiene Verapamilo Clohidrato 80 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Antiaginoso, antiarritmico

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al Verapamilo, shock cardiogenico, infarto cardiaco agudo, bloqueo cardiaco, bradicardia o hipotensión. Adminístrese con precaución en pacientes que estén recibiendo digitalicos.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015013144, emitido mediante Acta No. 21 de 2015, numeral 3.2.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 21 de 2015, numeral 3.2.1., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el estudio presentado teniendo en cuenta que el valor de $C_{m\acute{a}x}$ se sale del intervalo establecido (80-125%).

3.2.16 FENNYN CAPSULA (FENITOINA 100mg)

Expediente : 20104171
 Radicado : 2015171676
 Fecha : 18/12/2015
 Interesado : Quirupos LTDA
 Fabricante : Coaspharma S.A.S.

Composición: Cada capsula de gelatina dura contiene 100mg de Fenitoina Sodica

Forma farmacéutica: Capsula de gelatina dura

Indicaciones: Anticonvulsivante

Contraindicaciones: La fenitoína está contraindicada en pacientes hipersensibles a la fenitoína, o a los ingredientes inactivos del producto, o a otras hidantoínas. No se debe administrar en mujeres en embarazo, en pacientes con trastornos hepáticos o hematológicos y falla renal. La administración concomitante de fenitoína está contraindicada con delavirdina debido a la potencialidad de pérdida de respuesta virológica y la posible resistencia a delavirdina o a la clase de inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los perfiles plasmáticos comparativos entre fenin (fenitoina 100mg capsula) vs. Epamin (fenitoina 100mg capsula) mediante los cuales se demuestra la equivalencia farmacéutica entre las dos formulaciones

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe dar respuesta a los siguientes interrogantes:

1. Aclarar cuál es el producto de referencia usado, ya que en el folio 24 se afirma que corresponde a Phenitoin sodium promt.
2. Aclarar si el fluido biológico fue sangre o saliva, según lo que aparece en el folio 28 de la documentación:"Se evaluó la biodisponibilidad relativa (BDR) de dos productos comerciales de PHT 100 mg, cápsulas de liberación inmediata (productos F y G), en voluntarios sanos, siguiendo un diseño aleatorizado y cruzado de cuatro períodos y dos secuencias, empleando saliva como fluido biológico..."

3. Allegar el 20% de los cromatogramas obtenidos de las muestras de los voluntarios y los correspondientes a la validación del método analítico.

4. Allegar la prueba de potencia (assay) para el producto en evaluación y para el medicamento de referencia.

3.2.17. CLOPIDOGREL

Expediente : 20094976
 Radicado : 2015083681 / 2015161741
 Fecha : 03/12/2015
 Interesado : Akar Colombia S.A.S
 Fabricante : Hetero Labs Limited, Unidad V Hyderabad, INDIA

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015011923, emitido mediante Acta No. 19 de 2015, numeral 3.2.1, con el fin de adjuntar los perfiles de disolución comparativos para el Clopidogrel en sus dos concentraciones (75 y 300mg) a pH 4.5 y 6.8, con el fin de continuar con el proceso de aprobación del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 19 de 2015, numeral 3.2.1., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia para este producto frente al producto Plavix® de Sanofi - Aventis S.A

3.2.18 CIPLAPENTIN 300 CAPSULAS

Expediente : 19934158
 Radicado : 2015068008 / 2015157442
 Fecha : 25/11/2015
 Interesado : Biotoscana Farma S.A
 Fabricante : Cipla LTD - Verna Goa/India - Verna Industrial Estate

Composición: Cada Capsula contiene gabapentina 300 mg

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: anticonvulsivante, útil como alternativa y coadyuvante en el tratamiento de crisis parciales complejas y generalizadas refractarias a otros anticonvulsivantes. y adyuvante en el manejo del dolor neuropático.

Contraindicaciones: hipersensibilidad al medicamento, embarazo y lactancia. Debido a que no es eficaz en ancianos, puede exacerbar estos en pacientes con epilepsias mixtas, debe tenerse en cuenta no suspender abruptamente la administración del medicamento. Ideas de autolesión y suicidio.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015010693, emitido mediante Acta No. 17 de 2015, numeral 3.2.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar los estudios presentados, dado que la presencia de manitol en la formulación del producto de evaluación, puede modificar notablemente su comportamiento farmacocinético con respecto al del innovador. Vale la pena aclarar que de acuerdo con lo recomendado por organismos internacionales para optar a una bioxención, además de la clasificación biofarmacéutica del principio activo es imprescindible verificar si la formulación contiene excipientes problemáticos, en cuyo caso un estudio in vitro es insuficiente.

3.2.19 VILAG D

Expediente : 20104258
 Radicado : 2015172235
 Fecha : 18/12/2015
 Interesado : Dumian Medical S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 500mg de Vigabatrina.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Anticonvulsivante. Vigabatrina está indicado en el tratamiento de la epilepsia. Se puede emplear en asociación o como monoterapia en pacientes con epilepsia no controlada satisfactoriamente por la terapia convencional, o como monoterapia en pacientes con epilepsia diagnosticada recientemente. También está indicado como monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales y crisis tónico-clónicas secundariamente generalizadas, así como espasmos infantiles.

(Síndrome de West).

Contraindicaciones: Vigabatrina está contraindicado en pacientes con historia de hipersensibilidad a la vigabatrina o a alguno de los componentes de la fórmula, así como durante el embarazo.

Advertencias: Hipersensibilidad al medicamento. No debe administrarse durante el embarazo y lactancia, ni en mujeres con posibilidad de concebir. Puede producir somnolencia, por lo tanto debe evitarse conducir vehículos y ejecutar actividades que requieran ánimo vigilante.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la bioexención 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 dar respuesta a lo siguiente:

1. **Allegar la prueba de solubilidad para vigabatrina a pH 1,2, 4,5 y 6,8 en las condiciones recomendadas en el anexo 7 del informe 40 de OMS versión 2015.**
2. **Teniendo en cuenta que la composición cualicuantitativa del producto no es igual a la del producto de referencia y que no se demuestra que la absorción de vigabatrina es mayor al 85% cuando se administra por vía oral, la Sala considera que el interesado debe presentar un estudio de bioequivalencia in vivo, a menos que demuestre que la vigabatrina pertenece al grupo I de la clasificación biofarmacéutica.**
3. **Aclarar por qué las áreas allegadas en ensayo de precisión intermedia presenta diferencias, por ejemplo las correspondientes a los viales 15 y 19. Tenga en cuenta que de acuerdo a la información allegada todos los análisis se realizaron en un único cromatógrafo (Agilent).**
4. **Indicar cuantas inyecciones por muestra se realizaron para cada parámetro de la validación.**
5. **Describir las condiciones en las cuales se realizó la prueba de disolución (volumen, diluciones, diluyente, condiciones de temperatura, etc).**

5. Allegar la información completa del ensayo de disolución (medio de disolución, volumen, velocidad, prepara ración de estándar y muestra, etc). Estos parámetros se deben reflejar en la validación de la técnica.
6. Adjuntar los resultados correspondientes a la determinación del límite de detección y de cuantificación, ya que aunque se menciona dentro de los parámetros evaluados no se encontró dentro de la documentación allegada.
7. Allegar la validación de la metodología analítica para los pHs 4.5 y 6.8 ya que sólo se adjuntó la correspondiente a pH 1.2.
8. Allegar los certificados de análisis correspondientes al estándar y a la materia prima del principio activo.
9. Allegar la prueba de potencia para el producto test y para el producto de referencia.

**3.2.20 TOPIRAMATO TABLETAS 25 mg
TOPIRAMATO TABLETAS 50 mg
TOPIRAMATO TABLETAS 100 mg**

Expediente : 20102195
 Radicado : 2015155490
 Fecha : 23/11/2015
 Interesado : Willow Pharma S.A.S.
 Fabricante : Hangzhou Minsheng BinJiang Pharmaceutical Co., Ltd.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 25mg de Topiramate
 Cada tableta recubierta contiene 50mg de Topiramate
 Cada tableta recubierta contiene 100mg de Topiramate

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Como coadyuvante en pacientes con crisis epilépticas parciales con o sin crisis secundarias generalizadas. Crisis parciales en niños. Síndrome lennox-gastaut en adultos y niños. Crisis convulsiva tonico – clónico generalizadas en adultos y niños. Monoterapia y migraña

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes, embarazo y lactancia, niños menores de 12 años. Debe ser retirado gradualmente para minimizar el potencial incremento de la frecuencia de los ataques. Algunos pacientes con predisposición a la nefrolitiasis pueden incrementar el riesgo de formación de cálculos renales, por lo que se recomienda adecuada hidratación para reducir este riesgo. Produce ideas de autolesión o suicidio.

Miopía aguda y secundaria, cierre angular glaucoma, defectos del campo visual. Oligohidrosis e hipertermia, acidosis metabólica, conductas e ideas suicidas, reacciones adversas cognitivas / neuropsiquiátricas. Toxicidad fetal. Retiro de fármacos antiepilépticos (FAE), muerte súbita inexplicada en la epilepsia (sudep), hiperamonemia y encefalopatía (sin y con uso concomitante de ácido valproico), cálculos renales, hipotermia con uso concomitante de ácido valproico, parestesia.

Ajuste de la dosis en la insuficiencia renal, función hepática disminuida, monitoreo: pruebas de laboratorio

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad para el Topiramato Tabletas y la aprobación del inserto en versión 1.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe dar respuesta a los siguientes puntos:

1. Los perfiles de disolución presentados en el folio 24 de la documentación se realizaron únicamente en agua. Para poder optar a bioequivalencia por proporcionalidad de dosis deben presentarse a pH 1.2, 4.5 y 6.8, con la respectiva validación de la metodología analítica.
2. Justificar por qué se realizó el estudio in vivo con la dosis de 25 mg y no con la de 100 mg, como es usual, más aun cuando se informa que topiramato no tiene cinética lineal.

3.2.21 LETROZOL

Expediente : 20083294
 Radicado : 2015023305
 Fecha : 27/02/2015
 Interesado : Vitalchem laboratories de Colombia S.A.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora alcance al radicado No. 2014129165 con el fin de presentar respuesta al concepto emitido en el Acta No. 27 de 2014, numeral 3.2.9, para continuar con el proceso de aprobación del producto de la referencia.

Con el fin de allegar dos (2) certificados analíticos; uno para el producto de análisis: Letrozol Tabletadas 2.5mg (Eirgein) con No. de lote S004 cuyo resultado de potencia y/o Assay es de 101.4% el cual se encuentra en el rango de la especificación (95.0 – 105.0%). Y otro para el producto de referencia Femara 2.5mg Tabletadas (Novartis) con No. de lote S0199 cuyo resultado de potencia y/o Assay es de 99.6% encontrándose dentro del rango de la especificación (95.0 – 105.0%).

Por otra parte allega como soporte, carta del fabricante EirGen Pharma donde se declara por parte de la persona facultada de calidad Mr Paul Cleary, que los lotes que se fabrican actualmente para el producto Letrozol 2.5mg tabletas recubiertas a la fecha 2015 tienen las mismas condiciones de proceso de manufactura, API y excipientes, que se utilizaron en los lotes señalados. Como garantía vigente de seguridad y efectividad del producto, a lo cual se allega la composición del producto terminado y la descripción del proceso de manufactura.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 27 de 2014, numeral 3.2.9., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia para este producto frente al producto Femara de Novartis.

3.2.22 DABIGATRAN CÁPSULA

Expediente : 20103350
 Radicado : 2015166036
 Fecha : 11/12/2015
 Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición:

Cada cápsula contiene Dabigatran Etxilato mesilato equivalente a Dabigatran 150mg
 Cada cápsula contiene Dabigatran Etxilato mesilato equivalente a Dabigatran 110mg
 Cada cápsula contiene Dabigatran Etxilato mesilato equivalente a Dabigatran 75mg

Forma farmacéutica: Cápsula Dura.

Indicaciones: Prevención del accidente cerebro vascular y del embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular. Alternativo a la warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda. Alternativo a la warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente.

Contraindicaciones:

1. Hipersensibilidad conocida al Dabigatran o a alguno de los excipientes del producto.
2. Pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 ml/min).
3. Manifestaciones hemorrágicas, pacientes con diátesis hemorrágica o pacientes con alteración espontánea o farmacológica de la hemostasia.
4. Lesiones en órganos con riesgo de sangrado clínicamente significativo, incluyendo accidente cerebrovascular hemorrágico dentro de los últimos 6 meses.
5. Pacientes con intervención espinal o catéter epidural durante la primera hora después de su remoción.
6. Tratamiento sistémico concomitante con inhibidores fuertes de la glicoproteína P, por ejemplo: ketoconazol.
7. Pacientes con prótesis de válvulas cardíacas que requieran tratamiento anticoagulante.
8. Combinación con otros anticoagulante incluyendo:
 Heparina no fraccionada, excepto a dosis usadas para mantener un catéter arterial o venoso central abierto.
 Heparinas de bajo peso molecular como enoxaparina y dalteparina
 Derivados de heparina
 Agentes antitrombóticos
 Anticoagulantes orales como warfarina, excepto en circunstancias como el cambio de terapia desde o hacia Dabigatran Etxilato.
9. Pacientes con prótesis de válvula cardíaca que requiera anticoagulación debido al estado de la válvula misma

Advertencias: Insuficiencia hepática: Los pacientes con elevación de enzimas hepáticas > 2 LSN se excluyeron de los ensayos clínicos controlados que investigan la prevención del TEV siguientes a la cirugía de reemplazo de cadera o rodilla.

No se dispone de experiencia en el tratamiento para esta subpoblación de pacientes y por lo tanto no se recomienda el uso de dabigatrán etexilato en esta población.

Riesgo hemorrágico: El dabigatrán etexilato se debe utilizar con precaución en condiciones con un aumento del riesgo de hemorragia y en situaciones con el uso concomitante de fármacos que afectan la hemostasia mediante la inhibición de la

agregación plaquetaria. El sangrado puede ocurrir en cualquier sitio durante la terapia con dabigatrán etexilato. Una caída inexplicable en la hemoglobina y / o hematocrito o la presión sanguínea debe conducir a la búsqueda de un sitio de la hemorragia.

El uso concomitante de ticagrelor aumenta la exposición a dabigatrán y puede mostrar interacción farmacodinámica, que puede resultar en un aumento del riesgo de hemorragia.

El uso de ácido acetilsalicílico (ASA), clopidogrel o cualquier fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), así como la presencia de esofagitis, gastritis o aumento del reflujo gastroesofágico incrementa el riesgo de sangrado gastrointestinal.

El riesgo de sangrado puede ser mayor en los pacientes tratados concomitantemente con la administración de inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina o inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina serotonina.

Se recomienda una estrecha monitorización clínica (en busca de signos de sangrado o anemia) durante todo el periodo de tratamiento, especialmente si se combinan los factores de riesgo.

La presencia de lesiones, condiciones, procedimientos y / o tratamiento farmacológico (como AINE, antiagregantes plaquetarios, que aumentan significativamente el riesgo de sangrado mayor y requiere una evaluación beneficio -riesgo. Dabigatrán etexilato se debe dar solamente si los beneficios superan los riesgos de sangrado

Dabigatrán etexilato no requiere en general, una monitorización anticoagulante de rutina. Sin embargo, la medición de la anticoagulación relacionada con el dabigatran puede ser útil para evitar la excesiva exposición en presencia de factores de riesgo adicionales.

Los pacientes que desarrollan insuficiencia renal aguda deben discontinuar el dabigatrán etexilato.

No hay suficientes datos disponibles en pacientes con peso corporal inferior a 50 kg.

Cuando se producen sangrados severos el tratamiento debe interrumpirse y se debe investigar la razón de la hemorragia

Los medicamentos que pueden aumentar el riesgo de hemorragia no deben administrarse concomitante o se deben administrar con precaución al usar dabigatrán etexilato.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la Aprobación de los estudios farmacocinéticos, perfiles de disolución y estudios de Bioequivalencia del producto Dabigatran Cápsulas versus el producto de referencia Pradaxa Cápsulas en las concentraciones por 150, 110 y 75mg.

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

3.2.23 CAPEGARD

Expediente : 20104147
 Radicado : 2015171578
 Fecha : 17/12/2015
 Interesado : Raman Wattamwar

Composición: Cada tableta contiene 500mg de Capecitabina.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: No informa

Contraindicaciones:

Antecedentes de reacciones adversas intensas e inesperadas al tratamiento con una fluoropirimidina

- Hipersensibilidad a la capecitabina o a cualquiera de los excipientes listados en la sección 6.1 o al fluorouracilo
- Pacientes con deficiencia completa conocida de actividad de dihidropirimidina-deshidrogenasa (DPD)
- Durante el embarazo y la lactancia
- Pacientes con leucocitopenia, neutrocitopenia o trombocitopenia intensas
- Pacientes con deterioro hepático grave
- Pacientes con alteración renal grave (depuración de creatinina inferior a 30 ml/min)
- Tratamiento con sorivudina o sus análogos con estructura química afín, como la brivudina
- Si existe alguna contraindicación con cualquiera de los medicamentos incluidos en la pauta en combinación, no debe utilizarse ese fármaco.

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y teniendo en cuenta que el estudio presentado es del año 2009, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe demostrar que no se han presentado cambios en el proceso o la composición del mismo que puedan alterar el proceso farmacocinético

Adicionalmente, la Sala considera que se debe aclarar cuál fue el número de inyecciones por muestra en la validación y en el análisis de las muestras.

3.2.24. VERAPAMILO 120mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 53290
 Radicado : 2015091223 / 2015160284
 Fecha : 01/12/2015
 Interesado : Genfar S.A
 Fabricante : Genfar S.A

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015012544, emitido mediante Acta No. 19 de 2015, numeral 3.2.4, con el fin de continuar con el proceso de aprobación para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 21 de 2015, numeral 3.2.4., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el estudio presentado teniendo en cuenta que el valor de $C_{m\acute{a}x}$ se sale del intervalo establecido (80-125%).

3.2.25. TRATOBEN 2.5 mg

Expediente : 20099153
 Radicado : 2015125561
 Fecha : 23/09/2015
 Interesado : Pisa Farmacéutica de Colombia S.A.
 Fabricante : Laboratorios pisa S.A. de C.V

Composición: Cada tableta contiene 2.5mg de Metotrexato.

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Enfermedades neoplásicas: Metotrexato está indicado solo o en combinación con otras drogas, en la terapia de mantenimiento de diferentes afecciones neoplásicas como leucemias linfoblásticas agudas, leucemias meníngeas, carcinosarcoma, tumores linfoblásticos, linfosarcomas, linfoma de Burkitt, sarcoma osteogénico y tumores de vejiga, cerebro, mama, cervix, cabeza y cuello, pulmón, ovario y testículo. Otras enfermedades: Psoriasis, Artritis reumatoide, incluyendo artritis reumatoide juvenil de curso poliarticular.

Contraindicaciones: Metotrexato está contraindicado en embarazo, lactancia, alveolitis pulmonar y disfunciones hepáticas y/o renales.

Advertencias: No se debe administrar Metotrexato durante el embarazo y la lactancia. Se debe evitar el embarazo durante un periodo mínimo de tres meses después de recibir tratamiento con metotrexato.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación del Estudio Farmacocinético de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, considera que el interesado debe dar respuesta a los siguientes puntos:

- Especificar el número de lote industrial
- Allegar los resultados de ABC de 0-t
- Presentar los datos de selectividad

3.2.26. RASAGILINA

Expediente : 20101576
 Radicado : 2015148526
 Fecha : 09/11/2015
 Interesado : Xinetix Pharma S.A.S.
 Fabricante : Macleods Pharmaceuticals Ltd.

Composición: Cada tableta contiene 1mg de Rasagilina

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratamiento de la enfermedad idiopática de Parkinson (PD) en monoterapia (sin Levodopa) o en terapia coadyuvante (con Levodopa) en pacientes con fluctuaciones al final de la dosis.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes. Tratamiento concomitante con otros inhibidores de la Monoamino-Oxidasa (MAO) o Peptidina. 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 peptidina. Pacientes con insuficiencia hepática grave.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la Evaluación de estudio de bioequivalencia de Rasagilina 1mg en comparación con Azilect 1mg y perfiles de disolución de Rasagilina 0,5mg previo a la solicitud de registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar los perfiles de disolución comparativos para la dosis de 0,5mg mg frente de rasagilina de 1 mg fabricada por Mdleods, ya que se allegaron frente a la formulación de Azilec.

3.2.27. COSAMIDE

Expediente : 20102176
 Radicado : 2015155121
 Fecha : 20/11/2015
 Interesado : Xinetix Pharma S.A.S.
 Fabricante : MSN Laboratories Private Limited.

Composición: Cada tableta cubierta contiene 50mg de Lacosamide.

Forma farmacéutica: Tableta cubierta

Indicaciones: Terapia concomitante en el tratamiento de la crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia a partir de los 16 años.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo, a los cacahuetes, a la soja o a alguno de los excipientes. Bloqueo aurículo-ventricular (AV) de segundo o tercer grado conocido. Embarazo, lactancia, niños menores de 16 años.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de Comisión Revisora la aprobación de los estudios farmacocinéticos del producto COSAMIDE (Lacosamida) Tabletas cubiertas 50mg, 100mg, 150mg y 200mg.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia para este producto frente al producto Vimpat de UCB Pharma

3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

A) PRODUCTOS BIOLÓGICOS/BIOTECNOLÓGICOS

3.3.1. CIMAHER®

Expediente : 19950352
 Radicado : 2014063967 / 2015035619
 Fecha : 24/03/2015
 Fecha C.R. : 14/12/2015
 Interesado : Laboratorios Delta S.A.

Composición: Cada inyección contiene nimotuzumab (anticuerpo monoclonal humanizado ANTI- EGF-R H-R3) 50 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Pacientes con tumores de cabeza y cuello en estadios avanzados. En combinación con radioterapia está indicado en pacientes portadores de tumores epiteliales de cabeza y cuello en etapas avanzadas.

Contraindicaciones: Debe ser administrado con precaución en pacientes que hayan recibido tratamiento previo con el anticuerpo murino: IOREGF/R3, que presenten antecedentes de hipersensibilidad a este u otro producto derivado de células superiores u otro componente de este producto. Debe ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedades crónicas en fase de descompensación, por ejemplo: Cardiopatía isquémica, diabetes mellitus o hipertensión arterial. No se recomienda su uso en embarazo y lactancia.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 18 de 2014, numeral 3.3.6, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Aprobación indicaciones.
- Aprobación de inserto allegado bajo el radicado de la referencia.

Nuevas indicaciones:

- Pacientes con tumores de cabeza y cuello en estadios avanzados.
- En combinación con radioterapia está indicado en pacientes portadores de tumores epiteliales de cabeza y cuello en etapas avanzadas.
- Tumores Gliales de alto grado de malignidad Glioblastoma multiforme (GBM) y Astrocitomas anaplásico (AA).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada como respuesta al requerimiento emitido en el Acta No. 18 de 2014, numeral 3.3.6 la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda aprobar la modificación de Indicaciones para el producto de la referencia, únicamente así:

- **Inserto Versión 02 allegado como respuesta al requerimiento.**
- **Modificación de Indicaciones las cuales en adelante figurarán:**

Indicaciones:

- **Pacientes con tumores de cabeza y cuello en estadios avanzados.**
- **En combinación con radioterapia está indicado en pacientes portadores de tumores epiteliales de cabeza y cuello en etapas avanzadas.**
- **En combinación con radioterapia, está indicado en pacientes adultos con glioblastoma multiforme (GBM).**

Adicionalmente la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la indicación correspondiente a "Astrocitomas anaplásico (AA)"; por cuanto se allegan estudios Fase II de corta duración con un bajo seguimiento que comprende entre 8 y 12 semanas, tiempo insuficiente para evaluar la real utilidad y seguridad del producto en la indicación propuesta.

3.3.2. GAZYVA®

Expediente : 20065694
 Radicado : 2015172413
 Fecha : 18/12/2015
 Interesado : Productos Roche S.A.

Composición: Cada 40 mL contiene 1000mg de Obinutuzumab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para solución para infusión

Indicaciones: Gazyva® en combinación con clorambucilo está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) no tratada previamente.

Contraindicaciones: Gazyva® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida (mediada por IGE) al obinutuzumab o a alguno de los excipientes. Precauciones y advertencias: debe registrarse (o identificarse) claramente en la historia clínica del paciente el nombre comercial del producto administrado con objeto de mejorar la trazabilidad de los biomedicamentos.

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

- Modificación de indicaciones.
- Inserto versión CDS 4.0 de Agosto de 2015
- Información para prescribir versión CDS 4.0 de Agosto de 2015

Nuevas indicaciones:

Leucemia linfocítica crónica

Gazyva® en combinación con clorambucilo está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) no tratada previamente.

Linfoma folicular

Gazyva en combinación con bendamustina, seguido por el tratamiento de mantenimiento con GAZYVA, está indicado en el tratamiento de pacientes con linfoma folicular (LF) que no han respondido o han sufrido una progresión de la enfermedad

durante el tratamiento con rituximab o con un régimen que contuviera rituximab o después del mismo

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe presentar estudios adicionales que demuestren mayor solidez con los resultados de seguridad y eficacia, dado que los análisis presentados en el estudio muestran disparidad de criterios entre los diferentes evaluadores seleccionados por el interesado.

En caso de no contar con el soporte suficiente para la indicación solicitada debe ajustar el inserto y la información para prescribir a las indicaciones aprobadas y reenviar para su evaluación.

3.3.3. NOVOLIN® R INSULINA

Expediente : 38292
 Radicado : 2015173011
 Fecha : 18/12/2015
 Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S

Composición: Insulina humana, rDNA.
 1 ml contiene 100 UI de insulina humana
 1 vial contiene 10 ml que equivale a 1000 UI

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Hipoglicemiante

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes. Hipoglicemia.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.

Nueva dosificación:

Novolin® R es un tipo de insulina de acción rápida que puede usarse en combinación con otros tipos de insulina de acción prolongada.

Esquema de administración

La dosis es individual y se determina de acuerdo con las necesidades del paciente. El requerimiento de insulina individual se encuentra normalmente entre 0.3 y 1.0 UI/kg/día. El requerimiento de insulina diario puede ser mayor en pacientes con resistencia a la insulina (por ejemplo, durante la pubertad o debido a la obesidad) e inferior en pacientes en los que exista una producción residual de insulina endógena.

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

Ajustes de la dosis

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

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

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad): Novolin® R se puede utilizar en pacientes de edad avanzada.

Cuando se trata a pacientes de edad avanzada, es necesario intensificar el control glucémico y ajustar la dosis de insulina de forma individual.

Insuficiencia renal y hepática

La insuficiencia renal o hepática puede reducir las necesidades de insulina del paciente.

Población pediátrica

Novolin® R se puede utilizar en niños y adolescentes.

Nuevas indicaciones:

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

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Hiperglucemia

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

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

Hipoglucemia

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

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

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

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

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

Cambio desde otras insulinas

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

Novolin® R, éste puede llevarse a cabo con la primera dosis o durante las primeras semanas o meses.

Reacciones en la zona de inyección

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

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

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

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

Combinación de tiazolidindionas y medicamentos a base de insulina

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar los estudios que soporten la seguridad y eficacia del uso del producto en niños y adolescentes menores de 18 años propuesto.

3.3.4. NOVOLIN® N 100 UI/ml

Expediente : 38294

Radicado : 2015172125
 Fecha : 18/12/2015
 Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S

Composición:

Insulina humana, rDNA.
 1 ml contiene 100 UI de insulina humana
 1 vial contiene 10 ml que equivale a 1000 UI

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable.

Indicaciones: Hipoglicemiante útil en el control clínico de la diabetes mellitus.

Contraindicaciones: Novolin N está contraindicado durante los episodios de hipoglucemia. Novolin N está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la insulina humana o a cualquiera de los excipientes de la fórmula. Advertencias: a cualquier cambio de una insulina por parte debe realizarse con cautela y solo bajo instrucciones del médico

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de Contraindicaciones, precauciones y advertencias.

Nueva dosificación:

Novolin® N es una insulina de acción prolongada.

Esquema de administración:

La dosis es individual y se determina de acuerdo con las necesidades del paciente. El requerimiento de insulina individual se encuentra normalmente entre 0.3 y 1.0 UI/kg/día. El requerimiento de insulina diario puede ser mayor en pacientes con resistencia a la insulina (por ejemplo, durante la pubertad o debido a la obesidad) e inferior en pacientes en los que exista una producción residual de insulina endógena.

El médico determina si se requieren una o varias inyecciones diarias. Novolin® N puede utilizarse solo o combinación con alguna insulina de acción rápida. En un entorno de terapia intensiva con insulina, las suspensiones se pueden utilizar como insulina basal

(inyección por la mañana y/o la noche) con insulina de acción rápida administrada en las comidas.

Ajustes de la dosis

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

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

Novolin® N se puede utilizar en pacientes de edad avanzada.

Cuando se trata a pacientes de edad avanzada, es necesario intensificar el control glucémico y ajustar la dosis de insulina de forma individual.

Insuficiencia renal y hepática

La insuficiencia renal o hepática puede reducir las necesidades de insulina del paciente. Cuando se trata a pacientes con insuficiencia renal o hepática, es necesario intensificar el control glucémico y ajustar la dosis de insulina humana de forma individual.

Población pediátrica

Novolin® N se puede utilizar en niños y adolescentes.

Nuevas indicaciones:

Novolin® N está indicado para el tratamiento de la diabetes mellitus.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Hipoglucemia

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

Por lo general, los primeros síntomas de la hiperglucemia aparecen de forma gradual, a lo largo de un período de varias horas o días. Incluyen sed, poliuria, náuseas, vómitos,

somnolencia, piel seca enrojecida, sequedad en la boca, pérdida de apetito así como aliento con olor a acetona.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Las suspensiones de insulina no deben utilizarse en bombas para infusión de insulina.

Interacción con tiazolidindionas y otros medicamentos a base de insulina

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

Se debe de suspender la administración de tiazolidindionas si algún deterioro cardiaco ocurre.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar los estudios que soporten la seguridad y eficacia del uso del producto en niños y adolescentes menores de 18 años propuesto.

**3.3.5. AVASTIN® CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION 100 mg/4mL
AVASTIN® CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION 400 mg/16mL**

Expedientes : 19956000 / 19956001
Radicado : 2015171312 / 2015171315
Fecha : 17/12/2015
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición:

Cada 4mL contiene 100mg de Bevacizumab.
Cada 16mL contien 400mg de Bevacizumab.

Forma farmacéutica: Solución concentrada para solucion para infusión.

Indicaciones:

- Asociación en la quimioterapia a base de fluoropirimidinas como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.
- Tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón alfa-2a (inf).
- Avastin® en combinación con quimioterapia basada en platino, en primera línea en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (cpnm), no escamoso, irresecable, localmente avanzado, metastásico o recurrente.
- Tratamiento de glioblastoma con enfermedad progresiva posterior a terapia previa.
- Avastin® (bevacizumab) en combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado para el tratamiento adyuvante (“front line”) de los pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario estadio iii con citoreducción sub-óptima o no cirugía de cito-reducción y estadio IV.

Contraindicaciones:

En los pacientes con metastasis no tratadas en el sistema nervioso central .hipersensibilidad conocida a: -cualquier componente del producto

.- productos obtenidos en células de ovario de hámster chino u otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.precauciones y advertencias:

Perforaciones gastrointestinales y fistulas:

El tratamiento con avastin puede elevar el riesgo de perforacion gastrointestinal y de la vesicula biliar. El tratamiento con avastin debe suspenderse definitivamente en caso de perforacion gastrointestinal. Las pacientes que reciben avastin para el tratamiento del cancer cervicouterino persistente, recidivante o metastasico pueden tener mayor riesgo de desarrollar fistulas entre la vagina y cualquier parte del tubo gastrointestinal (fistulas gastrointestinales-vaginales).

Fistula no gastrointestinales:

Los pacientes tratados con avastin pueden tener mayor riesgo de desarrollar fistulas.

Se suspendera definitivamente la administracion de avastin en pacientes con fistula traqueoesofagica o con cualquier tipo de fistula de grado 4. La informacion sobre el uso continuado de avastin en pacientes con otros tipos de fistulas es limitada. En caso de fistulas internas que no se localicen en el tubo digestivo, se debe considerar la suspension del tratamiento con avastin.

Hemorragia:

En los pacientes tratados con avastin el riesgo de hemorragia, en particular de hemorragia asociada al tumor, es elevado. Se suspendera definitivamente la

administración de avastin en pacientes que sufran hemorragias de grado 3 o 4 durante el tratamiento.

Se excluyó sistemáticamente de los ensayos clínicos con avastin a los pacientes que, según las pruebas de diagnóstico por imágenes o los signos y síntomas, presentaran metástasis del sistema nervioso central (SNC), por lo que el riesgo de hemorragia del SNC en tales pacientes no se ha evaluado prospectivamente en estudios clínicos aleatorizados. Se vigilara en los pacientes la presencia de signos y síntomas de hemorragia del SNC, y se suspendera la administración de avastin en caso de hemorragia intracraneal.

No hay datos sobre el perfil de toxicidad de avastin en pacientes con diatesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida o en tratamiento anticoagulante con dosis plenas de una tromboembolia anterior al inicio del tratamiento con avastin, puesto que tales pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos. Por consiguiente, se requiere precaución antes de iniciar el tratamiento con avastin en tales pacientes. Sin embargo, no parece que en los pacientes que sufren una trombosis venosa durante el tratamiento con avastin sea mayor el riesgo de hemorragia de grado 3 o superior si reciben dosis plenas de warfarina y avastin simultáneamente.

Infecciones oculares graves tras la preparación de la solución para uso intravitreo no aprobado:

Se han descrito casos individuales y series de graves acontecimientos oculares adversos (endoftalmítis infecciosa y otros trastornos oculares inflamatorios inclusive) tras el uso intravitreo no aprobado de avastin preparado a partir de viales aprobados para la administración intravenosa en pacientes con cáncer. Algunos de estos acontecimientos han causado pérdida visual de diversos grados, incluida la ceguera permanente.

Hemorragia pulmonar/hemoptisis:

Los pacientes con cpnm tratados con avastin pueden correr un riesgo de hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o, en algunos casos, letal. Los pacientes con historia reciente de hemorragia pulmonar/hemoptisis (> 1/2 cucharilla de sangre roja) no deben recibir avastin.

Hipertensión arterial: entre los pacientes tratados con avastin se ha observado un aumento de la incidencia de hipertensión. De los datos clínicos sobre seguridad se infiere que la incidencia de la hipertensión probablemente depende de la dosis. La hipertensión preexistente debe controlarse adecuadamente antes de empezar el tratamiento con avastin. No hay datos sobre el efecto de avastin en pacientes con

hipertension no controlada en el momento de comenzar el tratamiento con este medicamento. Se recomienda vigilar la tension arterial durante el tratamiento con avastin.

En la mayoría de los casos, la hipertension se controla adecuadamente con un tratamiento antihipertensivo estandar ajustado a la situacion particular del paciente afectado. El tratamiento con avastin debe suspenderse definitivamente si una hipertension clinicamente importante no puede controlarse de modo adecuado con un tratamiento antihipertensivo o si el paciente sufre una crisis hipertensiva o una encefalopatia hipertensiva.

Sindrome de encefalopatia posterior reversible (slpr):

En raras ocasiones se han descrito en pacientes tratados con avastin signos y sintomas compatibles con el sindrome de leucoencefalopatia posterior reversible (slpr), un raro trastorno neurologico que se manifiesta clinicamente con los siguientes signos y sintomas (entre otros): convulsiones, cefalea, estado mental alterado, deterioro visual o ceguera cortical, con o sin hipertension asociada. El diagnostico de slpr requiere la confirmacion por tecnicas de imagen cerebral, preferiblemente la resonancia magnetica (rm). En pacientes con slpr se recomienda el tratamiento de los sintomas especificos, incluido el control de la hipertension, junto con la retirada de avastin. Se desconocen los efectos toxicologicos de reiniciar la administracion de avastin en los pacientes que hayan experimentado antes el slpr.

Tromboembolia arterial:

En los estudios clinicos, la incidencia de episodios tromboembolicos arteriales (accidentes cerebrovasculares, accidentes isquemicos transitorios e infarto agudo de miocardio) fue superior en los pacientes tratados con avastin + quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. Avastin se suspendera definitivamente en caso de eventos de tromboembolia arterial.

Los pacientes tratados con avastin + quimioterapia que tengan mas de 65 anos o antecedentes de tromboembolia arterial corren un mayor riesgo de sufrir un episodio de tromboembolia arterial mientras reciben avastin. El tratamiento de tales pacientes con avastin exige precaucion.

Tromboembolia venosa:

Los pacientes tratados con avastin pueden correr el riesgo de sufrir un episodio de tromboembolia venosa, incluida una embolia pulmonar.

Las pacientes que reciben avastin como tratamiento del cancer cervicouterino persistente, recidivante o metastasico pueden tener mayor riesgo de sufrir eventos tromboembolicos venosos:

Se suspendera la administracion de avastin en los pacientes con episodios de tromboembolia venosa potencialmente mortales (grado 4), como embolia pulmonar. Si esta es de grado. 3, se los vigilara estrechamente.

Insuficiencia cardiaca congestiva:

En los estudios clinicos se han descrito episodios compatibles con insuficiencia cardiaca congestiva (ICC). Las observaciones clinicas iban desde descenso asintomatico de la fraccion de eyeccion ventricular izquierda a icc sintomatica, con necesidad de tratamiento u hospitalizacion.

La administracion de avastin a pacientes con una cardiopatologia clinicamente importante, por ejemplo una coronariopatia preexistente, o icc preexistente exige especial precaucion.

La mayoría de los pacientes que sufrieron icc presentaban carcinoma de mama metastasico y habian recibido previamente tratamiento con antraciclinas o radioterapia de la pared toracica izquierda o tenian otros factores de riesgo de icc.

En los pacientes del estudio avf3694g tratados con antraciclinas y que no habian recibido antraciclinas previamente no se elevo la incidencia de icc de todos los grados en el grupo de antraciclina + bevacizumab en comparacion con los que habian recibido antraciclinas solamente. Tanto en el estudio avf3694g como en avf3693g, episodios de icc de grado 3 o superior fueron algo mas frecuentes entre los pacientes tratados con bevacizumab en combinacion con quimioterapia que entre los que recibieron quimioterapia sola. Esta observacion concuerda con los resultados de otros estudios del carcinoma de mama metastasico sin tratamiento antraciclinico concomitante.

Neutropenia:

Se ha observado un incremento de las tasas de neutropenia, neutropenia febril e infeccion con neutropenia grave (incluidos algunos fallecimientos) en los pacientes tratados con ciertos regimen quimioterapicos mielotoxicos + avastin en comparacion con la quimioterapia sola.

Cicatrizacion de heridas:

Avastin puede afectar negativamente al proceso de cicatrizacion de las heridas. El tratamiento con avastin no debe iniciarse hasta que hayan transcurrido al menos 28 dias desde una intervencion de cirugia mayor o hasta que la herida quirurgica haya cicatrizado por completo. En caso de complicaciones de la cicatrizacion durante el tratamiento con avastin, este debe retirarse temporalmente hasta la plena cicatrizacion

de la herida. La administración de avastin debe suspenderse de forma transitoria ante una intervención quirúrgica programada.

En raras ocasiones se han notificado casos de fascitis necrotizante, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con avastin; generalmente fueron secundarios a complicaciones de la cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fistulas. En pacientes que desarrollen una fascitis necrotizante se interrumpirá la administración de avastin y se instaurará cuanto antes el tratamiento pertinente.

Proteinuria:

En los estudios clínicos, la incidencia de proteinuria fue mayor en los pacientes tratados con avastin en combinación con quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. Proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) fue poco frecuente en los pacientes tratados con avastin. En caso de proteinuria de grado 4, la administración de avastin debe suspenderse definitivamente.

Reacciones de hipersensibilidad, reacciones a la infusión:

Los pacientes pueden sufrir reacciones a la infusión/de hipersensibilidad. Se recomienda observar estrechamente a los pacientes durante la administración de bevacizumab y tras la misma, como corresponde a cualquier infusión de un anticuerpo monoclonal humanizado terapéutico. En caso de que se produzca una reacción, se debe retirar la infusión e instaurar las medidas terapéuticas adecuadas. No se considera necesaria la premedicación sistemática.

Insuficiencia ovárica / fecundidad:

Avastin puede alterar la fecundidad femenina. Por tanto, antes de comenzar el tratamiento con avastin de mujeres con capacidad de procrear deben analizarse con ellas estrategias para preservar la fecundidad.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos:

Se han realizado estudios clínicos en pacientes con diversas neoplasias malignas tratados con avastin predominantemente en combinación con quimioterapia. En el presente apartado se presenta el perfil de seguridad de una población clínica de más de 5.200 pacientes.

Las reacciones adversas más graves fueron las siguientes:

- . Perforación gastrointestinal.
- . Hemorragia, incluida hemorragia pulmonar/hemoptisis, más frecuente en los pacientes con cpnm.
- . Tromboembolia arterial.

Los análisis de los datos de seguridad clínica apuntan a que la hipertensión y la proteinuria en el tratamiento con avastin probablemente dependen de la dosis.

Considerando todos los estudios clínicos, las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes tratados con avastin fueron hipertensión, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal.

En la tabla 1 se presentan las reacciones adversas asociadas al uso de avastin en combinación con diversos regímenes quimioterápicos en múltiples indicaciones.

129

Acta no. 19 de 2015 sempb

El formato impreso, sin diligenciar, es una copia no controlada

Ass-rsa-fm045 v0 01/04/2015

Estas reacciones se produjeron con una diferencia .2% en comparación con el grupo de referencia (reacciones de grado 3-5 según los criterios terminológicos comunes [ctc] del National Cancer Institute [nci]) o con una diferencia .10% en comparación con el grupo de referencia (reacciones de grado 1-5 según los criterios nci-ctc) en al menos uno de los ensayos clínicos principales. Las reacciones adversas enumeradas en esta tabla corresponden a las categorías • muy frecuente • â (.10%) y • frecuente • â (.1% - <10%). Las reacciones adversas se han incluido en la categoría adecuada de la siguiente tabla de acuerdo con la incidencia más alta registrada en cualquiera de los ensayos clínicos principales. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad. Algunas de las reacciones adversas son habituales con la quimioterapia, aunque avastin puede empeorarlas cuando se administra junto con quimioterápicos. Entre dichas reacciones adversas se encuentran las siguientes: síndrome de eritrodisestesia palmoplantar con la doxorubicina liposómica pegilada o la capecitabina; neuropatía sensitiva periférica con el paclitaxel o el oxaliplatino, y trastornos ungueales o alopecia con el paclitaxel.

Tabla 1 reacciones adversas muy frecuentes o frecuentes

Por órgano, aparato o sistema

Grado 3-5 según los criterios nci-ctc

(. 2% de diferencia entre los grupos de estudio en al menos un estudio clínico)

Todos los grados

(. 10% de diferencia entre los grupos de estudio en al menos un estudio clínico)

Muy frecuente

Frecuente

Muy frecuente

Infecciones e infestaciones

Sepsis

Absceso

Celulitis

Infección

Trastornos de los sistemas hemático o linfático

Neutropenia febril leucopenia neutropenia trombocitopenia
 Anemia
 Linfopenia
 Trastornos del metabolismo y la nutrición
 Deshidratación
 Anorexia
 130
 Acta no. 19 de 2015 sempb
 El formato impreso, sin diligenciar, es una copia no controlada
 Ass-rsa-fm045 v0 01/04/2015
 Trastornos del sistema nervioso
 Neuropatía sensorial periférica
 Accidente cerebrovascular síncope
 Somnolencia
 Cefalea
 Disgeusia
 Cefalea
 Disartria
 Trastornos oculares
 Trastorno ocular lagrimation aumentada
 Trastornos cardiacos
 Insuficiencia cardiaca congestiva
 Taquicardia
 Supraventricular
 Trastornos vasculares
 Hipertension
 Tromboembolia (arterial) trombosis venosa
 Profunda
 Hemorragia
 Hipertension
 Trastornos respiratorios, toracicos y mediastinicos
 Embolia pulmonar
 Disnea
 Hipoxia
 Epistaxis
 Disnea
 Epistaxis
 Rinitis
 Trastornos gastrointestinales
 Diarrea
 Nauseas

Vomitos
 Dolor abdominal
 Perforacion intestinal
 Ileo
 Obstruccion intestinal fistula recto vaginales
 Trastorno gastro-intestinal
 Estomatitis
 Proctalgia
 Estrenimiento estomatitis hemorragia rectal diarrea
 Trastornos endocrinos
 Insuficiencia ovarica**
 131
 Acta no. 19 de 2015 sempb
 El formato impreso, sin diligenciar, es una copia no controlada
 Ass-rsa-fm045 v0 01/04/2015
 Trastornos de la piel y del tejido subcutaneo
 Síndrome palmoplantar
 Eritrodisistesia
 Dermatitis exfoliativa
 Piel seca
 Descoloracion de la piel
 Trastornos musculoesqueleticos, del tejido conjuntivo y oseos
 Debilidad muscular
 Mialgia
 Artralgias}
 Dolor de espalda
 Artralgia
 Trastornos del aparato urinario
 Proteinuria
 Infeccion urinaria
 Proteinuria
 Trastornos generales
 Y alteraciones en el sitio
 De administracion
 Astenia
 Fatiga
 Dolor
 Letargia
 Inflamacion de las
 Mucosas
 Pirexia

Astenia
 Dolor
 Inflamación de las mucosas
 Trastornos del aparato reproductor y de la mama
 Dolor pélvico
 Exploraciones complementarias
 Disminución del peso

* según los resultados de un subestudio de avf3077s (nsabp c-08) en 295 pacientes

** las fistulas rectovaginales son las fistulas más frecuentes de la categoría de las fistulas gastrointestinales-vaginales.

Más información sobre reacciones adversas graves seleccionadas:

En los pacientes tratados con avastin se han observado las reacciones adversas siguientes, notificadas de acuerdo con los criterios nci-ctc (criterios comunes de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer de Canadá):

Perforaciones gastrointestinales y fistulas:

Se ha asociado avastin con casos graves de perforación gastrointestinal. En los estudios clínicos se ha notificado perforación gastrointestinal con una incidencia inferior al 1% en pacientes con carcinoma de mama metastásico o cpmn no escamoso, hasta el 2% en pacientes con carcinoma de células renales metastásico o con cáncer de ovario en tratamiento de primera línea y hasta el 2,7% (fistula y absceso gastrointestinal inclusive) en pacientes con carcinoma

Colorrectal metastásico. Casos de perforación gastrointestinal también se han observado en pacientes con glioblastoma en recidiva.

En un ensayo clínico en pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico (estudio gog-0240), las perforaciones gastrointestinales (de todos los grados), se notificaron en el 3,2% de las pacientes; en todos estos casos, las pacientes tenían antecedentes de radioterapia pélvica.

La presentación de estos acontecimientos adversos difiere en el tipo y la intensidad: desde la observación de gas libre en una radiografía simple de abdomen, que se resolvió sin tratamiento, hasta una perforación intestinal con absceso abdominal y desenlace letal. En algunos casos había inflamación intraabdominal subyacente por enfermedad ulcerosa gástrica, necrosis tumoral, diverticulitis o colitis asociada a quimioterapia. Una relación causal entre el proceso inflamatorio intraabdominal o la perforación gástrica y avastin no se ha establecido.

Desenlace letal se ha notificado en aproximadamente un tercio de los casos graves de perforación gastrointestinal, lo que representa el 0,2 . 1% de todos los pacientes tratados con avastin.

En los ensayos clínicos de avastin, se notificaron fistulas gastrointestinales (de todos los grados) con una incidencia 2% en pacientes con cáncer colorrectal y cáncer de ovario metastásicos, pero también se notificaron con menor frecuencia en pacientes con otros tipos de cáncer.

En un ensayo de pacientes con cancer cervicouterino persistente, recidivante o metastasico, la incidencia de fistulas gastrointestinales-vaginales fue del 8,3% en las pacientes tratadas con avastin y del 0,9% en las pacientes de referencia; todas ellas tenian antecedentes de radioterapia pelvica. Las pacientes que presenten fistulas gastrointestinales-vaginales tambien pueden tener obstrucciones intestinales y precisar de intervenciones quirurgicas y de ostomias de descarga.

Fistulas no gastrointestinales:

El uso de avastin se ha asociado a casos graves de fistulas, en ocasiones con un desenlace mortal.

En un ensayo clinico en pacientes con cancer cervicouterino persistente, recidivante o metastasico (gog-240), el 1,8% de las pacientes tratadas con avastin y el 1,4% de las pacientes de referencia presentaron fistulas no gastrointestinales, vaginales, vesicales o del aparato genital femenino.

En casos poco frecuentes (.0,1% - <1%) se han descrito otros tipos de fistulas en zonas corporales distintas al tubo digestivo (por ejemplo: fistulas broncopleurales o biliares) en diversas indicaciones. Tambien se han notificado casos de fistulas en la experiencia desde la comercializacion de avastin.

Estos eventos tuvieron lugar entre 1 semana y mas de 1 ano despues de iniciar el tratamiento con avastin; la mayoria de ellos se presentaron en los 6 primeros meses de tratamiento.

Hemorragia: en los estudios clinicos de todas las indicaciones, la incidencia global de hemorragia de grado 3 . 5 segun los criterios nci-ctc fue del 0,4 . 6,9% en los pacientes tratados con avastin frente al 0 . 4,5% en los del grupo de control con quimioterapia. Los episodios hemorragicos observados en los estudios clinicos con avastin consistieron principalmente en hemorragia asociada al tumor y hemorragia mucocutanea menor (por ejemplo: epistaxis).

- hemorragia asociada al tumor: se han observado hemorragia pulmonar/hemoptisis importante o masiva primordialmente en los estudios realizados en pacientes con cpm. Posibles factores de riesgo son: citologia escamosa, tratamiento con antirreumaticos/antiinflamatorios, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, tratamiento con avastin, antecedentes de aterosclerosis, tumor en el sistema nervioso central y cavitacion tumoral antes del tratamiento o durante el mismo. Las unicas variables que presentaban una correlacion estadisticamente significativa con la hemorragia eran el tratamiento con avastin y la citologia escamosa. De los estudios siguientes se excluyo a los pacientes con cpm de citologia escamosa conocida o de tipo celular mixto con histologia predominantemente escamosa, pero si se incluyo a los que tenian una histologia tumoral desconocida.

En los pacientes con cpm sin histologia predominantemente escamosa se observaron acontecimientos de todos los grados con una frecuencia de hasta el 9% si habian recibido avastin + quimioterapia y del 5% si habian recibido quimioterapia sola.

Acontecimientos de grado 3 . 5 se han registrado en hasta un 2,3% de los pacientes tratados con avastin + quimioterapia frente a < 1% de los que recibieron quimioterapia sola. Hemorragia pulmonar/hemoptisis importante o masiva puede presentarse repentinamente; hasta dos tercios de los casos de hemorragia pulmonar grave tuvieron un desenlace letal.

En los pacientes con carcinoma colorrectal se han descrito hemorragias gastrointestinales, incluidas hemorragia rectal y melena, y se han valorado como hemorragias asociadas al tumor.

También se han observado hemorragias asociadas al tumor en otros tipos de tumor y otras localizaciones, incluido un caso de hemorragia del snc entre los pacientes con metastasis del snc y los pacientes con glioblastoma.

La incidencia de hemorragia del snc en pacientes con metastasis del snc tratados con bevacizumab no se ha evaluado prospectivamente en estudios clinicos aleatorizados. En un analisis exploratorio retrospectivo de los datos de 13 estudios clinicos aleatorizados finalizados en pacientes con diversos tipos de tumor, 3 de 91 (3,3%) con metastasis cerebrales sufrieron hemorragia del snc (grado 4 en todos los casos) cuando recibieron bevacizumab frente a 1 (grado 5) de 96 (1%) no tratados con bevacizumab. En dos estudios siguientes en pacientes con metastasis cerebrales tratadas (unos 800 pacientes) se notifico un caso de hemorragia del snc de grado 2.

Los pacientes con glioblastoma en recidiva pueden sufrir hemorragia intracraneal. En el estudio avf3708g se notifico hemorragia del snc en el 2,4% (2/84) de los pacientes del grupo de avastin en monoterapia (grado 1) y en el 3,8% (3/79) de los tratados con avastin e irinotecan (grados 1, 2 y 4).

Considerando todos los estudios clinicos con avastin, la tasa de hemorragias mucocutaneas ha sido de hasta el 50% en los pacientes tratados con avastin. Por lo general, consistieron en epistaxis de grado 1 segun los criterios nci-ctc, con una duracion inferior a 5 minutos, resuelta sin intervencion medica y que no obligo a cambiar el regimen terapeutico de avastin. De los datos clinicos sobre seguridad se infiere que la incidencia de hemorragias mucocutaneas menores (por ejemplo: epistaxis) puede depender de la dosis.

También ha habido episodios menos frecuentes de hemorragia mucocutanea menor en otras localizaciones, como hemorragia gingival y hemorragia vaginal.

Hipertension: se ha observado un aumento de la incidencia de hipertension (todos los grados) de hasta el 42,1% en los pacientes tratados con avastin frente hasta un 14% en el grupo de comparacion. En los estudios clinicos de todas las indicaciones, la incidencia global de hipertension de grado 3 y 4 segun los criterios nci-ctc oscilo entre el 0,4% y el 17,9% en los pacientes tratados con avastin. Hipertension de grado 4 (crisis hipertensiva) se produjo en hasta el 1,0% de los pacientes tratados con avastin y hasta el 0,2% de los que recibieron quimioterapia sola.

En general, la hipertension se controló adecuadamente con antihipertensivos orales como inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina,

Diuréticos e inhibidores de los canales del calcio. En raras ocasiones condujo a la suspensión del tratamiento con avastin o la hospitalización.

Se ha notificado en muy raras ocasiones encefalopatía hipertensiva, algunas de ellas letales. El riesgo de hipertensión asociada a avastin no guardaba relación con las características basales del paciente, enfermedades subyacentes o tratamientos concomitantes.

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (slpr):

En un estudio clínico se han notificado 2 casos confirmados (0,8%) de slpr. Los síntomas suelen desaparecer o mejorar en pocos días, pero algunos pacientes han experimentado secuelas neurológicas.

Tromboembolia:

- tromboembolia arterial; entre los pacientes tratados avastin de todas las indicaciones se observó un incremento de la incidencia de episodios tromboembólicos arteriales (accidentes cerebrovasculares, infarto agudo de miocardio, accidentes isquémicos transitorios y otros episodios tromboembólicos arteriales).

En los ensayos clínicos, la incidencia global osciló entre .5,9% en los grupos que recibieron avastin y 1,7% en los grupos de referencia tratados con quimioterapia. Se notificaron desenlaces mortales en el 0,8% de los pacientes que recibieron avastin en combinación con quimioterapia y en el 0,5% de los pacientes que recibieron solamente quimioterapia. Se notificaron accidentes cerebrovasculares (incluidos los accidentes isquémicos transitorios) en .2,3% de los pacientes tratados con avastin y en el 0,5% de los pacientes del grupo de referencia: el infarto de miocardio se registró en el 1,4% de los pacientes tratados con avastin y en el 0,7% de los pacientes del grupo de referencia.

En el ensayo clínico avf2192g se incluyó a pacientes con cáncer colorrectal metastásico en los que no estaba indicado el tratamiento con irinotecan. En este ensayo, se observaron eventos tromboembólicos arteriales en el 11% (11/100) de los pacientes tratados con avastin y en el 5,8% (6/104) de los pacientes del grupo de referencia que recibieron quimioterapia. En un ensayo clínico no comparativo, avf3708g, en pacientes con glioblastoma recidivante, se registraron eventos tromboembólicos arteriales en el 6,3% (5/79) de los pacientes que recibieron avastin en combinación con irinotecan y en el 4,8% (4/84) de los pacientes tratados solamente con avastin.

- tromboembolia venosa; en los estudios clínicos de todas las indicaciones, la incidencia global de episodios de tromboembolia venosa fue del 2,8 . 17,3% en los grupos de avastin frente al 3,2 . 15,6% en los de control con quimioterapia. Los episodios de tromboembolia venosa consistieron en trombosis y embolia pulmonar.

Episodios de tromboembolia venosa de grado 3 . 5 se han descrito en hasta un 7,8% de los pacientes tratados con quimioterapia + bevacizumab frente hasta un 4,9% de los que recibieron quimioterapia sola. Los pacientes que han sufrido un episodio de tromboembolia venosa pueden correr un riesgo mayor de recidiva si reciben avastin en combinación con quimioterapia en lugar de quimioterapia sola.

En un ensayo clínico en pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico (estudio gog-0240), grado 3-5 se han notificado eventos tromboembólicos en .10,6% de los pacientes tratados con quimioterapia y bevacizumab, en comparación con .5,4% en los pacientes que recibieron solamente quimioterapia.

Insuficiencia cardíaca congestiva: en los ensayos clínicos con avastin se ha observado insuficiencia cardíaca congestiva (icc) en todas las indicaciones oncológicas estudiadas hasta ahora, pero predominantemente en las pacientes con carcinoma de mama metastásico. En cuatro estudios de fase iii (avf2119g, e2100, bo17708 y avf3694g) en pacientes con carcinoma de mama metastásico se describió icc de grado 3 o superior en hasta el 3,5% de las tratadas con avastin en combinación con quimioterapia frente hasta un 0,9% en los grupos de control. En cuatro pacientes del estudio avf3694g tratadas con antraciclinas concomitantemente con bevacizumab se registraron incidencias de icc de grado 3 o superior en los grupos de bevacizumab y de control similares a las observadas en otros estudios del carcinoma de mama metastásico: 2,9% en el grupo de antraciclina + bevacizumab y 0% en el grupo de antraciclina + placebo. Además, las incidencias de icc de todos los grados en el estudio avf3694g fueron similares en los grupos de antraciclina + avastin (6,2%) y de antraciclina + placebo (6,0%).

En la mayoría de las pacientes que desarrollaron icc durante los estudios de cmm se observó una mejoría de los síntomas y/o de la función ventricular izquierda tras el tratamiento médico correspondiente.

En la mayoría de los estudios clínicos con avastin se excluyó a los pacientes con icc preexistente de clase ii . iv de la nyha, por lo que no hay información disponible sobre el riesgo de icc en esta población.

La exposición anterior a antraciclinas o una radioterapia anterior de la pared torácica pueden constituir factores de riesgo posibles de icc.

Se ha observado una incidencia elevada de icc en un ensayo clínico de pacientes con linfoma de linfocitos b grandes difuso cuando recibieron bevacizumab con una dosis acumulada de doxorubicina >300 mg/m² [89]. En este ensayo clínico de fase iii se comparó el tratamiento con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (r-chop) más bevacizumab con el tratamiento con r-chop sin bevacizumab. Aunque la incidencia de icc fue, en ambos grupos, superior a la observada previamente con el tratamiento con doxorubicina, la tasa fue mayor en el grupo de r-chop más bevacizumab.

Cicatrización de heridas: avastin puede afectar adversamente a la cicatrización de heridas, por lo que se excluyó de los ensayos de fase iii a los pacientes que se habían sometido a una intervención de cirugía mayor en los 28 días anteriores al inicio del tratamiento con avastin.

En los ensayos clínicos en el cáncer colorrectal metastásico, no se observó un riesgo elevado de hemorragia postoperatoria o de complicaciones de la cicatrización de heridas en los pacientes que se habían sometido a una intervención de cirugía mayor 28-60 días antes de iniciar el tratamiento con avastin. Se encontró una incidencia elevada de hemorragia postoperatoria o de complicaciones de la cicatrización de heridas en los 60 días siguientes a una intervención de cirugía mayor si el paciente estaba recibiendo avastin en el momento de la cirugía. La incidencia osciló entre el 10% (4/40) y el 20% (3/15).

Durante el uso de avastin se han notificado casos de complicaciones graves de la cicatrización de heridas, algunas de ellas con desenlace mortal.

En los ensayos en el cáncer de mama localmente recidivante y meta.

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

- Modificación de indicaciones.
- Inserto versión CDS 33 de Junio de 2015.
- Información para prescribir versión CDS 33 de Junio de 2015.

Nuevas indicaciones:

Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente

Avastin agregado a quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recurrente e irresecable.

Avastin, en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recidivante e irresecable con mutaciones activadoras del gen EGFR.

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:

- Inserto versión CDS 33 de Junio de 2015.
- Información para prescribir versión CDS 33 de Junio de 2015.
- Modificación de indicaciones en el sentido de incluir adicional a las previamente aprobadas:

Indicaciones:

Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente

Avastin agregado a quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recurrente e irresecable.

Avastin, en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recidivante e irresecable con mutaciones activadoras del gen EGFR.

3.3.6. APIDRA® APIDRA®

Expediente : 19950478 / 19950479
 Radicado : 2015171235 / 2015171247
 Fecha : 17/12/2015
 Interesado : Sanofi Aventis

Composición: Cada mililitro contiene insulina glulisina equivalente a insulina 100 U.

Forma farmacéutica: Solucion Inyectable

Indicaciones: Diabetes mellitus en la cual se requiere tratamiento con insulina. Pacientes pediátricos (mayores de 6 años) que padecen diabetes mellitus y que requieran tratamiento con insulina.

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

Advertencias: debido a la corta duración de acción de la insulina, los pacientes con diabetes, también requieren una terapia con una insulina de acción más prolongada o bomba de infusión de insulina para mantener un control adecuado de la glucosa. administrar con precaución en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática.

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

- Modificación de grupo etario.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de Contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inseto armonizado para países de Zona Andina, Cono Sur, Centro América y del Caribe, Apidra® - insulina glulisina Versión CCDS 10 de 23 Julio 2013- Revisión Diciembre 2.015.
- Información para Prescribir Apidra® - insulina glulisina Versión CCDS 10 de 23 Julio 2013- Revisión Diciembre 2.015

Nuevo grupo etario:

Diabetes mellitus que requiere tratamiento con insulina. Pacientes pediátricos (a partir de los 4 años de edad) que padecen diabetes mellitus y que requieran tratamiento con insulina.

Nuevas indicaciones:

Diabetes mellitus que requiere tratamiento con insulina. Pacientes pediátricos (a partir de los 4 años de edad) que padecen diabetes mellitus y que requieran tratamiento con insulina.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.

Advertencias y precauciones: Hipoglicemia. Debido a la corta duración de acción de la insulina, los pacientes con diabetes, también requieren una terapia con una insulina de acción más prolongada o bomba de infusión de insulina para mantener un control adecuado de la glucosa. Administrar con precaución en Pacientes con insuficiencia renal o 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:

- Inserto armonizado para países de Zona Andina, Cono Sur, Centro América y del Caribe, Apidra® - insulina glulisina Versión CCDS 10 de 23 Julio 2013- Revisión Diciembre 2.015.
- Información para Prescribir Apidra® - insulina glulisina Versión CCDS 10 de 23 Julio 2013- Revisión Diciembre 2.015
- Modificación de grupo etario.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de Contraindicaciones, precauciones y advertencias.

Los cuales en adelante figurarán:

Grupo etario:

Diabetes mellitus que requiere tratamiento con insulina. Pacientes pediátricos (a partir de los 4 años de edad) que padecen diabetes mellitus y que requieran tratamiento con insulina.

Indicaciones:

Diabetes mellitus que requiere tratamiento con insulina. Pacientes pediátricos (a partir de los 4 años de edad) que padecen diabetes mellitus y que requieran tratamiento con insulina.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.

Advertencias y precauciones: Hipoglicemia. Debido a la corta duración de acción de la insulina, los pacientes con diabetes, también requieren una terapia con una insulina de acción más prolongada o bomba de infusión de insulina para mantener un control adecuado de la glucosa. Administrar con precaución en Pacientes con insuficiencia renal o hepática.

B) PRODUCTOS DE SINTESIS

3.3.7. SIRTURO (BEDAQUILINA)

Expediente : 20068129
Radicado : 2015171415

Fecha : 17/12/2015
Interesado : Janssen Cilag S.A

Composición: Cada tableta contiene 100 mg de bedaquilina.

Forma farmacéutica: Tabletas.

Indicaciones: En adultos (≥ 18 años) como parte de la terapia combinada para la tuberculosis (TB) pulmonar extensamente farmacoresistente (TB XDR).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al producto o sus excipientes.

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

- Modificación de las Indicaciones
- Información para prescribir versión marzo 27 de 2015
- Inserto versión marzo 27 de 2015

- Nueva Indicación

Sirturo[®] está indicado en adultos (≥ 18 años) como parte de la terapia combinada para la tuberculosis pulmonar (TB), debido a *Mycobacterium tuberculosis* resistente a múltiples fármacos (MDR TB Según clasificación OMS), cuando un régimen de tratamiento eficaz no puede ser proporcionado.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

- **Modificación de Indicaciones**

Las cuales en adelante figurarán:

Indicaciones:

Sirturo[®] está indicado en adultos (≥ 18 años) como parte de la terapia combinada para la tuberculosis pulmonar (TB), debido a *Mycobacterium tuberculosis* resistente a múltiples fármacos (MDR TB Según clasificación OMS)

Adicionalmente la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda incluir en las Precauciones y advertencias, adicional a las previamente aprobadas la siguiente:

Advertencia: Sirturo® esta asociado a un incremento en el riesgo de mortalidad. Utilícese solo si un tratamiento alternativo eficaz no puede proporcionarse.

En consecuencia, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la Información para prescribir a la indicación y advertencia conceptuadas.

3.3.8. IMBRUVICA®

Expediente : 20078755
 Radicado : 2015172676
 Fecha : 18/12/2015
 Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición: Cada cápsula dura contiene 140mg de Ibrutinib

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Leucemia linfocítica crónica: linfoma linfocítico de células pequeñas (LLC/LLCP): para el tratamiento de pacientes con LLC/LLCP que han recibido por lo menos un tratamiento previo.

Contraindicaciones: Pacientes que tiene hipersensibilidad conocida (como reacciones anafilácticas y anafilactoides) a ibrutinib o a los excipientes en su formulación.

Precauciones: los pacientes fueron excluidos de la participación en los estudios de fase 2 y 3 de este medicamento si requerían warfarina u otros antagonistas de la vitamina k. No deben administrarse warfarina u otros antagonistas de la vitamina k al mismo tiempo que este medicamento. Se deben de evitar los suplementos tales como aceite de pescado y preparaciones de vitamina e. Utilizar este medicamento en pacientes que requieren otros anticoagulantes o medicamentos que inhiban la función plaquetaria puede aumentar el riesgo de hemorragia. Los pacientes con diátesis hemorrágica congénita no han sido estudiados. Mantener la vigilancia clínica periódica de los pacientes en busca da fibrilación auricular. Los pacientes que desarrollen síntomas de arritmia (p. Ej., palpitaciones, sensación de desmayo) o disnea de reciente aparición deben evaluarse, con obtención de ECG si existe indicación clínica. En caso de fibrilación auricular persistente, considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con este medicamento y seguir los lineamientos para modificación de la dosis.

Advertencias:

- Eventos relacionados con sangrado: ha habido reportes de eventos hemorrágicos en pacientes tratados con este medicamento, con y sin trombocitopenia. Estos incluyen eventos hemorrágicos menores, tales como contusión, epistaxis y petequias; y eventos hemorrágicos mayores incluyendo sangrado gastrointestinal, hemorragia intracraneal, y hematuria.
- Leucostasis: se reportaron casos aislados de leucostasis en pacientes tratados con este medicamento. Un alto número de linfocitos circulantes (>400 000/ml) puede conferir un mayor riesgo. Considerar la suspensión temporal de este medicamento. Los pacientes deben mantenerse bajo vigilancia estrecha. Suministrar la atención de apoyo, incluida hidratación y/o citorreducción, si está indicada.
- Infecciones: se observaron infecciones (que incluyen sepsis, infecciones bacterianas, virales o micóticas) en pacientes tratados con este medicamento. Algunas de estas infecciones han sido asociadas con hospitalización y muerte. Los pacientes deben ser monitoreados para fiebre e infecciones, y la terapia anti-infecciosa adecuada se debe instituir como se indica.
- Citopenias: se reportaron citopenias grado 3 o 4 emergentes con el tratamiento (neutropenia, trombocitopenia y anemia) en pacientes tratados con este medicamento. Vigilar la biometría hemática completa cada mes.
- Eventos cardíacos: hay reportes de fibrilación auricular y flúter auricular en pacientes tratados con este medicamento, sobre todo en aquellos con factores de riesgo cardíacos, infecciones agudas y antecedente de fibrilación auricular. Segundas neoplasias malignas primarias: se han reportado otras neoplasias malignas, por lo general cáncer de piel, en pacientes tratados con este medicamento.

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

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de posología
- Modificación de advertencias
- Información para prescribir versión 8 de Dic 2015

Nuevas indicaciones:

Linfoma de células del manto (LCM)

Imbruvica® está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma de células del manto que han recibido al menos una terapia previa.

Leucemia Linfocítica Crónica/ Linfoma Linfocítico de Células Pequeñas (LLC/LLCP): Imbruvica® está indicado para el tratamiento de pacientes con LLC/LLCP

Nueva posología:

Posología

Imbruvica™ debe administrarse por vía oral con un vaso de agua a aproximadamente la misma hora todos los días. Las cápsulas deben tragarse enteras con agua, sin abrirse, romperse ni masticarse. Imbruvica™ no debe tomarse con jugo de toronja.

La administración de Imbruvica™ debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente al medicamento.

Linfoma de células de manto

La dosis de Imbruvica™ recomendada para LCM es de 560 mg (es decir, cuatro cápsulas de 140 mg) diarios una vez al día, hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente al medicamento.

Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas (LLC/LLCP)

La dosis de Imbruvica™ recomendada para LLC/LLCP es de 420 mg (es decir, tres cápsulas de 140 mg) diarios una vez al día, hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente al medicamento.

La dosis recomendada de Imbruvica™ para la CLL/SLL cuando se utiliza en combinación con bendamustina y rituximab (BR) (administrada cada 28 días para un máximo de 6 ciclos) es de 420 mg (3 cápsulas) de 140 mg por vía oral una vez al día hasta cuando se produzca el avance de la enfermedad o la terapia ya no sea tolerada por el paciente.

Si desea más información sobre el BR, consulte la información de prescripción local correspondiente a BR

Guía de modificación de la dosis

Las modificaciones de la dosis son necesarias para la administración concomitante de inhibidores moderados y fuertes de enzimas CYP3A, puesto que estos pueden incrementar la exposición dlbrutinib.

El tratamiento con Imbruvica™ debe interrumpirse en todo caso de aparición o empeoramiento de toxicidades no hematológicas de grado ≥ 3 , neutropenia de grado 3 o más con infección o fiebre, o toxicidades hematológicas de grado 4.

Una vez que los síntomas de toxicidad se hayan resuelto a grado 1 o a los del período basal (es decir, el paciente se ha recuperado), el tratamiento con Imbruvica™ puede reiniciarse con la dosis inicial. En caso de que vuelva a producirse toxicidad, disminuya la dosis en una cápsula (es decir, en 140 mg diarios). Puede considerarse una segunda disminución de la dosis de 140 mg, según sea necesario. Si las toxicidades persisten o recurren luego de disminuir las dosis dos veces, interrumpa el tratamiento con Imbruvica™.

A continuación, se describen las modificaciones de las dosis recomendadas:

Frecuencia de la toxicidad	Modificación de la dosis para LCM luego de la recuperación	Modificación de la dosis para LLC/LLCP luego de la recuperación
Primera	Vuelva a comenzar con 560 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 420 mg todos los días
Segunda	Vuelva a comenzar con 420 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 280 mg todos los días
Tercera	Vuelva a comenzar con 280 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 140 mg todos los días
Cuarta	Interrumpa el tratamiento con IMBRUVICA™	

Dosis omitida

Si una dosis de IMBRUVICA™ no se consume en el momento programado, puede tomarse lo antes posible el mismo día y retomarse el cronograma normal al día siguiente. El paciente no debe tomar cápsulas adicionales para compensar la dosis omitida.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (18 años de edad o menos)

No se han probado ni la eficacia ni la seguridad de IMBRUVICA™ en niños.

Insuficiencia renal

Ibrutinib tiene aclaramiento renal mínimo. No se han realizado estudios clínicos específicos en pacientes con insuficiencia renal. Se trató a pacientes con insuficiencia renal leve a moderada en estudios clínicos con IMBRUVICA™. no se requieren ajustes en la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (con un

aclaramiento de creatinina mayor de 30 mL/min). Se debe mantener la hidratación y monitorear los niveles de creatinina sérica de forma periódica. No existe información referida a pacientes con insuficiencia renal severa o en diálisis.

Insuficiencia hepática

Ibrutinib se metaboliza en el hígado. En un estudio sobre la insuficiencia hepática, los datos mostraron un aumento en la exposición a ibrutinib. Para los pacientes con insuficiencia hepática leve (ChildPugh clase A), la dosis recomendada es de 280 mg diarios (dos cápsulas). Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada (ChildPugh clase B), la dosis recomendada es de 140 mg diarios (una cápsula). Monitoree a los pacientes para detectar signos de toxicidad por IMBRUVICA™ y siga las instrucciones para la modificación de la dosis según se requiera. No se recomienda administrar Imbruvica™ a pacientes con insuficiencia hepática severa (ChildPugh clase C).

Advertencias

Eventos relacionados con hemorragias

Se han informado eventos hemorrágicos en pacientes tratados con Imbruvica™, tanto con trombocitopenia como sin ella. Entre ellos se incluyen eventos hemorrágicos menores tales como contusiones, epistaxis y petequias, así como eventos hemorrágicos mayores, algunos mortales, tales como sangrado intestinal, hemorragia intracraneal y hematuria.

Se excluyó de los estudios clínicos de fase 2 y 3 de Imbruvica™ a todos los pacientes que requirieran warfarina u otros antagonistas de la vitamina K. La warfarina u otros antagonistas de la vitamina K no deben administrarse en simultáneo con Imbruvica™. Deben evitarse suplementos tales como el aceite de pescado y los preparados de vitamina E. La administración de Imbruvica™ en pacientes que necesitan otros anticoagulantes o medicamentos que inhiben la función plaquetaria puede aumentar el riesgo de hemorragia. No se han realizado estudios en pacientes con diátesis hemorrágica congénita.

La administración de Imbruvica™ debe interrumpirse al menos de 3 a 7 días antes y después de una intervención quirúrgica, según el tipo de cirugía y el riesgo de hemorragia presente.

Leucostasis

Se han informado casos aislados de leucostasis en pacientes tratados con Imbruvica™. Un número elevado de linfocitos en circulación (> 400.000/mcl) puede aumentar el riesgo. Considere interrumpir temporalmente la administración de Imbruvica™. Los pacientes deben controlarse de cerca. Brinde asistencia complementaria, incluidas hidratación y leucaféresis, según se indique.

Infecciones

Se observaron infecciones (como infecciones de sepsis, bacterianas, virales o fúngicas) en pacientes tratados con Imbruvica™. Algunas de estas infecciones se han asociado con la hospitalización y la muerte. A pesar de que no se ha establecido la causalidad, se han producido casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes tratados con Imbruvica™. Deben monitorizarse los síntomas de los pacientes (fiebre, escalofríos, debilidad, confusión) y aplicarse medidas terapéuticas según sea necesario.

Citopenias

Se informaron citopenias de grado 3 o 4 relacionadas con el tratamiento (neutropenia, trombocitopenia y anemia) en pacientes tratados con IMBRUVICA™. Monitoree mensualmente los hemogramas.

Fibrilación auricular

Se ha informado fibrilación auricular y aleteo auricular en pacientes tratados con Imbruvica™, en particular en pacientes con factores de riesgo cardíaco, infecciones agudas y antecedentes previos de fibrilación auricular. Monitoree a los pacientes de forma periódica y clínica para detectar fibrilación auricular. Se debería evaluar clínicamente y, si se indica, someter a ECG a pacientes que desarrollen síntomas arrítmicos (p. ej. palpitaciones, mareos) o en quienes aparezca disnea. En el caso de fibrilación auricular persistente, considere los riesgos y beneficios del tratamiento con Imbruvica™ y siga las instrucciones para la modificación de la dosis.

Segundas neoplasias primarias

Se han producido otras neoplasias, con mayor frecuencia cánceres cutáneos, en pacientes tratados con Imbruvica™.

Síndrome de lisis tumoral

Se ha informado síndrome de lisis tumoral con el tratamiento con IMBRUVICA™. Los pacientes en riesgo de contraer el síndrome de lisis tumoral son los que presentan una alta carga tumoral antes del tratamiento. Monitoree a los pacientes de cerca y tome las precauciones adecuadas.

Interacciones:

Ibrutinib se metaboliza principalmente mediante el citocromo P450 enzima 3A (CYP3A).

Agentes que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de ibrutinib

El uso simultáneo de Imbruvica™ y medicamentos que inhiben fuerte o moderadamente las enzimas CYP3A puede aumentar la exposición al ibrutinib y debe evitarse.

La coadministración del ketoconazol, un inhibidor fuerte de las enzimas CYP3A, en 18 sujetos sanos, incrementó la exposición de la dosis ($C_{máx}$ y $AUC_{0-último}$) de ibrutinib en 29 y 24 veces, respectivamente. La exposición máxima observada (AUC) al ibrutinib fue ≤ 2 veces en 37 pacientes tratados con inhibidores leves o moderados de las enzimas CYP3A, en comparación con la exposición al ibrutinib de 76 pacientes que no fueron tratados simultáneamente con ellos. La información de seguridad clínica de 66 pacientes tratados con inhibidores moderados ($n = 47$) o fuertes ($n = 19$) de las enzimas CYP3A no reveló aumentos importantes en las toxicidades. Se deben evitar los inhibidores fuertes (p. ej. ketoconazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, claritromicina, telitromicina, itraconazol, nefazodona y cobicistat) y moderados (p. ej. voriconazol, eritromicina, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacina, crizotinib, darunavir/ritonavir, diltiazem, fluconazol, fosamprenavir, imatinib, verapamil, amiodarona, dronedarona) de las enzimas CYP3A. Si el beneficio supera el riesgo y se debe usar un inhibidor fuerte de las enzimas CYP3A, reduzca la dosis de Imbruvica™ a 140 mg o suspenda el tratamiento de forma temporal (durante 7 días o menos). Si se debe usar un inhibidor moderado de las enzimas CYP3A, reduzca el tratamiento con Imbruvica™ a 140 mg el tiempo que dure la administración del inhibidor. No se requiere un ajuste de la dosis en combinación con inhibidores leves. Monitoree a los pacientes de cerca para detectar signos de toxicidad y siga las instrucciones para la modificación de la dosis según se requiera. Durante el tratamiento con Imbruvica™, evite el consumo de toronjas y naranja amarga ya que contienen inhibidores moderados de las enzimas CYP3A.

Medicamentos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de Ibrutinib

La administración de IMBRUVICA™ con inductores fuertes de las enzimas CYP3A disminuye la concentración plasmática de Ibrutinib en hasta un 90%. Evite el uso simultáneo de inductores fuertes de las enzimas CYP3A (p.ej carbamazepina, rifampina, fenitoína y hierba de San Juan). Considere agentes alternativos con menor inducción de las enzimas CYP3A.

Medicamentos que pueden aumentar sus concentraciones plasmáticas por acción de Ibrutinib

Los estudios in vitro han indicado que Ibrutinib es un inhibidor débil reversible de las enzimas CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4/5 y no muestra inhibición de CYP450 dependiente del tiempo. El metabolito dihidrodiol dlbrutinib es un inhibidor débil de las enzimas CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2D6. Tanto Ibrutinib

como el metabolito dihidrodiol son cuanto mucho inductores débiles de las isoenzimas CYP450 in vitro. Por lo tanto, es improbable que IMBRUVICA™ tenga interacciones medicamentosas clínicamente relevantes con medicamentos que puedan ser metabolizados por las enzimas CYP450.

Los estudios in vitro indican que Ibrutinib no es un sustrato de la P-gp, ni otros transportadores importantes, excepto OCT2. El metabolito dihidrodiol y otros metabolitos son sustratos de la P-gp. Ibrutinib es un inhibidor leve de la P-gp y la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP, breast cancer resistance protein). No se espera que Ibrutinib tenga interacciones medicamentosas sistémicas con sustratos de la P-gp. Sin embargo, no puede excluirse la posibilidad de que Ibrutinib inhiba la P-gp intestinal y la BCRP luego de una dosis clínica. No se cuenta con datos clínicos disponibles. A fin de minimizar una posible interacción en el tracto GI, se deben tomar sustratos de la P-gp de rango clínico reducido o sustratos de la BCRP, como la digoxina o el metotrexato, al menos 6 horas antes o después de consumir Imbruvica™. Es posible que ibrutinib también inhiba la BCRP sistemáticamente y aumente la exposición a medicamentos que se sometan a descarga hepática mediada por BCRP, tales como rosuvastatina.

Embarazo

No existen estudios adecuados y bien controlados de Imbruvica™ en mujeres embarazadas. Según los hallazgos en animales, la administración de Imbruvica™ en mujeres embarazadas puede causar daño fetal.

Imbruvica™ no debe utilizarse durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben usar medidas anticonceptivas adecuadas mientras consuman Imbruvica™. Las que empleen métodos hormonales anticonceptivos deben sumar un método de barrera. Las mujeres deben evitar embarazarse mientras consuman Imbruvica™ y durante hasta 1 mes después de haber finalizado el tratamiento. Si se utiliza este medicamento durante el embarazo o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con este, se la debe informar sobre el daño potencial al feto. Se desconoce el período de espera después del tratamiento con Imbruvica™ necesario para que sea seguro quedar embarazada.

Se debe advertir a los hombres que no procreen o donen espermia mientras reciban Imbruvica™ y durante 3 meses después de la finalización del tratamiento.

Se estudiaron los efectos de Ibrutinib sobre el desarrollo embrio-fetal en ratas preñadas a las que se les administraron dosis orales de 10, 40 y 80 mg/kg/día. Ibrutinib en dosis de 80 mg/kg/día (aproximadamente 14 veces el AUC de ibrutinib y 9.5 veces el AUC

del metabolito dihidrodiol comparado con pacientes a la dosis de 560 mg diarios) se asoció con incremento de pérdidas post-implante y en las malformaciones viscerales (corazón y vasos sanguíneos principales). Ibrutinib a una dosis de ≥ 40 mg/kg/día (aproximadamente ≥ 5.6 veces el AUC de ibrutinib y 4.0 veces el AUC del metabolito dihidrodiol en comparación con pacientes a una dosis diaria de 560 mg) se asoció con disminución en el peso fetal.

Ibrutinib también se administró de forma oral a conejas preñadas durante el período de la organogénesis en dosis orales de 5, 15 y 45 mg/kg/día. Ibrutinib en una dosis de 15 mg/kg/día o mayor se asoció con malformaciones esqueléticas (esternobras fusionadas), y Ibrutinib en una dosis de 45 mg/kg/día se asoció con un incremento en los abortos posimplante. Ibrutinib causó malformaciones en conejos con una dosis de 15 mg/kg/día (aproximadamente 2,0 veces la exposición [AUC] en pacientes con LCM a los que se les administraron 560 mg diarios de ibrutinib y 2,8 veces la exposición en pacientes con LLC a los que se les administró una dosis de 420 mg por día).

Reacciones adversas de estudios integrados en pacientes con enfermedades malignas de las células B

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA™ en tres estudios de Fase 2 (PCYC-1102-CA, PCYC-1104-CA y PCYC-1118E) y cuatro estudios de Fase 3 (PCYC-1112-CA, PCYC-1115-CA, CLL3001 y MCL3001), que incluyeron 981 pacientes con enfermedades malignas de las células B. Los pacientes recibieron Imbruvica™ hasta el avance de la enfermedad o el desarrollo de toxicidad inaceptable.

Las reacciones adversas más que se presentaron con mayor frecuencia en pacientes tratados con Imbruvica™ para enfermedades malignas de las células B ($\geq 20\%$) fueron diarrea, hemorragia (por ejemplo, equimosis), neutropenia, dolor musculoesquelético, náuseas, erupción cutánea y pirexia.

Las reacciones adversas más frecuentes de Grado 3/4 ($\geq 5\%$) fueron: Neutropenia, neumonía, trombocitopenia y neutropenia febril.

Tabla 1 Reacciones adversas informadas en pacientes tratados con IMBRUVICA™ para enfermedades malignas de las células B (n=981)

Clase de sistema orgánico	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior	19	1
	Neumonia*	16	10
	Sinusitis*	11	1
	Infección de la piel*	10	3
	Infección del tracto urinario	9	2

	Sepsis*	4	3
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	Neutropenia	30	26
	Trombocitopenia	20	10
	Neutropenia febril	5	5
	Leucocitosis	2	1
	Linfocitosis	2	1
	Síndrome de leucostasis	<1	<1
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hiperuricemia	7	2
	Síndrome de lisis tumoral	1	1
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	13	1
	Mareos	9	0
Trastornos oculares	Visión borrosa	7	0
Trastornos cardíacos	Fibrilación auricular	6	3
Trastornos vasculares	Hemorragia*	30	1
	Equimosis	22	<1
	Epistaxis	8	<1
	Petequias	7	0
	Hematoma subdural	1	1
	Hipertensión*	0	4
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	41	3
	Nauseas	27	1
	Estreñimiento	16	<1
	Vómito	14	<1
	Estomatitis*	13	1
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Erupción cutánea*	22	2
	Eritema	2	0
	Urticaria	1	<1
	Angioedema	<1	<1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético*	28	3
	Espasmos musculares	14	<1
	Artralgias	12	1
Trastornos generales y problemas del sitio de administración	Pirexia	20	2
	Edema periférico	14	1

*incluye múltiples términos de reacción adversa

Interrupción y reducción de la dosis debido a RA

De los 981 pacientes tratados con Imbruvica™ para enfermedades malignas de las células B, el 5% interrumpió el tratamiento debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas que con mayor frecuencia condujeron a la interrupción del tratamiento incluyeron neumonía, fibrilación auricular y hemorragia.

Las reacciones adversas que condujeron a la reducción de dosis se produjeron en el 5% de los pacientes.

Leucostasis

Se han observado casos aislados de leucostasis.

Ancianos

De los 981 pacientes tratados con Imbruvica™, el 62% tenía 65 años o más. Las reacciones adversas de grado 3 o más de neumonía se dieron con mayor frecuencia ($\geq 5\%$) en pacientes ancianos tratados con Imbruvica™ (13% de los pacientes ≥ 65 años de edad frente al 7% de los pacientes < 65 años de edad).

Datos de poscomercialización

Además de las reacciones adversas informadas durante los estudios clínicos y enumeradas anteriormente, se han informado las siguientes reacciones adversas durante la experiencia posterior a la comercialización (Tabla 2). Debido a que estas reacciones fueron informadas de forma voluntaria por una población de tamaño incierto, no siempre es posible realizar estimaciones confiables sobre la frecuencia ni determinar una relación causal por la exposición al medicamento. Las frecuencias se proporcionan de acuerdo con la siguiente convención:

Muy común	$\geq 1/10$ ($\geq 10\%$)
Común	$\geq 1/100$ y $< 1/10$ ($\geq 1\%$ y $< 10\%$)
Poco común	$\geq 1/1.000$ y $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$)
Rara	$\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$ ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$)
Muy rara	$< 1/10.000$, incluidos los informes aislados ($< 0,01\%$).

Tabla 2: Reacciones adversas identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización con categorías de frecuencia estimadas a partir de tasas de informes espontáneas

Clase de órgano o sistema	Categoría de frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy rara	Síndrome de lisis tumoral
Trastornos hepatobiliares	Muy rara	Insuficiencia hepática*
Trastornos de la piel y de los	Muy rara	Angioedema, eritema, urticaria

tejidos subcutáneos		
---------------------	--	--

*Incluye varios términos de reacciones adversas

Sobredosis:

Síntomas y signos

La información sobre los efectos de la sobredosis de Imbruvica™ es limitada. En el estudio de fase 1 en el que los pacientes recibieron hasta 12,5 mg/kg/día (1.400 mg/día), no se alcanzó una dosis máxima tolerada. En un estudio separado, un paciente saludable que recibió una dosis de 1.680 mg experimentó aumentos reversibles de las enzimas hepáticas de grado 4 [aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT)]. No existe ningún antídoto específico para Imbruvica™. Los pacientes que hayan ingerido una dosis mayor a la recomendada deben controlarse de cerca y recibir tratamiento complementario.

Propiedades farmacológicas

Linfocitosis

Luego del inicio del tratamiento, se ha observado un aumento reversible en el recuento de linfocitos (es decir, un aumento de $\geq 50\%$ desde el período basal y un recuento absoluto de 5.000/mcl) en la mayoría de los pacientes (66%) con LLC/LLCP a quienes se les administró Imbruvica™ como un agente único. Esto se ha asociado a menudo con la reducción en la linfadenopatía. Este efecto también se ha observado en algunos pacientes (35%) con LCM a quienes se les administró Imbruvica™. Esta linfocitosis observada es un efecto farmacodinámico y no debe considerarse como una progresión de la enfermedad ante la ausencia de otros hallazgos clínicos. En ambos tipos de la enfermedad, la linfocitosis normalmente ocurre el primer mes del tratamiento con Imbruvica™ y por lo general se resuelve en una mediana de 8 semanas en pacientes con LCM y 14 semanas en pacientes con LLC/LLCP (rango 0,1 a 104 semanas).

En algunos pacientes se ha observado un importante aumento en el número de linfocitos en circulación (p.ej., $> 400.000/mcl$).

Cuando se administró Imbruvica™ con quimioinmunoterapia, la linfocitosis fue infrecuente (7% con Imbruvica™ + BR frente a 6% con placebo + BR).

Efecto sobre el intervalo QT/QTc y la electrofisiología cardiaca

El efecto de Imbruvica™ sobre el intervalo QTc fue evaluado en 20 sujetos sanos de ambos sexos en un minucioso ensayo aleatorizado, doble-ciego del QT con placebo y controles positivos. A una dosis supratrapéutica de 1680 mg, Imbruvica™ no prolongó el

intervalo QTc en ninguna medida clínicamente relevante. El mayor límite superior del IC del 90% de dos lados para las medias de las diferencias entre ibrutinib y placebo fue inferior a 10 ms. En este mismo estudio se observó un acortamiento del intervalo QTc dependiente de la concentración (-5,3 ms [IC 90%: -9,4, -1,1] a una C_{máx} de 719 ng/mL tras la dosis supraterapéutica de 1680 mg), que se consideró carente de relevancia clínica.

Estudios clínicos

Linfoma de células de manto

Se evaluaron la seguridad y la eficacia de Imbruvica™ en el caso de pacientes con LCM, quienes recibieron al menos un tratamiento previo, en un estudio de fase 2 multicéntrico, único, abierto (PCYC-1104-CA) con 111 pacientes tratados. La edad mediana fue de 68 años (un rango de 40 a 84 años de edad); el 77% eran hombres y el 92% eran caucásicos. El tiempo mediano transcurrido desde el momento del diagnóstico fue de 42 meses, y la mediana de la cantidad de tratamientos previos, 3 (un rango de 1 a 5 tratamientos), entre ellos un 35% que previamente había recibido quimioterapia en dosis elevadas, un 43% que había recibido bortezomib, un 24% que había recibido lenalidomida y un 11% que se había sometido previamente a un trasplante de células madre. En el período basal, el 39% de los sujetos presentó tumores voluminosos (≥ 5 cm), el 49% presentó puntaje de alto riesgo según el Índice Pronóstico Internacional en LCM (MIPI, Simplified MCL International Prognostic Index), y el 72% presentó enfermedad avanzada (con compromiso extranodal o de la médula ósea) durante la etapa de selección.

Se administró Imbruvica™ por vía oral en dosis de 560 mg una vez al día hasta darse la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La respuesta del tumor se evaluó según los criterios revisados del Grupo de Trabajo Internacional (IWG, International Working Group) para el linfoma no Hodgkin (NHL, non-Hodgkin's lymphoma). El criterio de valoración primario de este estudio fue la tasa de respuesta global (ORR, overall response rate) evaluada por el investigador. Las respuestas a Imbruvica™ aparecen en la Tabla 3.

Tabla 3: Tasa de respuesta global (ORR) y duración de la respuesta (DOR) con base en la evaluación del investigador en pacientes con linfoma de células de manto.

	Total N = 111
ORR (%)	67,6
IC 95% (%)	(58,0; 76,1)
RC (%)	20,7
RP (%)	46,8
Mediana de la DOR (RC + RP) (meses)	17,5 (15,8; NA)
Tiempo mediano hasta la respuesta inicial, meses (rango)	1,9 (1,4-13,7)
Tiempo mediano hasta la RC, meses (rango)	5,5 (1,7-11,5)

IC = Intervalo de confianza; RC = Respuesta completa; RP = Respuesta parcial; NA = No alcanzada

La información sobre la eficacia fue evaluada por un comité de revisión independiente y demostró una ORR del 69% con una tasa de RC del 21% y una tasa de RP del 48%. La mediana de la DOR estimada por el Comité Independiente de Revisión (IRC, Independent Review Committee) fue de 19,6 meses.

La respuesta global a Imbruvica™ fue independiente de los tratamientos previos, entre ellos bortezomib y lenalidomida, o de diagnósticos/riesgos de base, tumores voluminosos, sexo o edad.

La seguridad y eficacia de Imbruvica™ se demostró en un estudio aleatorizado de fase 3, a rótulo abierto, multicéntrico, que incluyó 280 pacientes con LMC que habían recibido por lo menos una terapia previa (Estudio MCL3001). Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en proporción 1:1 a recibir bien sea Imbruvica™ por vía oral en dosis de 560 mg una vez al día en un ciclo de 21 días o bien temsirolimus por vía intravenosa en una dosis de 175 mg en los días 1, 8, 15 del primer ciclo, seguido de 75 mg en los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 21 días subsiguientes. En ambos grupos el tratamiento continuó hasta el avance de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. La mediana de la edad fue de 68 años (intervalo 34-88), 74% eran varones y 87% eran de raza blanca. La mediana de tiempo desde el diagnóstico fue de 43 meses, y la mediana del número de tratamientos previos fue de 2 (intervalo: 1 a 9 tratamientos), incluyendo 51% con quimioterapia previa a altas dosis, 18% con bortezomib previo, 5% con lenalidomida previa, y 24% con trasplante de células madre previo. A nivel basal, el 53% de los pacientes tenía enfermedad voluminosa (≥ 5 cm), 21% era de alto riesgo de acuerdo con la puntuación MIPI simplificada, 60% tenía enfermedad extraganglionar y 54% tenía afectación de la médula ósea en el tamizaje.

La supervivencia libre de avance (SLA), evaluada por IRC según los criterios revisados del Grupo de Trabajo internacional (GTI) para linfoma no hodgkiniano (LNH) mostró una reducción estadísticamente significativa del 57% del riesgo de muerte o de avance en los pacientes del grupo de Imbruvica™. Los resultados de eficacia del estudio MCL3001 se muestran en la Tabla 4.

Tabla Resultados de eficacia en el estudio MCL3001

Objetivo	IMBRUVICA N=139	El temsirolimus N=141
Supervivencia libre de avance ^a		
Número de eventos (%)	73 (52,5)	111 (78,7)
Mediana de la supervivencia libre de avance (IC 95%) meses	14,6 (10,4 NE)	6,2 (4,2,7,9)
HR (IC 95%)	0,43 (0,32;0,58)	
Tasa global de respuesta (CR+PR)	71,9%	40,4%
Valor de p	P<0,0001	

^a IRC evaluados

Una proporción menor de pacientes tratados con IMBRUVICA™ experimentó un empeoramiento clínicamente significativo de los síntomas del linfoma de Hodgkin frente a los tratados con temsirolimus (27% frente a 52%) y el tiempo hasta el empeoramiento de los síntomas se produjo más lentamente con IMBRUVICA™ que con temsirolimus (HR 0,27, p<0,0001).

Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas
Se demostraron la seguridad y la eficacia de IMBRUVICA™ en pacientes con LLC/LLCP en un estudio no controlado y en dos estudios controlados aleatorizados.

Agente único

Pacientes con LLC/LLCP sin tratamiento previo

Se llevó a cabo un estudio aleatorizado, multicéntrico y abierto de fase 3 (PCYC-1115-CA) de IMBRUVICA™ frente a clorambucil en pacientes con LLC/LLCP sin tratamiento previo que tenían 65 años de edad o más. Se asignó aleatoriamente a los pacientes (n = 269) 1:1 para recibir IMBRUVICA™ 420 mg diarios hasta la progresión de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable, o clorambucil en una dosis inicial de 0,5 mg/kg los días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días durante un máximo de 12 ciclos, con aumentos de dosis intrapacientes permitidos de hasta 0,8 mg/kg basados en la tolerancia. Luego de que se confirmó la progresión de la enfermedad, se pudo comenzar a administrar ibrutinib a los pacientes que recibían clorambucil.

La edad mediana fue de 73 años (un rango de 65 a 90 años de edad); el 63% eran hombres y el 91% eran caucásicos. El 91% de los pacientes tenían un estado de rendimiento ECOG (puntuación de rendimiento del Eastern Cooperative Oncology Group) en el período basal de 0 o 1, y el 9% tenía un estado de rendimiento ECOG de 2. Para el estudio, se reclutó a 269 pacientes con LLC/LLCP. En el período basal, el 45% estaba en una etapa clínica avanzada (etapa Rai III o IV), el 35% de los pacientes

tenía, al menos, un tumor de ≥ 5 cm, el 39% estaba anémico, el 23% tenía trombocitopenia, el 65% presentaba un nivel elevado de microglobulina β_2 de > 3.500 mcg/l, el 47% tenía una CrCL de < 60 ml/min y el 20% de los pacientes presentó pérdida parcial del cromosoma 11.

La supervivencia libre de progresión (PFS, Progression-free survival), según la evalúa el IRC en relación con los criterios del Taller Internacional sobre LLC, indicó una reducción con importancia estadística del 84% en el riesgo de muerte o progresión para pacientes tratados con IMBRUVICA™. Con un seguimiento mediano de 18 meses, no se alcanzó la mediana de la PFS en el grupo de ibrutinib. El seguimiento mediano fue de 19 meses en el grupo de clorambucil. Se observó una mejora significativa en la ORR del grupo de ibrutinib (82%) en comparación con el grupo de clorambucil (35%). El análisis de supervivencia global (OS, overall survival) también demostró una reducción de importancia estadística del 84% en el riesgo de muerte para pacientes tratados con IMBRUVICA™. Los resultados de eficacia clave del estudio PCYC-1115-CA se resumen en la Tabla 5.

Se observó una mejora sostenida en los niveles de plaquetas o hemoglobina, estadísticamente significativa, en la población con intención de tratar (ITT, intended to treat) a favor de ibrutinib en comparación con el clorambucil. En los pacientes con citopenias al inicio del estudio, la mejora hematológica sostenida fue la siguiente: plaquetas 77% contra el 43% y hemoglobina 84% en comparación con el 45% para ibrutinib y clorambucil, respectivamente.

Tabla 5. Eficacia de los resultados del estudio PCYC-1115-CA

Criterio de valoración	IMBRUVICA™ N = 136	Clorambucil N = 133
Supervivencia libre de progresión^a		
Cantidad de eventos (%)	15 (11,0)	64 (48,1)
Mediana (IC 95%), meses	No se alcanzó	18,9 (14,1; 22,0)
IR ^b (IC 95%)	0,161 (0,091; 0,283)	
Tasa de respuesta total ^a (RC+RP)	82,4%	35,3%
Valor p	< 0,0001	
Supervivencia global^c		
Cantidad de muertes (%)	3 (2,2)	17 (12,8)
IR (IC 95%)	0,163 (0,048; 0,558)	

^a Evaluado por el IRC;

^b HR = tasa de riesgo;

^c OS mediana no alcanzada en ninguno de los grupos.

p < 0,005 para OS.

Pacientes con LLC/LLCP que recibieron, al menos, un tratamiento previo

Se realizó un estudio abierto y multicéntrico (PCYC-1102-CA) en 51 pacientes con LLC/LLCP que recibieron 420 mg diarios una vez al día. Se administró Imbruvica™ hasta la progresión de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable. La edad mediana fue de 68 años (un rango de 37 a 82 años de edad), el tiempo mediano transcurrido desde el momento de diagnóstico fue de 80 meses, y la mediana de la cantidad de tratamientos previos, 4 (un rango de 1 a 12 tratamientos), entre ellos un 92% que previamente había sido tratado con un análogo nucleósido, un 98% que había recibido rituximab, un 86% que había recibido alquilación, un 39% que había recibido bendamustina y un 20% que había recibido ofatumumab. En el período basal, el 39% de los pacientes se encontraba en etapa Rai IV; el 45% presentaba tumores voluminosos (≥ 5 cm); el 35% había sufrido pérdida parcial del cromosoma 17 y el 31% había sufrido pérdida parcial del cromosoma 11.

La ORR fue evaluada por el investigador según los criterios del Taller Internacional sobre LLC de 2008. Las respuestas a Imbruvica™ para los 51 pacientes a una duración mediana del seguimiento de 16 meses aparecen en la Tabla 6.

Tabla 6 Tasa de respuesta total en pacientes con leucemia linfocítica crónica tratados con 420 mg IMBRUVICA™ - Estudio PCYC-1102-CA (N=51)

ORR (RC + RP) (IC 95%) (%)	78,4 (64,7; 88,7)
RC (%)	3,9
RP (%)	74,5
ORR incluida respuesta parcial con linfocitosis (PRL) (%)	92,2
Mediana de la DOR (RC + RP)	NR ¹
Tiempo mediano hasta la respuesta inicial, meses (rango)	1,8 (1,4-12,2)

IC = Intervalo de confianza; RC = Respuesta completa; RP = Respuesta parcial

¹ El 92,5% de las respuestas fueron censuradas (es decir, se dio una progresión libre y viva) con una mediana del seguimiento de 16,4 meses.

NA = No alcanzada

El IRC siguió evaluando los datos de eficacia según los criterios del Taller Internacional de LLC, lo que demostró una ORR de 65% (IC del 95%: 50%, 78%), todas respuestas parciales. La DOR osciló entre 4 y 24+ meses. No se alcanzó la mediana de la DOR

Terapia combinada

La seguridad y eficacia de Imbruvica™ en pacientes previamente tratados para la CLL/SLL se evaluaron en un estudio aleatorio, multicéntrico, doble ciego, de Fase 3 con IMBRUVICA™ en combinación con BR frente a placebo + BR (Estudio CLL3001). Los pacientes (n=578) fueron asignados aleatoriamente en proporción 1:1 a recibir bien sea

IMBRUVICA™ 420 mg al día o placebo en combinación con BR hasta el avance de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. Todos los pacientes recibieron BR máximo seis ciclos de 28 días. La bendamustina se dio en dosis de 70 mg/m² en infusión IV durante 30 minutos en el ciclo 1, días 2 y 3, y en los ciclos 2-6, días 1 y 2, hasta por 6 ciclos. El rituximab se administró en dosis de 375 mg/m² en el primer ciclo, día 1, y 500 mg/m² en los ciclos 2 a 6, en el día 1. Noventa pacientes asignados aleatoriamente a placebo + BR se cambiaron a recibir IMBRUVICA™ después del avance confirmado IRC. La mediana de la edad fue de 64 años (intervalo 31-86 años), 66% eran varones y 91% eran de raza blanca. Todos los pacientes tenían un estado de desempeño ECOG en condiciones iniciales de 0 o 1. La mediana del tiempo desde el diagnóstico era de 5,9 años y la mediana del número de tratamientos previos era de 2 (intervalo de 1 a 11 tratamientos). En condiciones iniciales 56% de los pacientes tenía por lo menos un tumor >5 cm, 26% tenía sup11q.

La supervivencia libre de avance (SLA), evaluado por IRC según los criterios de IWCLL indicó una reducción estadísticamente significativa del 80% del riesgo de muerte o avance de la enfermedad. Los resultados de eficacia del estudio CLL3001 se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8: Resultados de eficacia del estudio CLL3001

Objetivo	IMBRUVICA™ + BR N=289	Placebo + BR N=289
Supervivencia libre de avance		
Número de eventos (%)	56 (19,4%)	183 (63,3)
Mediana (IC 95%), meses	No alcanzada	13,3 (11,3, 13,9)
HR (IC 95%)	0,20 (0,15; 0,28)	
Tasa de respuesta global ^a (%)	82,7	67,8
CR/CRi ^b	10,4	2,8
Supervivencia global ^c HR (IC 95%)	0,628 (0,385, 1,024)	
Mínima enfermedad residual: Situación negativa ^d (%)	12,8	4,8

^a Evaluado por IRC, ORR (CR, CRi, nPR, PR)

^b CRi=respuesta completa con recuperación incompleta de la médula

^c La mediana de la SG no fue alcanzada por los dos grupos

^d El MRD se evaluó en pacientes con sospecha de respuesta completa; se obtuvieron muestras para MRD de 120 pacientes de IMBRUVICA y de 57 pacientes de placebo

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Ibrutinib es reabsorbido rápidamente luego de la administración oral, con una $T_{\text{máx}}$ mediana de entre 1 y 2 horas. La biodisponibilidad absoluta en condiciones de ayuno ($n = 8$) fue de 2,9% (IC del 90% = 2,1 a 3,9) y se duplicó cuando se lo combinó con carne. La farmacocinética de ibrutinib en pacientes con distintas neoplasias de las células B no difiere de forma significativa. La exposición de ibrutinib aumenta con dosis de hasta 840 mg. La AUC de estado estacionario que se observó en pacientes hasta 560 mg es (media \pm desviación estándar) 953 ± 705 ng·h/ml. La administración de ibrutinib en condiciones de ayuno resultó en aproximadamente un 60% de exposición ($AUC_{\text{último}}$), en comparación con 30 minutos antes, 30 minutos después (con alimentos) o 2 horas después de un desayuno alto en grasa.

Distribución

La unión reversible de ibrutinib a la proteína plasmática humana in vitro fue del 97,3% sin dependencia de la concentración en el rango de 50 hasta 1.000 ng/ml. El volumen de distribución en estado estacionario ($V_{d,ss}$) fue de 683 l, y el volumen aparente de distribución en estado estacionario ($V_{d,ss}/F$) fue de 10.000 l aproximadamente.

Eliminación

El aclaramiento intravenoso fue de 62 y 76 l/hs en condiciones de ayuno y alimentación, respectivamente. Conforme con el efecto alto de primer paso, el aclaramiento oral aparente es de 2.000 y 1.000 l/hs aproximadamente en condiciones de ayuno y alimentación, respectivamente. La semivida de ibrutinib es de 4 a 6 horas.

Luego de una sola administración por vía oral de [^{14}C]-ibrutinib radioetiquetado a sujetos sanos, aproximadamente el 90% de la radioactividad se excretó en el plazo de las 168 horas siguientes; la mayoría (80%) se excretó en la materia fecal, y menos del 10% se identificó en la orina. Ibrutinib sin cambios representó aproximadamente el 1% de la excreción del producto radioetiquetado en la materia fecal y no estuvo presente en la orina; el resto de la dosis fueron metabolitos.

Poblaciones especiales

Ancianos (65 años de edad o más)

Farmacocinética de la población indica que en los pacientes de más edad (67 a 81 años), se predice una exposición mayor de 14% a ibrutinib. Ajuste de dosis por edad no se justifica.

Insuficiencia hepática

Ibrutinib se metaboliza en el hígado. Se realizó un ensayo de insuficiencia hepática en sujetos sin cáncer que recibieron una sola dosis de 140 mg de IMBRUVICA™ en

ayunas. El AUC_{último} de ibrutinib aumentó 2,7, 8,2 y 9,8 veces en sujetos con insuficiencia hepática leve (n = 6; Child Pugh clase A), moderada (n = 10; Child Pugh clase B) y severa (n = 8; Child Pugh clase C), respectivamente. La fracción libre de ibrutinib también se vio incrementada con el grado de insuficiencia, con el 3,0, el 3,8 y el 4,8% en sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y severa, respectivamente, en comparación con el 3,3% en plasma de sujetos sanos emparejados en el grupo de control dentro de este estudio. Se estima que el aumento correspondiente en la exposición a ibrutinib (AUC_{libre, último}) es de 4,1, 9,8 y 13 veces en sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y severa, respectivamente.

Fertilidad

No se observaron efectos en las capacidades de fertilización o reproducción en ratas machos o hembras con la administración de la dosis máxima de 100 mg/kg/día (HED de 16 mg/kg/día).

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:

- **Inserto e Información para prescribir versión 8 de Dic 2015**
- **Modificación de Indicaciones**
- **Modificación de Dosificación**
- **Modificación de Advertencias**
- **Modificación de Interacciones**
- **Modificación de información farmacológica relacionada con embarazo**
- **Modificación de Reacciones adversas**
- **Modificación de información farmacológica relacionada con sobredosis y propiedades farmacológicas**

Las cuales en adelante figurarán:

Indicaciones:

Linfoma de células del manto (LCM)

Imbruvica[®] está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma de células del manto que han recibido al menos una terapia previa.

Leucemia Linfocítica Crónica/ Linfoma Linfocítico de Células Pequeñas (LLC/LLCP): Imbruvica[®] está indicado para el tratamiento de pacientes con LLC/LLCP

Dosificación:

Posología

Imbruvica™ debe administrarse por vía oral con un vaso de agua a aproximadamente la misma hora todos los días. Las cápsulas deben tragarse enteras con agua, sin abrirse, romperse ni masticarse. Imbruvica™ no debe tomarse con jugo de toronja.

La administración de Imbruvica™ debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente al medicamento.

Linfoma de células de manto

La dosis de Imbruvica™ recomendada para LCM es de 560 mg (es decir, cuatro cápsulas de 140 mg) diarios una vez al día, hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente al medicamento.

Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas (LLC/LLCP)

La dosis de Imbruvica™ recomendada para LLC/LLCP es de 420 mg (es decir, tres cápsulas de 140 mg) diarios una vez al día, hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente al medicamento.

La dosis recomendada de Imbruvica™ para la CLL/SLL cuando se utiliza en combinación con bendamustina y rituximab (BR) (administrada cada 28 días para un máximo de 6 ciclos) es de 420 mg (3 cápsulas) de 140 mg por vía oral una vez al día hasta cuando se produzca el avance de la enfermedad o la terapia ya no sea tolerada por el paciente.

Si desea más información sobre el BR, consulte la información de prescripción local correspondiente a BR

Guía de modificación de la dosis

Las modificaciones de la dosis son necesarias para la administración concomitante de inhibidores moderados y fuertes de enzimas CYP3A, puesto que estos pueden incrementar la exposición de Imbruvica™.

El tratamiento con Imbruvica™ debe interrumpirse en todo caso de aparición o empeoramiento de toxicidades no hematológicas de grado ≥ 3 , neutropenia de grado 3 o más con infección o fiebre, o toxicidades hematológicas de grado 4.

Una vez que los síntomas de toxicidad se hayan resuelto a grado 1 o a los del período basal (es decir, el paciente se ha recuperado), el tratamiento con

Imbruvica™ puede reiniciarse con la dosis inicial. En caso de que vuelva a producirse toxicidad, disminuya la dosis en una cápsula (es decir, en 140 mg diarios). Puede considerarse una segunda disminución de la dosis de 140 mg, según sea necesario. Si las toxicidades persisten o recurren luego de disminuir las dosis dos veces, interrumpa el tratamiento con Imbruvica™.

A continuación, se describen las modificaciones de las dosis recomendadas:

Frecuencia de la toxicidad	Modificación de la dosis para LCM luego de la recuperación	Modificación de la dosis para LLC/LLCP luego de la recuperación
Primera	Vuelva a comenzar con 560 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 420 mg todos los días
Segunda	Vuelva a comenzar con 420 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 280 mg todos los días
Tercera	Vuelva a comenzar con 280 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 140 mg todos los días
Cuarta	Interrumpa el tratamiento con IMBRUVICA™	

Dosis omitida

Si una dosis de IMBRUVICA™ no se consume en el momento programado, puede tomarse lo antes posible el mismo día y retomarse el cronograma normal al día siguiente. El paciente no debe tomar cápsulas adicionales para compensar la dosis omitida.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (18 años de edad o menos)

No se han probado ni la eficacia ni la seguridad de Imbruvica™ en niños.

Insuficiencia renal

Ibrutinib tiene aclaramiento renal mínimo. No se han realizado estudios clínicos específicos en pacientes con insuficiencia renal. Se trató a pacientes con insuficiencia renal leve a moderada en estudios clínicos con Imbruvica™. No se requieren ajustes en la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (con un aclaramiento de creatinina mayor de 30 mL/min). Se debe mantener la hidratación y monitorear los niveles de creatinina sérica de forma periódica. No existe información referida a pacientes con insuficiencia renal severa o en diálisis.

Insuficiencia hepática

Ibrutinib se metaboliza en el hígado. En un estudio sobre la insuficiencia hepática, los datos mostraron un aumento en la exposición a ibrutinib. Para los pacientes con insuficiencia hepática leve (ChildPugh clase A), la dosis recomendada es de 280 mg diarios (dos cápsulas). Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada (ChildPugh clase B), la dosis recomendada es de 140 mg diarios (una cápsula). Monitoree a los pacientes para detectar signos de toxicidad por IMBRUVICA™ y siga las instrucciones para la modificación de la dosis según se requiera. No se recomienda administrar Imbruvica™ a pacientes con insuficiencia hepática severa (ChildPugh clase C).

Advertencias:

Eventos relacionados con hemorragias

Se han informado eventos hemorrágicos en pacientes tratados con Imbruvica™, tanto con trombocitopenia como sin ella. Entre ellos se incluyen eventos hemorrágicos menores tales como contusiones, epistaxis y petequias, así como eventos hemorrágicos mayores, algunos mortales, tales como sangrado intestinal, hemorragia intracraneal y hematuria.

Se excluyó de los estudios clínicos de fase 2 y 3 de Imbruvica™ a todos los pacientes que requirieran warfarina u otros antagonistas de la vitamina K. La warfarina u otros antagonistas de la vitamina K no deben administrarse en simultáneo con Imbruvica™. Deben evitarse suplementos tales como el aceite de pescado y los preparados de vitamina E. La administración de Imbruvica™ en pacientes que necesitan otros anticoagulantes o medicamentos que inhiben la función plaquetaria puede aumentar el riesgo de hemorragia. No se han realizado estudios en pacientes con diátesis hemorrágica congénita.

La administración de Imbruvica™ debe interrumpirse al menos de 3 a 7 días antes y después de una intervención quirúrgica, según el tipo de cirugía y el riesgo de hemorragia presente.

Leucostasis

Se han informado casos aislados de leucostasis en pacientes tratados con Imbruvica™. Un número elevado de linfocitos en circulación (> 400.000/mcl) puede aumentar el riesgo. Considere interrumpir temporalmente la administración de Imbruvica™. Los pacientes deben controlarse de cerca. Brinde asistencia complementaria, incluidas hidratación y leucaféresis, según se indique.

Infecciones

Se observaron infecciones (como infecciones de sepsis, bacterianas, virales o fúngicas) en pacientes tratados con Imbruvica™. Algunas de estas infecciones se

han asociado con la hospitalización y la muerte. A pesar de que no se ha establecido la causalidad, se han producido casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes tratados con Imbruvica™. Deben monitorizarse los síntomas de los pacientes (fiebre, escalofríos, debilidad, confusión) y aplicarse medidas terapéuticas según sea necesario.

Citopenias

Se informaron citopenias de grado 3 o 4 relacionadas con el tratamiento (neutropenia, trombocitopenia y anemia) en pacientes tratados con IMBRUVICA™. Monitoree mensualmente los hemogramas.

Fibrilación auricular

Se ha informado fibrilación auricular y aleteo auricular en pacientes tratados con Imbruvica™, en particular en pacientes con factores de riesgo cardíaco, infecciones agudas y antecedentes previos de fibrilación auricular. Monitoree a los pacientes de forma periódica y clínica para detectar fibrilación auricular. Se debería evaluar clínicamente y, si se indica, someter a ECG a pacientes que desarrollen síntomas arrítmicos (p. ej. palpitaciones, mareos) o en quienes aparezca disnea. En el caso de fibrilación auricular persistente, considere los riesgos y beneficios del tratamiento con Imbruvica™ y siga las instrucciones para la modificación de la dosis.

Segundas neoplasias primarias

Se han producido otras neoplasias, con mayor frecuencia cánceres cutáneos, en pacientes tratados con Imbruvica™.

Síndrome de lisis tumoral

Se ha informado síndrome de lisis tumoral con el tratamiento con IMBRUVICA™. Los pacientes en riesgo de contraer el síndrome de lisis tumoral son los que presentan una alta carga tumoral antes del tratamiento. Monitoree a los pacientes de cerca y tome las precauciones adecuadas.

Interacciones:

Ibrutinib se metaboliza principalmente mediante el citocromo P450 enzima 3A (CYP3A).

Agentes que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de ibrutinib

El uso simultáneo de Imbruvica™ y medicamentos que inhiben fuerte o moderadamente las enzimas CYP3A puede aumentar la exposición al ibrutinib y debe evitarse.

La coadministración del ketoconazol, un inhibidor fuerte de las enzimas CYP3A, en 18 sujetos sanos, incrementó la exposición de la dosis ($C_{\text{máx}}$ y $AUC_{0-\text{último}}$) de ibrutinib en 29 y 24 veces, respectivamente. La exposición máxima observada (AUC) al ibrutinib fue ≤ 2 veces en 37 pacientes tratados con inhibidores leves o moderados de las enzimas CYP3A, en comparación con la exposición al ibrutinib de 76 pacientes que no fueron tratados simultáneamente con ellos. La información de seguridad clínica de 66 pacientes tratados con inhibidores moderados ($n = 47$) o fuertes ($n = 19$) de las enzimas CYP3A no reveló aumentos importantes en las toxicidades. Se deben evitar los inhibidores fuertes (p. ej. ketoconazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, claritromicina, telitromicina, itraconazol, nefazodona y cobicistat) y moderados (p. ej. voriconazol, eritromicina, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacina, crizotinib, darunavir/ritonavir, diltiazem, fluconazol, fosamprenavir, imatinib, verapamil, amiodarona, dronedarona) de las enzimas CYP3A. Si el beneficio supera el riesgo y se debe usar un inhibidor fuerte de las enzimas CYP3A, reduzca la dosis de Imbruvica™ a 140 mg o suspenda el tratamiento de forma temporal (durante 7 días o menos). Si se debe usar un inhibidor moderado de las enzimas CYP3A, reduzca el tratamiento con Imbruvica™ a 140 mg el tiempo que dure la administración del inhibidor. No se requiere un ajuste de la dosis en combinación con inhibidores leves. Monitoree a los pacientes de cerca para detectar signos de toxicidad y siga las instrucciones para la modificación de la dosis según se requiera. Durante el tratamiento con Imbruvica™, evite el consumo de toronjas y naranja amarga ya que contienen inhibidores moderados de las enzimas CYP3A.

Medicamentos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de Ibrutinib

La administración de Imbruvica™ con inductores fuertes de las enzimas CYP3A disminuye la concentración plasmática de Ibrutinib en hasta un 90%. Evite el uso simultáneo de inductores fuertes de las enzimas CYP3A (p.ej carbamazepina, rifampina, fenitoína y hierba de San Juan). Considere agentes alternativos con menor inducción de las enzimas CYP3A.

Medicamentos que pueden aumentar sus concentraciones plasmáticas por acción de Ibrutinib

Los estudios in vitro han indicado que Ibrutinib es un inhibidor débil reversible de las enzimas CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4/5 y no muestra inhibición de CYP450 dependiente del tiempo. El metabolito dihidrodiol

Idbrutinib es un inhibidor débil de las enzimas CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2D6. Tanto Ibrutinib como el metabolito dihidrodiol son cuanto mucho inductores débiles de las isoenzimas CYP450 in vitro. Por lo tanto, es improbable que IMBRUVICA™ tenga interacciones medicamentosas clínicamente relevantes con medicamentos que puedan ser metabolizados por las enzimas CYP450.

Los estudios in vitro indican que Ibrutinib no es un sustrato de la P-gp, ni otros transportadores importantes, excepto OCT2. El metabolito dihidrodiol y otros metabolitos son sustratos de la P-gp. Ibrutinib es un inhibidor leve de la P-gp y la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP, breast cancer resistance protein). No se espera que Ibrutinib tenga interacciones medicamentosas sistémicas con sustratos de la P-gp. Sin embargo, no puede excluirse la posibilidad de que Ibrutinib inhiba la P-gp intestinal y la BCRP luego de una dosis clínica. No se cuenta con datos clínicos disponibles. A fin de minimizar una posible interacción en el tracto GI, se deben tomar sustratos de la P-gp de rango clínico reducido o sustratos de la BCRP, como la digoxina o el metotrexato, al menos 6 horas antes o después de consumir Imbruvica™. Es posible que ibrutinib también inhiba la BCRP sistemáticamente y aumente la exposición a medicamentos que se sometan a descarga hepática mediada por BCRP, tales como rosuvastatina.

Embarazo

No existen estudios adecuados y bien controlados de Imbruvica™ en mujeres embarazadas. Según los hallazgos en animales, la administración de Imbruvica™ en mujeres embarazadas puede causar daño fetal.

Imbruvica™ no debe utilizarse durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben usar medidas anticonceptivas adecuadas mientras consuman Imbruvica™. Las que empleen métodos hormonales anticonceptivos deben sumar un método de barrera. Las mujeres deben evitar embarazarse mientras consuman Imbruvica™ y durante hasta 1 mes después de haber finalizado el tratamiento. Si se utiliza este medicamento durante el embarazo o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con este, se la debe informar sobre el daño potencial al feto. Se desconoce el período de espera después del tratamiento con Imbruvica™ necesario para que sea seguro quedar embarazada.

Se debe advertir a los hombres que no procreen o donen espermia mientras reciban Imbruvica™ y durante 3 meses después de la finalización del tratamiento.

Se estudiaron los efectos de Ibrutinib sobre el desarrollo embrio-fetal en ratas preñadas a las que se les administraron dosis orales de 10, 40 y 80 mg/kg/día. Ibrutinib en dosis de 80 mg/kg/día (aproximadamente 14 veces el AUC de ibrutinib y 9.5 veces el AUC del metabolito dihidrodiol comparado con pacientes a la dosis de 560 mg diarios) se asoció con incremento de pérdidas post-implante y en las malformaciones viscerales (corazón y vasos sanguíneos principales). Ibrutinib a una dosis de ≥ 40 mg/kg/día (aproximadamente ≥ 5.6 veces el AUC de ibrutinib y 4.0 veces el AUC del metabolito dihidrodiol en comparación con pacientes a una dosis diaria de 560 mg) se asoció con disminución en el peso fetal.

Ibrutinib también se administró de forma oral a conejas preñadas durante el período de la organogénesis en dosis orales de 5, 15 y 45 mg/kg/día. Ibrutinib en una dosis de 15 mg/kg/día o mayor se asoció con malformaciones esqueléticas (esternes fusionadas), y Ibrutinib en una dosis de 45 mg/kg/día se asoció con un incremento en los abortos posimplante. Ibrutinib causó malformaciones en conejos con una dosis de 15 mg/kg/día (aproximadamente 2,0 veces la exposición [AUC] en pacientes con LCM a los que se les administraron 560 mg diarios de ibrutinib y 2,8 veces la exposición en pacientes con LLC a los que se les administró una dosis de 420 mg por día).

Reacciones adversas de estudios integrados en pacientes con enfermedades malignas de las células B

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a Imbruvica™ en tres estudios de Fase 2 (PCYC-1102-CA, PCYC-1104-CA y PCYC-1118E) y cuatro estudios de Fase 3 (PCYC-1112-CA, PCYC-1115-CA, CLL3001 y MCL3001), que incluyeron 981 pacientes con enfermedades malignas de las células B. Los pacientes recibieron Imbruvica™ hasta el avance de la enfermedad o el desarrollo de toxicidad inaceptable.

Las reacciones adversas más que se presentaron con mayor frecuencia en pacientes tratados con Imbruvica™ para enfermedades malignas de las células B ($\geq 20\%$) fueron diarrea, hemorragia (por ejemplo, equimosis), neutropenia, dolor musculoesquelético, náuseas, erupción cutánea y pirexia.

Las reacciones adversas más frecuentes de Grado 3/4 ($\geq 5\%$) fueron: Neutropenia, neumonía, trombocitopenia y neutropenia febril.

Tabla 2 Reacciones adversas informadas en pacientes tratados con IMBRUVICA™ para enfermedades malignas de las células B (n=981)

Clase de sistema orgánico	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
---------------------------	---------------------	----------------------	------------------

Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior	19	1
	Neumonia*	16	10
	Sinusitis*	11	1
	Infección de la piel*	10	3
	Infección del tracto urinario	9	2
	Sepsis*	4	3
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	Neutropenia	30	26
	Trombocitopenia	20	10
	Neutropenia febril	5	5
	Leucocitosis	2	1
	Linfocitosis	2	1
	Síndrome de leucostasis	<1	<1
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hiperuricemia	7	2
	Síndrome de lisis tumoral	1	1
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	13	1
	Mareos	9	0
Trastornos oculares	Visión borrosa	7	0
Trastornos cardiacos	Fibrilación auricular	6	3
Trastornos vasculares	Hemorragia*	30	1
	Equimosis	22	<1
	Epistaxis	8	<1
	Petequias	7	0
	Hematoma subdural	1	1
	Hipertensión*	0	4
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	41	3
	Nauseas	27	1
	Estreñimiento	16	<1
	Vómito	14	<1
	Estomatitis*	13	1
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Erupción cutánea*	22	2
	Eritema	2	0
	Urticaria	1	<1
	Angioedema	<1	<1
Trastornos	Dolor	28	3

musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	musculoesquelético*		
	Espasmos musculares	14	<1
	Artralgias	12	1
Trastornos generales y problemas del sitio de administración	Pirexia	20	2
	Edema periférico	14	1

*incluye múltiples términos de reacción adversa

Interrupción y reducción de la dosis debido a RA

De los 981 pacientes tratados con Imbruvica™ para enfermedades malignas de las células B, el 5% interrumpió el tratamiento debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas que con mayor frecuencia condujeron a la interrupción del tratamiento incluyeron neumonía, fibrilación auricular y hemorragia.

Las reacciones adversas que condujeron a la reducción de dosis se produjeron en el 5% de los pacientes.

Leucostasis

Se han observado casos aislados de leucostasis.

Ancianos

De los 981 pacientes tratados con Imbruvica™, el 62% tenía 65 años o más. Las reacciones adversas de grado 3 o más de neumonía se dieron con mayor frecuencia (≥5%) en pacientes ancianos tratados con Imbruvica™ (13% de los pacientes ≥ 65 años de edad frente al 7% de los pacientes <65 años de edad).

Datos de poscomercialización

Además de las reacciones adversas informadas durante los estudios clínicos y enumeradas anteriormente, se han informado las siguientes reacciones adversas durante la experiencia posterior a la comercialización (Tabla 2). Debido a que estas reacciones fueron informadas de forma voluntaria por una población de tamaño incierto, no siempre es posible realizar estimaciones confiables sobre la frecuencia ni determinar una relación causal por la exposición al medicamento. Las frecuencias se proporcionan de acuerdo con la siguiente convención:

Muy común	$\geq 1/10$ ($\geq 10\%$)
Común	$\geq 1/100$ y $< 1/10$ ($\geq 1\%$ y $< 10\%$)
Poco común	$\geq 1/1.000$ y $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$)
Rara	$\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$ ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$)
Muy rara	$< 1/10.000$, incluidos los informes aislados ($< 0,01\%$).

Tabla 2: Reacciones adversas identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización con categorías de frecuencia estimadas a partir de tasas de informes espontáneas

Clase de órgano o sistema	Categoría de frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy rara	Síndrome de lisis tumoral
Trastornos hepatobiliares	Muy rara	Insuficiencia hepática*
Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos	Muy rara	Angioedema, eritema, urticaria

*Incluye varios términos de reacciones adversas

Sobredosis:

Síntomas y signos

La información sobre los efectos de la sobredosis de Imbruvica™ es limitada. En el estudio de fase 1 en el que los pacientes recibieron hasta 12,5 mg/kg/día (1.400 mg/día), no se alcanzó una dosis máxima tolerada. En un estudio separado, un paciente saludable que recibió una dosis de 1.680 mg experimentó aumentos reversibles de las enzimas hepáticas de grado 4 [aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT)]. No existe ningún antídoto específico para Imbruvica™. Los pacientes que hayan ingerido una dosis mayor a la recomendada deben controlarse de cerca y recibir tratamiento complementario.

Propiedades farmacológicas

Linfocitosis

Luego del inicio del tratamiento, se ha observado un aumento reversible en el recuento de linfocitos (es decir, un aumento de $\geq 50\%$ desde el período basal y un recuento absoluto de 5.000/mcl) en la mayoría de los pacientes (66%) con LLC/LLCP a quienes se les administró Imbruvica™ como un agente único. Esto se ha asociado a menudo con la reducción en la linfadenopatía. Este efecto también se ha observado en algunos pacientes (35%) con LCM a quienes se les administró Imbruvica™. Esta linfocitosis observada es un efecto farmacodinámico y no debe considerarse como una progresión de la enfermedad ante la ausencia de otros hallazgos clínicos. En ambos tipos de la enfermedad, la linfocitosis normalmente ocurre el primer mes del tratamiento con IMBRUVICA™ y por lo general se resuelve en una mediana de 8 semanas en pacientes con LCM y 14 semanas en pacientes con LLC/LLCP (rango 0,1 a 104 semanas).

En algunos pacientes se ha observado un importante aumento en el número de linfocitos en circulación (p.ej., $> 400.000/mcl$).

Cuando se administró Imbruvica™ con quimioinmunoterapia, la linfocitosis fue infrecuente (7% con Imbruvica™ + BR frente a 6% con placebo + BR).

Efecto sobre el intervalo QT/QTc y la electrofisiología cardiaca

El efecto de ibrutinib sobre el intervalo QTc fue evaluado en 20 sujetos sanos de ambos sexos en un minucioso ensayo aleatorizado, doble-ciego del QT con placebo y controles positivos. A una dosis supraterapéutica de 1680 mg, ibrutinib no prolongó el intervalo QTc en ninguna medida clínicamente relevante. El mayor límite superior del IC del 90% de dos lados para las medias de las diferencias entre ibrutinib y placebo fue inferior a 10 ms. En este mismo estudio se observó un acortamiento del intervalo QTc dependiente de la concentración (-5,3 ms [IC 90%: -9,4, -1,1] a una $C_{m\acute{a}x}$ de 719 ng/mL tras la dosis supraterapéutica de 1680 mg), que se consideró carente de relevancia clínica.

Estudios clínicos

Linfoma de células de manto

Se evaluaron la seguridad y la eficacia de Imbruvica™ en el caso de pacientes con LCM, quienes recibieron al menos un tratamiento previo, en un estudio de fase 2 multicéntrico, único, abierto (PCYC-1104-CA) con 111 pacientes tratados. La edad mediana fue de 68 años (un rango de 40 a 84 años de edad); el 77% eran hombres y el 92% eran caucásicos. El tiempo mediano transcurrido desde el momento del

diagnóstico fue de 42 meses, y la mediana de la cantidad de tratamientos previos, 3 (un rango de 1 a 5 tratamientos), entre ellos un 35% que previamente había recibido quimioterapia en dosis elevadas, un 43% que había recibido bortezomib, un 24% que había recibido lenalidomida y un 11% que se había sometido previamente a un trasplante de células madre. En el período basal, el 39% de los sujetos presentó tumores voluminosos (≥ 5 cm), el 49% presentó puntaje de alto riesgo según el Índice Pronóstico Internacional en LCM (MIPI, Simplified MCL International Prognostic Index), y el 72% presentó enfermedad avanzada (con compromiso extranodal o de la médula ósea) durante la etapa de selección.

Se administró IMBRUVICA™ por vía oral en dosis de 560 mg una vez al día hasta darse la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La respuesta del tumor se evaluó según los criterios revisados del Grupo de Trabajo Internacional (IWG, International Working Group) para el linfoma no Hodgkin (NHL, non-Hodgkin's lymphoma). El criterio de valoración primario de este estudio fue la tasa de respuesta global (ORR, overall response rate) evaluada por el investigador. Las respuestas a Imbruvica™ aparecen en la Tabla 3.

Tabla 3: Tasa de respuesta global (ORR) y duración de la respuesta (DOR) con base en la evaluación del investigador en pacientes con linfoma de células de manto.

	Total N = 111
ORR (%)	67,6
IC 95% (%)	(58,0; 76,1)
RC (%)	20,7
RP (%)	46,8
Mediana de la DOR (RC + RP) (meses)	17,5 (15,8; NA)
Tiempo mediano hasta la respuesta inicial, meses (rango)	1,9 (1,4-13,7)
Tiempo mediano hasta la RC, meses (rango)	5,5 (1,7-11,5)

IC = Intervalo de confianza; RC = Respuesta completa; RP = Respuesta parcial; NA = No alcanzada

La información sobre la eficacia fue evaluada por un comité de revisión independiente y demostró una ORR del 69% con una tasa de RC del 21% y una tasa de RP del 48%. La mediana de la DOR estimada por el Comité Independiente de Revisión (IRC, Independent Review Committee) fue de 19,6 meses.

La respuesta global a Imbruvica™ fue independiente de los tratamientos previos, entre ellos bortezomib y lenalidomida, o de diagnósticos/riesgos de base, tumores voluminosos, sexo o edad.

La seguridad y eficacia de Imbruvica™ se demostró en un estudio aleatorizado de fase 3, a rótulo abierto, multicéntrico, que incluyó 280 pacientes con LMC que

habían recibido por lo menos una terapia previa (Estudio MCL3001). Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en proporción 1:1 a recibir bien sea Imbruvica™ por vía oral en dosis de 560 mg una vez al día en un ciclo de 21 días o bien temsirolimus por vía intravenosa en una dosis de 175 mg en los días 1, 8, 15 del primer ciclo, seguido de 75 mg en los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 21 días subsiguientes. En ambos grupos el tratamiento continuó hasta el avance de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. La mediana de la edad fue de 68 años (intervalo 34-88), 74% eran varones y 87% eran de raza blanca. La mediana de tiempo desde el diagnóstico fue de 43 meses, y la mediana del número de tratamientos previos fue de 2 (intervalo: 1 a 9 tratamientos), incluyendo 51% con quimioterapia previa a altas dosis, 18% con bortezomib previo, 5% con lenalidomida previa, y 24% con trasplante de células madre previo. A nivel basal, el 53% de los pacientes tenía enfermedad voluminosa (≥ 5 cm), 21% era de alto riesgo de acuerdo con la puntuación MIPI simplificada, 60% tenía enfermedad extraganglionar y 54% tenía afectación de la médula ósea en el tamizaje.

La supervivencia libre de avance (SLA), evaluada por IRC según los criterios revisados del Grupo de Trabajo internacional (GTI) para linfoma no hodgkiniano (LNH) mostró una reducción estadísticamente significativa del 57% del riesgo de muerte o de avance en los pacientes del grupo de Imbruvica™. Los resultados de eficacia del estudio MCL3001 se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4 Resultados de eficacia en el estudio MCL3001

Objetivo	IMBRUVICA N=139	El temsirolimus N=141
Supervivencia libre de avance^a		
Número de eventos (%)	73 (52,5)	111 (78,7)
Mediana de la supervivencia libre de avance (IC 95%) meses	14,6 (10,4 NE)	6,2 (4,2,7,9)
HR (IC 95%)	0,43 (0,32;0,58)	
Tasa global de respuesta (CR+PR)	71,9%	40,4%
Valor de p	P<0,0001	

^a IRC evaluados

Una proporción menor de pacientes tratados con Imbruvica™ experimentó un empeoramiento clínicamente significativo de los síntomas del linfoma de Hodgkin frente a los tratados con temsirolimus (27% frente a 52%) y el tiempo hasta el empeoramiento de los síntomas se produjo más lentamente con Imbruvica™ que con temsirolimus (HR 0,27, p<0,0001).

Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas

Se demostraron la seguridad y la eficacia de Imbruvica™ en pacientes con LLC/LLCP en un estudio no controlado y en dos estudios controlados aleatorizados.

Agente único

Pacientes con LLC/LLCP sin tratamiento previo

Se llevó a cabo un estudio aleatorizado, multicéntrico y abierto de fase 3 (PCYC-1115-CA) de Imbruvica™ frente a clorambucil en pacientes con LLC/LLCP sin tratamiento previo que tenían 65 años de edad o más. Se asignó aleatoriamente a los pacientes (n = 269) 1:1 para recibir Imbruvica™ 420 mg diarios hasta la progresión de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable, o clorambucil en una dosis inicial de 0,5 mg/kg los días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días durante un máximo de 12 ciclos, con aumentos de dosis intrapacientes permitidos de hasta 0,8 mg/kg basados en la tolerancia. Luego de que se confirmó la progresión de la enfermedad, se pudo comenzar a administrar ibrutinib a los pacientes que recibían clorambucil.

La edad mediana fue de 73 años (un rango de 65 a 90 años de edad); el 63% eran hombres y el 91% eran caucásicos. El 91% de los pacientes tenían un estado de rendimiento ECOG (puntuación de rendimiento del Eastern Cooperative Oncology Group) en el período basal de 0 o 1, y el 9% tenía un estado de rendimiento ECOG de 2. Para el estudio, se reclutó a 269 pacientes con LLC/LLCP. En el período basal, el 45% estaba en una etapa clínica avanzada (etapa Rai III o IV), el 35% de los pacientes tenía, al menos, un tumor de ≥ 5 cm, el 39% estaba anémico, el 23% tenía trombocitopenia, el 65% presentaba un nivel elevado de microglobulina β_2 de > 3.500 mcg/l, el 47% tenía una CrCL de < 60 ml/min y el 20% de los pacientes presentó pérdida parcial del cromosoma 11.

La supervivencia libre de progresión (PFS, Progression-free survival), según la evalúa el IRC en relación con los criterios del Taller Internacional sobre LLC, indicó una reducción con importancia estadística del 84% en el riesgo de muerte o progresión para pacientes tratados con Imbruvica™. Con un seguimiento mediano de 18 meses, no se alcanzó la mediana de la PFS en el grupo de ibrutinib. El seguimiento mediano fue de 19 meses en el grupo de clorambucil. Se observó una mejora significativa en la ORR del grupo de ibrutinib (82%) en comparación con el grupo de clorambucil (35%). El análisis de supervivencia global (OS, overall survival) también demostró una reducción de importancia estadística del 84% en el riesgo de muerte para pacientes tratados con Imbruvica™. Los resultados de eficacia clave del estudio PCYC-1115-CA se resumen en la Tabla 5.

Se observó una mejora sostenida en los niveles de plaquetas o hemoglobina, estadísticamente significativa, en la población con intención de tratar (ITT, intended to treat) a favor de ibrutinib en comparación con el clorambucil. En los pacientes con citopenias al inicio del estudio, la mejora hematológica sostenida fue la siguiente: plaquetas 77% contra el 43% y hemoglobina 84% en comparación con el 45% para ibrutinib y clorambucil, respectivamente.

Tabla 5. Eficacia de los resultados del estudio PCYC-1115-CA

Criterio de valoración	IMBRUVICA™ N = 136	Clorambucil N = 133
Supervivencia libre de progresión ^a		
Cantidad de eventos (%)	15 (11,0)	64 (48,1)
Mediana (IC 95%), meses	No se alcanzó	18,9 (14,1; 22,0)
IR ^b (IC 95%)	0,161 (0,091; 0,283)	
Tasa de respuesta total ^a (RC+RP)	82,4%	35,3%
Valor p	< 0,0001	
Supervivencia global ^c		
Cantidad de muertes (%)	3 (2,2)	17 (12,8)
IR (IC 95%)	0,163 (0,048; 0,558)	

^a Evaluado por el IRC;

^b HR = tasa de riesgo;

^c OS mediana no alcanzada en ninguno de los grupos.

p < 0,005 para OS.

Pacientes con LLC/LLCP que recibieron, al menos, un tratamiento previo
Se realizó un estudio abierto y multicéntrico (PCYC-1102-CA) en 51 pacientes con LLC/LLCP que recibieron 420 mg diarios una vez al día. Se administró Imbruvica™ hasta la progresión de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable. La edad mediana fue de 68 años (un rango de 37 a 82 años de edad), el tiempo mediano transcurrido desde el momento de diagnóstico fue de 80 meses, y la mediana de la cantidad de tratamientos previos, 4 (un rango de 1 a 12 tratamientos), entre ellos un 92% que previamente había sido tratado con un análogo nucleósido, un 98% que había recibido rituximab, un 86% que había recibido alquilación, un 39% que había recibido bendamustina y un 20% que había recibido ofatumumab. En el período basal, el 39% de los pacientes se encontraba en etapa Rai IV; el 45% presentaba tumores voluminosos (≥ 5 cm); el 35% había sufrido pérdida parcial del cromosoma 17 y el 31% había sufrido pérdida parcial del cromosoma 11.

La ORR fue evaluada por el investigador según los criterios del Taller Internacional sobre LLC de 2008. Las respuestas a Imbruvica™ para los 51

pacientes a una duración mediana del seguimiento de 16 meses aparecen en la Tabla 6.

Tabla 6 Tasa de respuesta total en pacientes con leucemia linfocítica crónica tratados con 420 mg IMBRUVICA™ - Estudio PCYC-1102-CA (N=51)

ORR (RC + RP) (IC 95%) (%)	78,4 (64,7; 88,7)
RC (%)	3,9
RP (%)	74,5
ORR incluida respuesta parcial con linfocitosis (PRL) (%)	92,2
Mediana de la DOR (RC + RP)	NR ¹
Tiempo mediano hasta la respuesta inicial, meses (rango)	1,8 (1,4-12,2)

IC = Intervalo de confianza; RC = Respuesta completa; RP = Respuesta parcial

¹ El 92,5% de las respuestas fueron censuradas (es decir, se dio una progresión libre y viva) con una mediana del seguimiento de 16,4 meses.

NA = No alcanzada

El IRC siguió evaluando los datos de eficacia según los criterios del Taller Internacional de LLC, lo que demostró una ORR de 65% (IC del 95%: 50%, 78%), todas respuestas parciales. La DOR osciló entre 4 y 24+ meses. No se alcanzó la mediana de la DOR

Terapia combinada

La seguridad y eficacia de Imbruvica™ en pacientes previamente tratados para la CLL/SLL se evaluaron en un estudio aleatorio, multicéntrico, doble ciego, de Fase 3 con Imbruvica™ en combinación con BR frente a placebo + BR (Estudio CLL3001). Los pacientes (n=578) fueron asignados aleatoriamente en proporción 1:1 a recibir bien sea Imbruvica™ 420 mg al día o placebo en combinación con BR hasta el avance de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. Todos los pacientes recibieron BR máximo seis ciclos de 28 días. La bendamustina se dio en dosis de 70 mg/m² en infusión IV durante 30 minutos en el ciclo 1, días 2 y 3, y en los ciclos 2-6, días 1 y 2, hasta por 6 ciclos. El rituximab se administró en dosis de 375 mg/m² en el primer ciclo, día 1, y 500 mg/m² en los ciclos 2 a 6, en el día 1. Noventa pacientes asignados aleatoriamente a placebo + BR se cambiaron a recibir Imbruvica™ después del avance confirmado IRC. La mediana de la edad fue de 64 años (intervalo 31-86 años), 66% eran varones y 91% eran de raza blanca. Todos los pacientes tenían un estado de desempeño ECOG en condiciones iniciales de 0 o 1. La mediana del tiempo desde el diagnóstico era de 5,9 años y la mediana del número de tratamientos previos era de 2 (intervalo de 1 a 11 tratamientos). En condiciones iniciales 56% de los pacientes tenía por lo menos un tumor >5 cm, 26% tenía sup11q.

La supervivencia libre de avance (SLA), evaluado por IRC según los criterios de IWCLL indicó una reducción estadísticamente significativa del 80% del riesgo de muerte o avance de la enfermedad. Los resultados de eficacia del estudio CLL3001 se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8: Resultados de eficacia del estudio CLL3001

Objetivo	IMBRUVICA™ + BR N=289	Placebo + BR N=289
Supervivencia libre de avance		
Número de eventos (%)	56 (19,4%)	183 (63,3)
Mediana (IC 95%), meses	No alcanzada	13,3 (11,3, 13,9)
HR (IC 95%)	0,20 (0,15; 0,28)	
Tasa de respuesta global ^a (%)	82,7	67,8
CR/CRi ^b	10,4	2,8
Supervivencia global ^c HR (IC 95%)	0,628 (0,385, 1,024)	
Mínima enfermedad residual: Situación negativa ^d (%)	12,8	4,8

^a Evaluado por IRC, ORR (CR, CRi, nPR, PR)

^b CRi=respuesta completa con recuperación incompleta de la médula

^c La mediana de la SG no fue alcanzada por los dos grupos

^d El MRD se evaluó en pacientes con sospecha de respuesta completa; se obtuvieron muestras para MRD de 120 pacientes de IMBRUVICA y de 57 pacientes de placebo

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Ibrutinib es reabsorbido rápidamente luego de la administración oral, con una $T_{m\acute{a}x}$ mediana de entre 1 y 2 horas. La biodisponibilidad absoluta en condiciones de ayuno ($n = 8$) fue de 2,9% (IC del 90% = 2,1 a 3,9) y se duplicó cuando se lo combinó con carne. La farmacocinética de ibrutinib en pacientes con distintas neoplasias de las células B no difiere de forma significativa. La exposición de ibrutinib aumenta con dosis de hasta 840 mg. La AUC de estado estacionario que se observó en pacientes hasta 560 mg es (media \pm desviación estándar) 953 ± 705 ng·h/ml. La administración de ibrutinib en condiciones de ayuno resultó en aproximadamente un 60% de exposición ($AUC_{\acute{u}ltimo}$), en comparación con 30 minutos antes, 30 minutos después (con alimentos) o 2 horas después de un desayuno alto en grasa.

Distribución

La unión reversible dlbrutinib a la proteína plasmática humana in vitro fue del 97,3% sin dependencia de la concentración en el rango de 50 hasta 1.000 ng/ml. El volumen de distribución en estado estacionario ($V_{d,ss}$) fue de 683 l, y el volumen aparente de distribución en estado estacionario ($V_{d,ss}/F$) fue de 10.000 l aproximadamente.

Eliminación

El aclaramiento intravenoso fue de 62 y 76 l/hs en condiciones de ayuno y alimentación, respectivamente. Conforme con el efecto alto de primer paso, el aclaramiento oral aparente es de 2.000 y 1.000 l/hs aproximadamente en condiciones de ayuno y alimentación, respectivamente. La semivida dlbrutinib es de 4 a 6 horas.

Luego de una sola administración por vía oral de [^{14}C]-ibrutinib radioetiquetado a sujetos sanos, aproximadamente el 90% de la radioactividad se excretó en el plazo de las 168 horas siguientes; la mayoría (80%) se excretó en la materia fecal, y menos del 10% se identificó en la orina. Ibrutinib sin cambios representó aproximadamente el 1% de la excreción del producto radioetiquetado en la materia fecal y no estuvo presente en la orina; el resto de la dosis fueron metabolitos.

Poblaciones especiales

Ancianos (65 años de edad o más)

Farmacocinética de la población indica que en los pacientes de más edad (67 a 81 años), se predice una exposición mayor de 14% a ibrutinib. Ajuste de dosis por edad no se justifica.

Insuficiencia hepática

Ibrutinib se metaboliza en el hígado. Se realizó un ensayo de insuficiencia hepática en sujetos sin cáncer que recibieron una sola dosis de 140 mg de Imbruvica™ en ayunas. El AUC_{último} dlbrutinib aumentó 2,7, 8,2 y 9,8 veces en sujetos con insuficiencia hepática leve (n = 6; Child Pugh clase A), moderada (n = 10; Child Pugh clase B) y severa (n = 8; Child Pugh clase C), respectivamente. La fracción libre de ibrutinib también se vio incrementada con el grado de insuficiencia, con el 3,0, el 3,8 y el 4,8% en sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y severa, respectivamente, en comparación con el 3,3% en plasma de sujetos sanos emparejados en el grupo de control dentro de este estudio. Se estima que el aumento correspondiente en la exposición a ibrutinib (AUC_{libre, último}) es de 4,1, 9,8 y 13 veces en sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y severa, respectivamente.

Fertilidad

No se observaron efectos en las capacidades de fertilización o reproducción en ratas machos o hembras con la administración de la dosis máxima de 100 mg/kg/día (HED de 16 mg/kg/día).

3.3.8. KYPROLIS®

Expediente : 20087826
 Radicado : 2015172927
 Fecha : 18/12/2015
 Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S.

Composición: Cada vial con polvo liofilizado contiene 60mg de Carfilzomib

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado

Indicaciones: Kyprolis® está indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos dos terapias previas, incluyendo bortezomib y un inmunomodulador, y han demostrado progresión de la enfermedad durante el tratamiento o en los 60 días siguientes de completar la terapia previa.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad.

Advertencias y precauciones:

Paro cardíaco, falla cardiaca congestiva, isquemia de miocardio:

Ha ocurrido muerte debido a paro cardíaco en el mismo día de la administración de kyprolis. El inicio o empeoramiento de falla cardiaca congestiva persistente con baja de la función ventricular izquierda o isquemia de miocardio se han presentado luego de la aplicación kyprolis. Los eventos de falla cardiaca (E.G., falla cardiaca congestiva, edema pulmonar, baja de la fracción de eyección) se informaron en 7% de los pacientes. Monitorear por complicaciones cardiacas y manejar adecuadamente. Posponer kyprolis en caso de eventos cardiacos grado 3 o 4 hasta la recuperación y evaluar reinicio de kyprolis basados en la evaluación de riesgo/beneficio. Los pacientes con falla cardiaca (según new york heart association) clases iii y iv, infarto de miocardio en los 6 meses previos y anomalías de conducción no controladas por medicamentos no eran elegibles en los estudios clínicos. Esos pacientes pueden estar a mayor riesgo de complicaciones cardiacas.

Hipertensión pulmonar:

Se ha informado hipertensión arterial pulmonar (PAH) en 2% de pacientes tratados con kyprolis y fue grado 3 o superior en menos del 1% de los pacientes. Evaluar con imágenes cardíacas y/o con otros métodos según esté indicado. Posponer kyprolis en hipertensión pulmonar hasta que se resuelva o retorne a cifra basal y considere si se debe reiniciar kyprolis basados en la evaluación de riesgo/beneficio.

Complicaciones pulmonares:

La disnea fue reportada en el 35% de los pacientes participantes en los estudios clínicos. La disnea grado 3 ocurrió en 5%; no se informaron eventos de grado 4, y se reportó una muerte (grado 5). Monitorear y manejar de inmediato la disnea, interrumpir kyprolis hasta la resolución de síntomas o retorno al nivel basal.

Reacciones a la infusión:

Las reacciones a la infusión se caracterizaron por un espectro de síntomas sistémicos incluyendo fiebre, calofríos, artralgia, mialgia, eritema/rubor facial, edema facial, vómitos, debilidad, dificultad respiratoria, hipotensión, síncope, "pecho apretado" o angina. Esas reacciones pueden ocurrir inmediatamente o en las 24 horas post infusión de kyprolis. Administrar dexametasona previa a kyprolis para reducir la incidencia y severidad de las reacciones. Informar a los pacientes del riesgo y de los síntomas y que deben ir al médico si ocurren síntomas por la infusión.

Síndrome de lisis tumoral:

El síndrome de lisis tumoral (TLS) ocurrió luego de la administración de kyprolis en < 1% de los pacientes. Los pacientes con mieloma múltiple y una alta carga tumoral deben ser considerados de mayor riesgo de TLS. Antes de recibir kyprolis, asegurarse que los pacientes estén bien hidratados. Monitorear por evidencia de TLS durante el tratamiento y manejar en forma rápida. Interrumpir el uso de kyprolis hasta que se resuelva el TLS.

Trombocitopenia:

Kyprolis causa trombocitopenia con nadir de plaquetas cerca al día 8 de cada ciclo de 28-días y la recuperación a los valores iniciales para el inicio del próximo ciclo de 28-días. En pacientes con mieloma múltiple, 36% de los pacientes presentaron trombocitopenia, incluyendo grado 4 en 10%. La trombocitopenia luego de la administración de kyprolis llevó a reducción de dosis en el 1% de los pacientes y

descontinuación del tratamiento con kyprolis en <1% de los pacientes. Monitorear recuentos de plaquetas frecuentemente durante el tratamiento con kyprolis. Reduzca o interrumpa las dosis según se indique clínicamente.

Toxicidad hepática y falla hepática:

Se han informado casos de falla hepática, incluyendo casos fatales (< 1%). Kyprolis puede ocasionar elevaciones de transaminasas en suero y de las bilirrubinas. Evitar kyprolis en pacientes que presenten grado 3 o superior de elevación de transaminasas, bilirrubina, o de otras anormalidades de hígado hasta que se resuelvan o regresen a los valores iniciales. Luego de la resolución evaluar si la reiniciación de kyprolis es apropiada. Monitorear las enzimas hepáticas frecuentemente.

Toxicidad embrión fetal:

Kyprolis puede ocasionar daño fetal cuando se administra a la mujer gestante basados en su mecanismo de acción y los hallazgos en animales. No hay estudios adecuados y bien controlados en embarazadas usando kyprolis. Carfilzomib causó toxicidad embrión-fetal en conejas gestantes a dosis que son inferiores a las recomendadas en pacientes.

Las mujeres en edad gestacional deben ser advertidas para evitar iniciar embarazo mientras están siendo tratadas con kyprolis. Si este medicamento se usa en gestante, o si la paciente inicia gestación mientras recibe este medicamento, la paciente debe ser advertida del potencial riesgo fetal.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto versión versión 3 de diciembre de 2015
- Información para Prescribir versión 3 de diciembre de 2015

Nueva dosificación:

Dosis y administración

Hidratación y Control de Líquidos y Electrolitos

Se requiere una hidratación adecuada antes de administrar las dosis en el Ciclo 1, especialmente en pacientes con un alto riesgo de síndrome de lisis tumoral o toxicidad renal. La hidratación recomendada incluye líquidos orales (30 mL por kg durante al menos 48 horas antes del Día 1 del Ciclo 1) y líquidos intravenosos (250 mL a 500 mL de líquidos intravenosos apropiados antes de cada dosis en el Ciclo 1). En caso de ser necesario, administrar una dosis adicional de 250 mL a 500 mL de líquidos intravenosos luego de la administración de KYPROLIS. Continuar la hidratación oral y/o intravenosa a necesidad, en ciclos posteriores. Monitorear a los pacientes para detectar signos de sobrecarga de volumen y ajustar la hidratación a las necesidades de cada paciente, especialmente en pacientes con insuficiencia cardíaca o con riesgo de padecerla.

Durante el tratamiento con KYPROLIS, controlar los niveles de potasio en suero de forma regular.

Pre medicaciones

En monoterapia, pre medicar con 4 mg de dexametasona (o con la dosis recomendada de dexametasona en el caso de terapia combinada de forma oral o intravenosa al menos 30 minutos, pero no más de 4 horas, previo a todas las dosis de KYPROLIS durante el Ciclo 1 para reducir la incidencia y severidad de las reacciones por la infusión. Reinicie la pre medicación con dexametasona si esos síntomas ocurren durante ciclos posteriores.

Administración

Administrar como infusión durante 10 o 30 minutos dependiendo del régimen de dosificación de Kyprolis. No se debe administrar en forma de bolo. Lavar la línea de administración intravenosa con solución salina normal o con dextrosa para inyección al 5% USP, inmediatamente antes y después de la administración de Kyprolis. No mezclar Kyprolis ni administrarlo como infusión simultáneamente con otros medicamentos.

Cálculo de la Dosis

Calcular la dosis de Kyprolis a partir del área de superficie corporal del paciente en la línea base. Los pacientes con un área de superficie corporal superior a 2.2 m² deben recibir una dosis basada en un área de superficie corporal de 2.2 m².

Tromboprolifaxis

Se recomienda realizar tromboprolifaxis en el caso de pacientes tratados con Kyprolis en combinación con lenalidomida y dexametasona. El régimen de tromboprolifaxis debe establecerse con base en una evaluación de los riesgos subyacentes del paciente.

Profilaxis para la Infección

Considerar la profilaxis antiviral en pacientes bajo tratamiento con Kyprolis para reducir el riesgo de reactivación del herpes zoster.

Dosis Recomendada

Kyprolis en combinación con lenalidomida, y dexametasona

Para el régimen de terapia combinada con lenalidomida y dexametasona, administrar Kyprolis por vía intravenosa como infusión durante 10 minutos, dos días consecutivos, cada semana durante 3 semanas, seguido de un periodo de descanso de 12 días, como se muestra en la Tabla 1. Cada periodo de 28 días se considera un ciclo de tratamiento. La dosis inicial recomendada de Kyprolis es de 20 mg/m² los Días 1 y 2 del Ciclo 1. Si se tolera, incrementar a una dosis objetivo a 27 mg/m² el Día 8 del Ciclo 1. A partir del Ciclo 13, omitir las dosis de Kyprolis los Días 8 y 9. Interrumpir Kyprolis después del Ciclo 18. Los Días 1-21 se administran 25 mg de lenalidomida por vía oral, y los Días 1, 8, 15, y 22 de los ciclos de 28 días se administran 40 mg de dexametasona por vía oral o intravenosa.

Tabla 1: KYPROLIS en combinación con lenalidomida y dexametasona

	Ciclo 1											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23-28	
Kyprolis (mg/m ²):	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-	
Dexametasona	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-	
Lenalidomida	25 mg diarios									-	-	
	Ciclo 2 al 12											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23-28	
Kyprolis (mg/m ²):	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-	
Dexametasona	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-	
Lenalidomida	25 mg diarios									-	-	
	Ciclo 13 en adelante ^a											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23-28	

Kyprolis (mg/m ²):	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-
Dexametasona	40 mg	-	-	40 mg	-	-	40 mg	-	-	40 mg	-
Lenalidomida	25 mg diarios										

^a Kyprolis se administra hasta el Ciclo 18 y, posteriormente, se continúan lenalidomida y dexametasona

Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. Consultar la Información para Prescribir de lenalidomida y dexametasona sobre la administración concomitante de otros medicamentos que puedan ser necesarios, como la profilaxis con anticoagulantes o con antiácidos.

Kyprolis en combinación con Dexametasona

Para el régimen de combinación con dexametasona, administrar Kyprolis intravenosamente como una infusión de 30 minutos en dos días consecutivos, cada semana durante tres semanas seguido por un periodo de reposo de 12 días como se muestra en la Tabla 2. Cada periodo de 28 días se considera un ciclo de tratamiento. Administrar Kyprolis a una dosis inicial de 20 mg/m² en los Días 1 y 2 del Ciclo 1. Si se tolera, aumentar la dosis a una dosis objetivo de 56 mg/m² el Día 8 del Ciclo 1. 20 mg de dexametasona se administran por vía oral o intravenosa los Días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, y 23 de los ciclos de 28 días. Administrar dexametasona de 30 minutos a 4 horas antes de tomar Kyprolis.

Tabla 2: KYPROLIS en Combinación con Dexametasona^a

	Ciclo 1											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m ²):	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona	20 mg	20 mg	-	20 mg	20 mg	-	20 mg	20 mg	-	20 mg	20 mg	-
	Ciclos 2 en adelante											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 23-28
KYPROLIS (mg/m ²):	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona	20 mg	20 mg	-	20 mg	20 mg	-	20 mg	20 mg	-	20 mg	20 mg	-

^a El tiempo de infusión es 30 minutos y permanecerá consistente durante todo el régimen

El tratamiento puede continuarse hasta la progresión de la enfermedad o hasta que se presenten toxicidades inaceptables. Para los otros medicamentos concomitantes consultar la Información para Prescribir de lenalidomida y dexametasona.

Kyprolis en monoterapia

En monoterapia, administrar Kyprolis por vía intravenosa (IV) como infusión durante 10 o 30 minutos dependiendo del régimen de dosis de Kyprolis como se describe a continuación. Administrar Kyprolis por dos días consecutivos, cada semana durante tres semanas, seguido de un periodo de descanso de 12 días. Cada periodo de 28 días se considera un ciclo de tratamiento.

Infusión de 10 minutos

Administrar Kyprolis intravenosamente como una infusión de 10 minutos. La dosis inicial de Kyprolis recomendada es de 20 mg/m² los Días 1 y 2 en el Ciclo 1. Si se tolera, incrementar a 27 mg/m² el Día 8 del Ciclo 1. A partir del Ciclo 13, omitir las dosis de Kyprolis los Días 8 y 9. Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable.

Tabla 3: Kyprolis en Monoterapia (Infusión de 10 minutos^a)

	Ciclo 1									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Días 22-28
Kyprolis (mg/m ²):	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-
	Ciclo 2 al 12									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Días 22-28
Kyprolis (mg/m ²):	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-
	Ciclo 13 en adelante									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Días 22-28
Kyprolis (mg/m ²):	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-

^a El tiempo de infusión permanece igual durante todo el tratamiento

Infusión de 30 minutos

Administrar Kyprolis vía intravenosa como una infusión de 30 minutos. La dosis inicial recomendada de Kyprolis para estos pacientes es 20 mg/m² los Días 1 y 2 del Ciclo 1. Si se tolera, aumentar a una dosis objetivo de 56 mg/m² el Día 8 del Ciclo 1. Desde el Ciclo 13, omitir las dosis de los Días 8 y 9 de Kyprolis. Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o hasta que se presente toxicidad inaceptable.

Tabla 4: KYPROLIS en Monoterapia (Infusión de 30 minutos)^a

KYPROLIS (mg/m ²):	Ciclo 1									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Días 22-28
	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-
KYPROLIS (mg/m ²):	Ciclo 2 al 12									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Días 22-28
	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-
KYPROLIS (mg/m ²):	Ciclo 13 en adelante									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Días 22-28
	56	56	-	-	-	-	56	56	-	-

^a El tiempo de infusión permanece igual durante todo el tratamiento

Modificaciones de dosis basadas en Toxicidad

Modificar la dosis con base en la toxicidad. Las acciones recomendadas y modificaciones de dosis se presentan en la Tabla 5. Las reducciones de los niveles de dosis se presentan en la Tabla 6. Para las recomendaciones de dosis de lenalidomida y dexametasona consultar la Información para Prescribir respectiva.

Tabla 5: Modificaciones de Dosis por Toxicidad^a durante el Tratamiento con Kyprolis

Toxicidad hematológica	Acción recomendada
<ul style="list-style-type: none"> Recuento absoluto de neutrófilos < $0.5 \times 10^9/L$ 	<ul style="list-style-type: none"> Interrumpir la dosis <ul style="list-style-type: none"> Cuando se recupere a $\geq 0.5 \times 10^9/L$, continuar al mismo nivel de dosis Para posteriores disminuciones a $< 0.5 \times 10^9/L$, seguir las mismas recomendaciones señaladas anteriormente y considerar la reducción de 1 nivel de la dosis al reiniciar KYPROLIS^a
<ul style="list-style-type: none"> Neutropenia febril RAN < $0.5 \times 10^9/L$ y temperatura oral > $38.5^\circ C$ 	<ul style="list-style-type: none"> Interrumpir la dosis Si el RAN regresa al valor basal y se resuelve la fiebre reiniciar al mismo nivel de dosis.

dos lecturas consecutivas de > 38.0°C durante 2 horas	
<ul style="list-style-type: none"> Plaquetas <10 x10⁹/L o evidencia de hemorragia con trombocitopenia 	<ul style="list-style-type: none"> Interrumpir la dosis <ul style="list-style-type: none"> • Cuando se recupere a ≥ 10 x10⁹/L y/o se controle la hemorragia, continuar al mismo nivel de dosis Para posteriores disminuciones a < 10 x 10⁹ /L, seguir las mismas recomendaciones señaladas
Toxicidad renal	Acción recomendada
<ul style="list-style-type: none"> Creatinina sérica ≥ 2 × línea de base, o Depuración de creatinina < 15 mL/min, o disminución de la depuración de creatinina a ≤ 50% de la línea base, o 	<ul style="list-style-type: none"> Interrumpir la dosis y continuar monitoreando la función renal (creatinina sérica o depuración de creatinina) <ul style="list-style-type: none"> • Si se atribuye a KYPROLIS, reiniciar cuando la función renal se recupere hasta el 25% de la línea base; iniciar con una reducción de 1 nivel de la dosis^a • Si no se atribuye a KYPROLIS, se puede reiniciar la administración de la dosis a discreción del médico Para pacientes bajo diálisis que están
Otras toxicidades	Acción recomendada
<ul style="list-style-type: none"> Todas las demás toxicidades severas o potencialmen 	<ul style="list-style-type: none"> Interrumpir la dosis hasta que se recupere o retorne al valor basal Considerar reiniciar el siguiente tratamiento programado con una reducción de 1 nivel de la dosis^a

RAN = Recuento absoluto de neutrófilos
^a Ver Tabla 6 para reducción de 1 nivel de dosis
^b Grado 3 y 4 según CTCAE

Tabla 6: Reducciones del Nivel de Dosis para Kyprolis

Régimen	Dosis	Reducción de la Primera dosis	Reducción de la Segunda dosis	Reducción de la Tercera dosis
Monoterapia (20/27 mg/m ²)	27 mg/m ²	20 mg/m ²	15 mg/m ²	-
KYPROLIS, Lenalidomida y	27 mg/m ²	20 mg/m ²	15 mg/m ²	-

Dexametas ona				
KYPROLIS y Dexametas ona, Monoterapi a . (20/56 mg/m ²)	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ^{2a}


Nota: El tiempo de infusión permanece igual durante las reducciones de la dosis

^a Si los síntomas persisten, interrumpa el tratamiento con Kyprolis

Reconstitución y Preparación para administración intravenosa.

Los viales de Kyprolis no contienen preservantes antimicrobianos y son de uso único. Los viales no abiertos de Kyprolis son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el empaque cuando son almacenados en el empaque original entre 2°C y 8°C. La solución reconstituida contiene carfilzomib a una concentración de 2 mg/mL. La cantidad de Kyprolis contenida en un vial de un solo uso (60 mg de carfilzomib) puede superar la dosis requerida. Se debe tener precaución al calcular la cantidad administrada para evitar una sobredosis. Leer completamente las instrucciones de preparación antes de su reconstitución. Cuando la solución y el envase lo permitan, deberán inspeccionarse visualmente los medicamentos parenterales para detectar material particulado y alteración de la coloración antes de la administración.

Pasos en la Reconstitución/Preparación:

1. Remover el vial del refrigerador justo antes de usar.
2. Calcular la dosis (mg/m²) y el número de viales de Kyprolis necesarios, utilizando el área de superficie corporal (ASC) basal del paciente. Los pacientes con un ASC superior a 2.2 m² deben recibir una dosis basada en un ASC de 2.2 m². No son necesarios ajustes de la dosis para cambios de peso menores o iguales al 20%.
 
- a. Asépticamente reconstituir cada vial inyectando lentamente 29 mL de agua estéril para inyección, USP, a través del tapón y dirigiendo la solución hacia la pared interior del vial para minimizar la formación de espuma.
3. Girar suavemente y/o invertir lentamente el vial durante cerca de 1 minuto o hasta completar la disolución. No agitar para evitar formación de espuma. Si aparece espuma, dejar reposar la solución en el vial, hasta que desaparezca la espuma

(durante aproximadamente 5 minutos) y la solución se aclare.

4. Inspeccionar visualmente para detectar material particulado o alteración en la coloración antes de la administración. El producto reconstituido debe ser una solución translúcida sin color y no debe administrarse si hay alteración en la coloración o si se observa material particulado
5. Desechar todo el producto sobrante en el vial.
6. Opcionalmente, Kyprolis puede administrarse en una bolsa intravenosa.
7. Cuando se administre en bolsa intravenosa, retirar del vial la dosis calculada [ver Dosis y Administración (2.1)] y diluir en una bolsa intravenosa de 50 mL que contenga Dextrosa para inyección al 5%, USP. El carfilzomib reconstituido para inyección no debe ser diluido en una bolsa de cloruro de sodio al 0.9% para administración intravenosa.

Las estabilidades de las diluciones de Kyprolis reconstituido a varias temperaturas y según el contenedor se muestran en la Tabla 7.

Tabla7: Estabilidad del Kyprolis reconstituido

Condiciones de Almacenamiento de Kyprolis Reconstituido	Estabilidad ^a según Contenedor		
	Vial	Jeringa	Bolsa Intravenosa ^b
Refrigerado (2°C a 8°C)	24 horas	24 horas	24 horas
Temperatura ambiente (15°C a 30°C)	4 horas	4 horas	4 horas

^aEl tiempo total desde la reconstitución hasta la administración no debe exceder 24 horas.

^b Dextrosa para inyección al 5%, USP

Nuevas indicaciones y uso:

Terapia combinada

Kyprolis en combinación con lenalinomida y dexametasona, o con dexametasona sola está indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple en recaída que han recibido una a tres líneas de tratamiento previas.

Monoterapia

Kyprolis está indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos dos terapias previas, incluyendo bortezomib y un inmunomodulador, y

han demostrado progresión de la enfermedad durante el tratamiento o en los 60 días siguientes de completar la terapia previa.

Nuevas contraindicaciones:

Kyprolis está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a Carfilzomib o sus derivados o a cualquier excipiente de la formulación

Advertencias y precauciones

Toxicidades Cardiacas

Luego de la aplicación de Kyprolis se ha presentado inicio o empeoramiento de falla cardíaca preexistente (por ejemplo, falla cardíaca congestiva, edema pulmonar, fracción de eyección disminuida), cardiomiopatía restrictiva, isquemia de miocardio e infarto de miocardio, incluidos casos fatales. En estudios clínicos con Kyprolis, estos eventos ocurrieron generalmente temprano durante el trascurso del tratamiento con Kyprolis (< 5 ciclos). Han ocurrido muertes por paro cardíaco dentro de un periodo de un día luego de la administración de Kyprolis.

Interrumpir Kyprolis en caso de eventos cardíacos adversos Grado 3 o 4 hasta la recuperación y evaluar el reinicio de Kyprolis con una reducción de 1 nivel de la dosis basados en la evaluación de riesgo/beneficio. Dado que se requiere una hidratación adecuada antes de administrar cada dosis en el Ciclo 1, todos los pacientes deben monitorearse para detectar evidencia de sobrecarga de volumen, especialmente en pacientes en riesgo de falla cardíaca. En pacientes con falla cardíaca en la línea base o en riesgo de falla cardíaca, ajustar la ingesta total de líquidos según sea clínicamente adecuado.

El riesgo de falla cardíaca aumenta en pacientes ≥ 75 años de edad. Los pacientes con falla cardíaca Clases III y IV, (según New York Heart Association), con infarto de miocardio reciente, anormalidades de la conducción, angina o arritmias no controladas por medicamentos no fueron elegibles para los estudios clínicos. Esos pacientes pueden estar en mayor riesgo de complicaciones cardíacas y deben someterse a un examen médico completo (en particular optimización de la presión arterial y manejo de líquidos) antes de iniciar el tratamiento con Kyprolis y deben permanecer bajo estrecho seguimiento.

Falla Renal Aguda

Han ocurrido casos de falla renal aguda en pacientes que reciben Kyprolis. Los eventos adversos de insuficiencia renal (insuficiencia renal, falla renal aguda, falla renal) han ocurrido en aproximadamente 10%. Se reportaron casos de falla renal aguda con mayor frecuencia en pacientes con mieloma múltiple avanzado en recaída y refractario que recibieron Kyprolis en monoterapia. El riesgo fue mayor en pacientes con menor depuración de creatinina estimada en la línea base (calculada utilizando la ecuación de Cockcroft y Gault). Monitorear la función renal midiendo de forma regular la creatinina sérica y/o la depuración estimada de creatinina. Reducir o suspender la dosis, según corresponda.

Síndrome de Lisis Tumoral

Se han reportado casos de Síndrome de lisis tumoral (SLT), incluidos desenlaces fatales, en pacientes que recibieron Kyprolis. Los pacientes con mieloma múltiple y una alta carga tumoral deben ser considerados de mayor riesgo de SLT. Asegurarse que los pacientes estén bien hidratados antes de la administración de KYPROLIS en el Ciclo 1, y en los ciclos posteriores, según sea necesario. Considerar la administración de medicamentos para reducir el ácido úrico en pacientes en riesgo de SLT. Monitorear en busca de evidencia de SLT durante el tratamiento y manejar en forma rápida, incluyendo la interrupción de Kyprolis hasta que se resuelva el SLT.

Toxicidad Pulmonar

Han ocurrido casos de Síndrome de Dificultad Respiratorio Agudo (SDRA), falla respiratoria aguda, y enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda como neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial en menos del 1% de los pacientes que recibiendo KYPROLIS. Algunos eventos han sido mortales. En caso de toxicidad pulmonar inducida por el medicamento discontinuar Kyprolis.

Hipertensión pulmonar.

Se ha reportado hipertensión arterial pulmonar (HAP) en aproximadamente 1% de pacientes tratados con Kyprolis y fue Grado 3 o superior en menos del 1% de los pacientes. Evaluar con imágenes cardíacas y/o con otros métodos según esté indicado. Interrumpir Kyprolis en caso de hipertensión pulmonar hasta que se resuelva o retorne a la cifra basal y considerar si se debe reiniciar Kyprolis basado en una evaluación de riesgo/beneficio.

Disnea

La disnea fue reportada en el 28% de los pacientes tratados con Kyprolis, y fue de Grado 3 o superior en 4% de los pacientes. Evaluar la disnea para excluir la existencia de condiciones cardiopulmonares, incluidas falla cardíaca y síndromes pulmonares. Suspender Kyprolis en caso de disnea Grado 3 o 4 hasta la resolución o retorno al nivel basal. Considerar el reinicio de Kyprolis con base en una evaluación de riesgo/beneficio.

Hipertensión

Se han observado casos de hipertensión, incluyendo crisis hipertensiva y emergencia hipertensiva con KYPROLIS. Algunos de estos eventos han sido mortales. Monitorear la presión arterial de forma regular en todos los pacientes. Si no se puede controlar la hipertensión de forma adecuada, interrumpir KYPROLIS y evaluar. Considerar el reinicio de KYPROLIS con base en la evaluación del riesgo/beneficio.

Trombosis Venosa

Se han observado eventos tromboembólicos venosos (incluyendo trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) con Kyprolis. En el Estudio 1 la incidencia de eventos tromboembólicos venosos durante los primeros 12 ciclos fue del 13% en el brazo de terapia combinada con Kyprolis /lenalidomida/dexametasona (KRd), frente al 6% en el brazo de /lenalidomida/dexametasona (Rd). En el Estudio 2, la incidencia de eventos tromboembólicos venosos en los meses 1-6 fue 9% en el brazo de Kyprolis/dexametasona (Kd) versus 2% en el brazo de bortezomib/dexametasona (Vd). La incidencia de eventos tromboembólicos venosos fue de 2% con Kyprolis en monoterapia. Se recomienda trombopprofilaxis y debe basarse en la evaluación de los riesgos subyacentes del paciente, el régimen de tratamiento y el estado clínico.

Reacciones a la Infusión

Han ocurrido reacciones a la infusión incluyendo reacciones potencialmente mortales en pacientes que recibieron Kyprolis. Los síntomas sistémicos incluyen fiebre, escalofríos, artralgia, mialgia, eritema/rubor facial, edema facial, vómitos, debilidad, dificultad respiratoria, hipotensión, síncope, opresión en el pecho o angina. Esas reacciones pueden ocurrir inmediatamente o en las 24 horas luego de la infusión de Kyprolis.

Administrar dexametasona antes de Kyprolis para reducir la incidencia y severidad de las reacciones a la infusión. Informar a los pacientes sobre el riesgo y los síntomas y que deben contactar al médico inmediatamente si ocurren síntomas por la infusión.

Trombocitopenia

Kyprolis causa trombocitopenia con nadir de plaquetas observados en los Día 8 y 15 de cada ciclo de 28-días con recuperación del recuento de las plaquetas a línea de base, por lo general, al inicio del siguiente ciclo [ver Reacciones Adversas (6)]. Se reportó trombocitopenia en aproximadamente 40% de los pacientes en estudios clínicos con Kyprolis. Monitorear recuentos de plaquetas frecuentemente durante el tratamiento con Kyprolis. Reducir o interrumpir la dosis según sea apropiado.

Toxicidad hepática y falla hepática

Se han reportado casos de falla hepática, incluyendo casos fatales (< 1%) durante el tratamiento con Kyprolis. Kyprolis puede ocasionar elevaciones de transaminasas en suero. Monitorear las enzimas hepáticas de forma regular, independientemente de los valores basales. Reducir o interrumpir la administración de la dosis según sea apropiado.

Microangiopatía Trombótica

Han sido reportado casos de microangiopatía trombótica, incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica / síndrome hemolítico urémico (PTT/SHU) en pacientes que recibieron Kyprolis. Algunos de estos eventos han sido fatales. Monitorear por posibles signos y síntomas de PTT/SHU. Si se sospecha el diagnóstico, suspender Kyprolis y evaluar. Si se excluye el diagnóstico de PTT/SHU, puede reiniciar el tratamiento con Kyprolis. Se desconoce la seguridad en pacientes con PTT/SHU al reiniciar la terapia con Kyprolis.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han reportado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes que reciben Kyprolis. SEPR formalmente denominado Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (RPLS), es un trastorno neurológico que se puede presentar con convulsiones, dolor de cabeza, letargia, confusión, ceguera, alteración de la conciencia, y otras alteraciones visuales y neurológicas, además de hipertensión, y el diagnóstico es confirmado por medio de imágenes neuroradiológicas (Resonancia Magnética). Suspender Kyprolis si se sospecha de SEPR y evaluar. Se desconoce la seguridad en pacientes con SEPR al reiniciar la terapia con Kyprolis.

Toxicidad Embrio-Fetal

Basado en su mecanismo de acción y los hallazgos en animales KYPROLIS puede ocasionar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. No hay estudios adecuados y bien controlados en embarazadas usando Kyprolis. Carfilzomib causó toxicidad embrio-fetal en conejas gestantes a dosis que fueron inferiores a las recomendadas en pacientes.

Las mujeres en edad gestacional deben ser advertidas para evitar el embarazo mientras están siendo tratadas con Kyprolis. Si este medicamento se usa durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras recibe este medicamento, la paciente debe ser advertida del potencial riesgo fetal.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe justificar el motivo por el cual para la terapia combinada propone un opción de uso con solo dexametaxona sin incluir lenalidomida, teniendo en cuenta que el estudio presentado solo sustenta la asociación triple (lenalidomida+carfilzomib+dexametasona).

3.3.9. KYPROLIS®

Expediente : 20087826
 Radicado : 2015171450
 Fecha : 17/12/2015
 Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S.

Composición: Cada vial con polvo liofilizado contiene 60mg de Carfilzomib.

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado

Indicaciones: Kyprolis® está indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos dos terapias previas, incluyendo bortezomib y un inmunomodulador, y han demostrado progresión de la enfermedad durante el tratamiento o en los 60 días siguientes de completar la terapia previa.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad.

Advertencias y precauciones:

Paro cardíaco, falla cardiaca congestiva, isquemia de miocardio:

Ha ocurrido muerte debido a paro cardiaco en el mismo día de la administración de kyprolis. El inicio o empeoramiento de falla cardiaca congestiva persistente con baja de la función ventricular izquierda o isquemia de miocardio se han presentado luego de la aplicación kyprolis. Los eventos de falla cardiaca (e.g., falla cardiaca congestiva, edema pulmonar, baja de la fracción de eyección) se informaron en 7% de los pacientes. Monitorear por complicaciones cardiacas y manejar adecuadamente. Posponer kyprolis en caso de eventos cardiacos grado 3 o 4 hasta la recuperación y evaluar reinicio de kyprolis basados en la evaluación de riesgo/beneficio. Los pacientes con falla cardiaca (según new york heart association) clases III y IV, infarto de miocardio en los 6 meses previos y anomalías de conducción no controladas por medicamentos no eran elegibles en los estudios clínicos. Esos pacientes pueden estar a mayor riesgo de complicaciones cardiacas.

Hipertensión pulmonar:

Se ha informado hipertensión arterial pulmonar (PAH) en 2% de pacientes tratados con kyprolis y fue grado 3 o superior en menos del 1% de los pacientes. Evaluar con imágenes cardiacas y/o con otros métodos según esté indicado. Posponer kyprolis en hipertensión pulmonar hasta que se resuelva o retorne a cifra basal y considere si se debe reiniciar kyprolis basados en la evaluación de riesgo/beneficio.

Complicaciones pulmonares:

La disnea fue reportada en el 35% de los pacientes participantes en los estudios clínicos. La disnea grado 3 ocurrió en 5%; no se informaron eventos de grado 4, y se reportó una muerte (grado 5). Monitorear y manejar de inmediato la disnea, interrumpir kyprolis hasta la resolución de síntomas o retorno al nivel basal.

Reacciones a la infusión:

Las reacciones a la infusión se caracterizaron por un espectro de síntomas sistémicos incluyendo fiebre, calofríos, artralgia, mialgia, eritema/rubor facial, edema facial, vómitos, debilidad, dificultad respiratoria, hipotensión, síncope, "pecho apretado" o angina. Esas reacciones pueden ocurrir inmediatamente o en las 24 horas post infusión de kyprolis. Administrar dexametasona previa a kyprolis para reducir la incidencia y severidad de las reacciones. Informar a los pacientes del riesgo y de los síntomas y que deben ir al médico si ocurren síntomas por la infusión.

Síndrome de lisis tumoral:

El síndrome de lisis tumoral (TLS) ocurrió luego de la administración de kyprolis en < 1% de los pacientes. Los pacientes con mieloma múltiple y una alta carga tumoral deben ser considerados de mayor riesgo de TLS. Antes de recibir kyprolis, asegurarse que los pacientes estén bien hidratados. Monitorear por evidencia de TLS durante el tratamiento y manejar en forma rápida. Interrumpir el uso de kyprolis hasta que se resuelva el TLS.

Trombocitopenia:

Kyprolis causa trombocitopenia con nadir de plaquetas cerca al día 8 de cada ciclo de 28-días y la recuperación a los valores iniciales para el inicio del próximo ciclo de 28-días. En pacientes con mieloma múltiple, 36% de los pacientes presentaron trombocitopenia, incluyendo grado 4 en 10%. La trombocitopenia luego de la administración de kyprolis llevó a reducción de dosis en el 1% de los pacientes y discontinuación del tratamiento con kyprolis en <1% de los pacientes. Monitorear recuentos de plaquetas frecuentemente durante el tratamiento con kyprolis. Reduzca o interrumpa las dosis según se indique clínicamente.

Toxicidad hepática y falla hepática:

Se han informado casos de falla hepática, incluyendo casos fatales (< 1%). Kyprolis puede ocasionar elevaciones de transaminasas en suero y de las bilirrubinas. Evitar kyprolis en pacientes que presenten grado 3 o superior de elevación de transaminasas, bilirrubina, o de otras anomalías de hígado hasta que se resuelvan o regresen a los valores iniciales. Luego de la resolución evaluar si la reiniciación de kyprolis es apropiada. Monitorear las enzimas hepáticas frecuentemente.

Toxicidad embrión fetal:

Kyprolis puede ocasionar daño fetal cuando se administra a la mujer gestante basados en su mecanismo de acción y los hallazgos en animales. No hay estudios adecuados y bien controlados en embarazadas usando kyprolis. Carfilzomib causó toxicidad embrión-fetal en conejas gestantes a dosis que son inferiores a las recomendadas en pacientes.

Las mujeres en edad gestacional deben ser advertidas para evitar iniciar embarazo mientras están siendo tratadas con kyprolis. Si este medicamento se usa en gestante, o si la paciente inicia gestación mientras recibe este medicamento, la paciente debe ser advertida del potencial riesgo fetal.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones.
- Inserto versión 3 de diciembre de 2015
- Información para prescribir versión 3 de diciembre de 2015

Nueva dosificación:

Dosis y administración

Hidratación y Control de Líquidos y Electrolitos

Se requiere una hidratación adecuada antes de administrar las dosis en el Ciclo 1, especialmente en pacientes con un alto riesgo de síndrome de lisis tumoral o toxicidad renal. La hidratación recomendada incluye líquidos orales (30 mL/kg durante al menos 48 horas antes del Día 1 del Ciclo 1) y líquidos intravenosos (250 mL a 500 mL de líquidos intravenosos apropiados antes de cada dosis en el Ciclo 1). En caso de ser necesario, administrar una dosis adicional de 250 mL a 500 mL de líquidos intravenosos luego de la administración de Kyprolis. Continuar la hidratación oral y/o intravenosa a necesidad, en ciclos posteriores. Monitorear a los pacientes para detectar signos de sobrecarga de volumen y ajustar la hidratación a las necesidades de cada paciente, especialmente en pacientes con insuficiencia cardíaca o con riesgo de padecerla.

Durante el tratamiento con Kyprolis, controlar los niveles de potasio en suero de forma regular.

Pre medicaciones

En monoterapia, pre medicar con 4 mg de dexametasona (o con la dosis recomendada de dexametasona en el caso de terapia combinada de forma oral o intravenosa al menos 30 minutos, pero no más de 4 horas, previo a todas las dosis de Kyprolis durante el Ciclo 1 para reducir la incidencia y severidad de las reacciones por la infusión. Reinicie la pre medicación con dexametasona si esos síntomas ocurren durante ciclos posteriores.

Administración

Administrar como infusión durante 10 minutos. No se debe administrar en forma de bolo. Lavar la línea de administración intravenosa con solución salina normal o con dextrosa para inyección al 5% USP, inmediatamente antes y después de la administración de Kyprolis. No mezclar Kyprolis ni administrarlo como infusión simultáneamente con otros medicamentos.

Cálculo de la Dosis

Calcular la dosis de Kyprolis a partir del área de superficie corporal del paciente en la línea base. Los pacientes con un área de superficie corporal superior a 2.2 m² deben recibir una dosis basada en un área de superficie corporal de 2.2 m².

Tromboprofilaxis

Se recomienda realizar tromboprofilaxis en el caso de pacientes tratados con Kyprolis en combinación con lenalidomida y dexametasona. El régimen de tromboprofilaxis debe establecerse con base en una evaluación de los riesgos subyacentes del paciente.

Profilaxis para la Infección

Considerar la profilaxis antiviral en pacientes bajo tratamiento con Kyprolis para reducir el riesgo de reactivación del herpes zoster.

Dosis Recomendada

Kyprolis en combinación con lenalidomida, y dexametasona

Para el régimen de terapia combinada, administrar Kyprolis por vía intravenosa como infusión durante 10 minutos, dos días consecutivos, cada semana durante 3 semanas, seguido de un periodo de descanso de 12 días, como se muestra en la Tabla 1. Cada periodo de 28 días se considera un ciclo de tratamiento. La dosis inicial recomendada de Kyprolis es de 20 mg/m² los Días 1 y 2 del Ciclo 1. Si se tolera, aumentar a una dosis objetivo a 27 mg/m² el Día 8 del Ciclo 1. A partir del Ciclo 13, omitir las dosis de Kyprolis los Días 8 y 9. Interrumpir Kyprolis después del Ciclo 18. Los Días 1-21 se administran 25 mg de lenalidomida por vía oral, y los Días 1, 8, 15, y 22 de los ciclos de 28 días se administran 40 mg de dexametasona por vía oral o intravenosa.

Tabla 1: KYPROLIS en combinación con lenalidomida y dexametasona

Ciclo 1										
Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23-28

Kyprolis (mg/m ²):	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexametasona	40 mg	-	-	40 mg	-	-	40 mg	-	-	40 mg	-
Lenalidomida	25 mg diarios									-	-
	Ciclo 2 al 12										
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23-28
Kyprolis (mg/m ²):	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexametasona	40 mg	-	-	40 mg	-	-	40 mg	-	-	40 mg	-
Lenalidomida	25 mg diarios									-	-
	Ciclo 13 en adelante ^a										
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23-28
Kyprolis (mg/m ²):	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-
Dexametasona	40 mg	-	-	40 mg	-	-	40 mg	-	-	40 mg	-
Lenalidomida	25 mg diarios										

^a Kyprolis se administra hasta el Ciclo 18 y, posteriormente, se continúan lenalidomida y dexametasona

Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. Consultar la Información para Prescribir de lenalidomida y dexametasona sobre la administración concomitante de otros medicamentos que puedan ser necesarios, como la profilaxis con anticoagulantes o con antiácidos.

Kyprolis en monoterapia

En monoterapia, administrar Kyprolis por vía intravenosa (IV) como infusión durante 10 minutos, durante dos días consecutivos, cada semana durante tres semanas, seguido de un periodo de descanso de 12 días, como se muestra en la Tabla 2 (Días 17 al 28). Cada periodo de 28 días se considera un ciclo de tratamiento. La dosis inicial de Kyprolis recomendada es de 20 mg/m² los Días 1 y 2 en el Ciclo 1. Si se tolera, aumentar a una dosis objetivo de 27 mg/m² el Día 8 del Ciclo 1. A partir del Ciclo 13, omitir las dosis de Kyprolis los Días 8 y 9. Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable.

Tabla 2: Kyprolis en Monoterapia

	Ciclo 1										
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Días 22-28	
Kyprolis (mg/m ²):	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	

	Ciclo 2 al 12									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Días 22-28
Kyprolis (mg/m ²):	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-
	Ciclo 13 en adelante									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Días 22-28
Kyprolis (mg/m ²):	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-

Modificaciones de dosis basadas en Toxicidad

Modificar la dosis con base en la toxicidad. Las acciones recomendadas y modificaciones de dosis se presentan en la Tabla3. Para las recomendaciones de dosis de lenalidomida y dexametasona consultar la Información para Prescribir respectiva.

Tabla3: Modificaciones de Dosis por Toxicidad^a durante el Tratamiento con Kyprolis

Toxicidad	Acción recomendada
<ul style="list-style-type: none"> Recuento absoluto de neutrófilos < 0.5 x 10⁹/L 	<ul style="list-style-type: none"> Interrumpir la dosis <ul style="list-style-type: none"> Cuando se recupere a $\geq 0.5 \times 10^9/L$, continuar al mismo nivel de dosis Para posteriores disminuciones a < 0.5 x10⁹/L, seguir las mismas recomendaciones señaladas anteriormente y considerar la reducción de 1 nivel de la dosis al reiniciar KYPROLIS^a
<ul style="list-style-type: none"> Plaquetas <10 x10⁹/L o evidencia de hemorragia con trombocitopenia [ver <i>Advertencias y Precauciones</i>] 	<ul style="list-style-type: none"> Interrumpir la dosis <ul style="list-style-type: none"> Cuando se recupere a $\geq 10 \times 10^9/L$ y/o se controle la hemorragia, continuar al mismo nivel de dosis Para posteriores disminuciones a < 10 x 10⁹ /L, seguir las mismas
Toxicidad renal	Acción recomendada

<ul style="list-style-type: none"> • Creatinina sérica $\geq 2 \times$ línea de base, o • Depuración de creatinina < 15 mL/min, o disminución de la depuración de creatinina a $\leq 50\%$ de la línea base, o si se requiere diálisis 	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir la dosis y continuar monitoreando la función renal (creatinina sérica o depuración de creatinina) <ul style="list-style-type: none"> • Si se atribuye a KYPROLIS, reiniciar cuando la función renal se recupere hasta el 25% de la línea base; iniciar con una reducción de 1 nivel de la dosis^a • Si no se atribuye a
<p>[ver Advertencias y Otras toxicidades no hematológicas]</p>	<p>Acción recomendada</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Todas las demás toxicidades severas o 	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir la dosis hasta que se recupere o retorne al valor basal • Considerar reiniciar el

^a Una reducción de 1 nivel de la dosis corresponde a un cambio de la dosis de 27 mg/m² a 20 mg/m² o de 20 mg/m² a 15 mg/m²

^b Grado 3 y 4 según CTCAE

Reconstitución y Preparación para administración intravenosa

Los viales de Kyprolis no contienen preservantes antimicrobianos y son de uso único.

Los viales no abiertos de Kyprolis son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el empaque cuando son almacenados en el empaque original entre 2°C y 8°C. La solución reconstituida contiene carfilzomib a una concentración de 2mg/mL. La cantidad de Kyprolis contenida en un vial de un solo uso (60 mg de carfilzomib) puede superar la dosis requerida. Se debe tener precaución al calcular la cantidad administrada para evitar una sobredosis. Leer completamente las instrucciones de preparación antes de su reconstitución. Cuando la solución y el envase lo permitan, deberán inspeccionarse visualmente los medicamentos parenterales para detectar material particulado y alteración de la coloración antes de la administración.

Pasos en la Reconstitución/Preparación:

8. Remover el vial del refrigerador justo antes de usar.
9. Calcular la dosis (mg/m²) y el número de viales de Kyprolis necesarios, utilizando el área de superficie corporal (ASC) basal del paciente. Los pacientes con un ASC superior a 2.2 m² deben recibir una dosis basada en un ASC de 2.2 m². No



- son necesarios ajustes de la dosis para cambios de peso menores o iguales al 20%.
- b. Asépticamente reconstituir cada vial inyectando lentamente 29 mL de agua estéril para inyección, USP, a través del tapón y dirigiendo la solución hacia la pared interior del vial para minimizar la formación de espuma.
10. Girar suavemente y/o invertir lentamente el vial durante cerca de 1 minuto o hasta completar la disolución. No agitar para evitar formación de espuma. Si aparece espuma, dejar reposar la solución en el vial, hasta que desaparezca la espuma (durante aproximadamente 5 minutos) y la solución se aclare.
 11. Inspeccionar visualmente para detectar material particulado o alteración en la coloración antes de la administración. El producto reconstituido debe ser una solución translúcida sin color y no debe administrarse si hay alteración en la coloración o si se observa material particulado
 12. Desechar todo el producto sobrante en el vial.
 13. Opcionalmente, Kyprolis puede administrarse en una bolsa intravenosa.
 14. Cuando se administre en bolsa intravenosa, retirar del vial la dosis calculada y diluir en una bolsa intravenosa de 50 mL que contenga Dextrosa para inyección al 5%, USP. El carfilzomib reconstituido para inyección no debe ser diluido en una bolsa de cloruro de sodio al 0.9% para administración intravenosa.

Las estabilidades de las diluciones de Kyprolis reconstituido a varias temperaturas y según el contenedor se muestran en la Tabla 4.

Tabla4: Estabilidad del KYPROLIS reconstituido

Condiciones de Almacenamiento de KYPROLIS Reconstituido	Estabilidad ^a según Contenedor		
	Vial	Jerin ga	Bolsa Intravenos a ^b
Refrigerado (2°C a 8°C)	24 horas	24 horas	24 horas
Temperatura ambiente (15°C a 30°C)	4 horas	4 horas	4 horas

^aEl tiempo total desde la reconstitución hasta la administración no debe exceder 24 horas.

^b Dextrosa para inyección al 5%, USP.

Nuevas indicaciones:

Indicaciones y uso

Terapia combinada

Kyprolis en combinación con lenalinomida y dexametasona está indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple en recaída que han recibido una a tres líneas de tratamiento previas

Monoterapia

Kyprolis está indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos dos terapias previas, incluyendo bortezomib y un inmunomodulador, y han demostrado progresión de la enfermedad durante el tratamiento o en los 60 días siguientes de completar la terapia previa.

Contraindicaciones:

Kyprolis está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a Carfilzomib o sus derivados o a cualquier excipiente de la formulación

Advertencias y precauciones

Toxicidades Cardiacas

Luego de la aplicación de Kyprolis se ha presentado inicio o empeoramiento de falla cardiaca preexistente (por ejemplo, falla cardiaca congestiva, edema pulmonar, fracción de eyección disminuida), cardiomiopatía restrictiva, isquemia de miocardio e infarto de miocardio, incluidos casos fatales. En estudios clínicos con Kyprolis, estos eventos ocurrieron generalmente temprano durante el trascurso del tratamiento con Kyprolis (< 5 ciclos). Han ocurrido muertes por paro cardiaco dentro de un periodo de un día luego de la administración de Kyprolis.

Interrumpir Kyprolis en caso de eventos cardiacos adversos Grado 3 o 4 hasta la recuperación y evaluar el reinicio de Kyprolis con una reducción de 1 nivel de la dosis basados en la evaluación de riesgo/beneficio. Dado que se requiere una hidratación adecuada antes de administrar cada dosis en el Ciclo 1, todos los pacientes deben monitorearse para detectar evidencia de sobrecarga de volumen, especialmente en pacientes en riesgo de falla cardiaca. En pacientes con falla cardiaca en la línea base o en riesgo de falla cardiaca, ajustar la ingesta total de líquidos según sea clínicamente adecuado

El riesgo de falla cardíaca aumenta en pacientes ≥ 75 años de edad. Los pacientes con falla cardíaca Clases III y IV, (según New York Heart Association), con infarto de miocardio reciente, anormalidades de la conducción, angina o arritmias no controladas por medicamentos no fueron elegibles para los estudios clínicos. Esos pacientes pueden estar en mayor riesgo de complicaciones cardíacas y deben someterse a un examen médico completo (en particular optimización de la presión arterial y manejo de líquidos) antes de iniciar el tratamiento con Kyprolis y deben permanecer bajo estrecho seguimiento.

Falla Renal Aguda

Han ocurrido casos de falla renal aguda en pacientes que reciben Kyprolis. Los eventos adversos de insuficiencia renal (insuficiencia renal, falla renal aguda, falla renal) han ocurrido con una incidencia de 8%, aproximadamente en los estudios controlados aleatorizados. Se reportaron casos de falla renal aguda con mayor frecuencia en pacientes con mieloma múltiple avanzado en recaída y refractario que recibieron Kyprolis en monoterapia. El riesgo fue mayor en pacientes con menor depuración de creatinina estimada en la línea base (calculada utilizando la ecuación de Cockcroft y Gault). Monitorear la función renal midiendo de forma regular la creatinina sérica y/o la depuración estimada de creatinina. Reducir o suspender la dosis, según corresponda.

Síndrome de Lisis Tumoral

Se han reportado casos de Síndrome de lisis tumoral (SLT), incluidos desenlaces fatales, en pacientes que recibieron Kyprolis. Los pacientes con mieloma múltiple y una alta carga tumoral deben ser considerados de mayor riesgo de SLT. Asegurarse que los pacientes estén bien hidratados antes de la administración de Kyprolis en el Ciclo 1, y en los ciclos posteriores, según sea necesario. Considerar la administración de medicamentos para reducir el ácido úrico en pacientes en riesgo de SLT. Monitorear en busca de evidencia de SLT durante el tratamiento y manejar en forma rápida, incluyendo la interrupción de Kyprolis hasta que se resuelva el SLT.

Toxicidad Pulmonar

Han ocurrido casos de Síndrome de Dificultad Respiratorio Agudo (SDRA), falla respiratoria aguda, y enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda como neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial en menos del 1% de los pacientes que recibiendo Kyprolis. Algunos eventos han sido mortales. En caso de toxicidad pulmonar inducida por el medicamento discontinuar Kyprolis.

Hipertensión pulmonar.

Se ha reportado hipertensión arterial pulmonar (HAP) en aproximadamente 1% de pacientes tratados con Kyprolis y fue Grado 3 o superior en menos del 1% de los pacientes. Evaluar con imágenes cardíacas y/o con otros métodos según esté indicado. Interrumpir Kyprolis en caso de hipertensión pulmonar hasta que se resuelva o retorne a la cifra basal y considerar si se debe reiniciar Kyprolis basado en una evaluación de riesgo/beneficio.

Disnea

La disnea fue reportada en el 28% de los pacientes tratados con Kyprolis, y fue de Grado 3 o superior en 4% de los pacientes. Evaluar la disnea para excluir la existencia de condiciones cardiopulmonares, incluidas falla cardíaca y síndromes pulmonares. Suspender Kyprolis en caso de disnea Grado 3 o 4 hasta la resolución o retorno al nivel basal. Considerar el reinicio de Kyprolis con base en una evaluación de riesgo/beneficio.

Hipertensión

Se han observado casos de hipertensión, incluyendo crisis hipertensiva y emergencia hipertensiva con Kyprolis. Algunos de estos eventos han sido mortales. Monitorear la presión arterial de forma regular en todos los pacientes. Si no se puede controlar la hipertensión de forma adecuada, interrumpir Kyprolis y evaluar. Considerar el reinicio de Kyprolis con base en la evaluación del riesgo/beneficio.

Trombosis Venosa

Se han observado eventos tromboembólicos venosos (incluyendo trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) con Kyprolis. En un estudio de terapia combinada, la incidencia de eventos tromboembólicos venosos durante los primeros 12 ciclos fue del 13% en el brazo de terapia combinada con Kyprolis, frente al 6% en el brazo de control. La incidencia de eventos tromboembólicos venosos fue de 2% con Kyprolis en monoterapia. Se recomienda trombopprofilaxis y debe basarse en la evaluación de los riesgos subyacentes del paciente, el régimen de tratamiento y el estado clínico.

Reacciones a la Infusión

Han ocurrido reacciones a la infusión incluyendo reacciones potencialmente mortales en pacientes que recibieron Kyprolis. Los síntomas sistémicos incluyen fiebre, escalofríos, artralgia, mialgia, eritema/rubor facial, edema facial, vómitos, debilidad,

dificultad respiratoria, hipotensión, síncope, opresión en el pecho o angina. Esas reacciones pueden ocurrir inmediatamente o en las 24 horas luego de la infusión de Kyprolis.

Administrar dexametasona antes de Kyprolis para reducir la incidencia y severidad de las reacciones a la infusión. Informar a los pacientes sobre el riesgo y los síntomas y que deben contactar al médico inmediatamente si ocurren síntomas por la infusión.

Trombocitopenia

Kyprolis causa trombocitopenia con nadir de plaquetas observados los Día 8 y 15 de cada ciclo de 28-días con recuperación del recuento de las plaquetas a línea de base, por lo general, al inicio del siguiente ciclo. Se reportó trombocitopenia en aproximadamente 40% de los pacientes en estudios clínicos con Kyprolis. Monitorear recuentos de plaquetas frecuentemente durante el tratamiento con Kyprolis. Reducir o interrumpir la dosis según sea apropiado.

Toxicidad hepática y falla hepática

Se han reportado casos de falla hepática, incluyendo casos fatales (< 1%) durante el tratamiento con Kyprolis. Kyprolis puede ocasionar elevaciones de transaminasas en suero. Monitorear las enzimas hepáticas de forma regular, independientemente de los valores basales. Reducir o interrumpir la administración de la dosis según sea apropiado.

Púrpura Trombocitopénica Trombótica /Síndrome Hemolítico Urémico

Han sido reportados casos de Púrpura trombocitopénica trombótica / síndrome hemolítico urémico (PTT/SHU) incluyendo desenlace fatal en pacientes que recibieron Kyprolis. Monitorear por posibles signos y síntomas de PTT/SHU. Si se sospecha el diagnóstico, suspender Kyprolis y evaluar. Si se excluye el diagnóstico de PTT/SHU, puede reiniciar el tratamiento con Kyprolis. Se desconoce la seguridad en pacientes con PTT/SHU al reiniciar la terapia con Kyprolis.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

Se han reportado casos de SEPR en pacientes que reciben Kyprolis. El síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES, por sus siglas en Inglés) formalmente denominado Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (RPLS), es un trastorno neurológico que se puede presentar con convulsiones, dolor de cabeza, letargia, confusión, ceguera, alteración de la conciencia, y otras alteraciones visuales y

neurológicas, además de hipertensión, y el diagnóstico es confirmado por medio de imágenes neuroradiológicas (Resonancia Magnética). Suspender Kyprolis si se sospecha de SEPR y evaluar. Se desconoce la seguridad en pacientes con SEPR al reiniciar la terapia con Kyprolis.

Toxicidad Embrio-Fetal

Basado en su mecanismo de acción y los hallazgos en animales Kyprolis puede ocasionar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. No hay estudios adecuados y bien controlados en embarazadas usando Kyprolis. Carfilzomib causó toxicidad embrio-fetal en conejas gestantes a dosis que fueron inferiores a las recomendadas en pacientes.

Las mujeres en edad gestacional deben ser advertidas para evitar el embarazo mientras están siendo tratadas con Kyprolis. Si este medicamento se usa durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras recibe este medicamento, la paciente debe ser advertida del potencial riesgo fetal.

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:

- **Inserto versión 3 de diciembre de 2015**
- **Información para prescribir versión 3 de diciembre de 2015**
- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias**

Las cuales en adelante figurarán:

Dosificación:

Dosis y administración

Hidratación y Control de Líquidos y Electrolitos

Se requiere una hidratación adecuada antes de administrar las dosis en el Ciclo 1, especialmente en pacientes con un alto riesgo de síndrome de lisis tumoral o toxicidad renal. La hidratación recomendada incluye líquidos orales (30 mL/kg durante al menos 48 horas antes del Día 1 del Ciclo 1) y líquidos intravenosos

(250 mL a 500 mL de líquidos intravenosos apropiados antes de cada dosis en el Ciclo 1). En caso de ser necesario, administrar una dosis adicional de 250 mL a 500 mL de líquidos intravenosos luego de la administración de Kyprolis. Continuar la hidratación oral y/o intravenosa a necesidad, en ciclos posteriores. Monitorear a los pacientes para detectar signos de sobrecarga de volumen y ajustar la hidratación a las necesidades de cada paciente, especialmente en pacientes con insuficiencia cardíaca o con riesgo de padecerla.

Durante el tratamiento con Kyprolis, controlar los niveles de potasio en suero de forma regular.

Pre medicaciones

En monoterapia, pre medicar con 4 mg de dexametasona (o con la dosis recomendada de dexametasona en el caso de terapia combinada [ver Dosis y Administración (2.1)] de forma oral o intravenosa al menos 30 minutos, pero no más de 4 horas, previo a todas las dosis de Kyprolis durante el Ciclo 1 para reducir la incidencia y severidad de las reacciones por la infusión. Reinicie la pre medicación con dexametasona si esos síntomas ocurren durante ciclos posteriores.

Administración

Administrar como infusión durante 10 minutos. No se debe administrar en forma de bolo. Lavar la línea de administración intravenosa con solución salina normal o con dextrosa para inyección al 5% USP, inmediatamente antes y después de la administración de Kyprolis. No mezclar Kyprolis ni administrarlo como infusión simultáneamente con otros medicamentos.

Cálculo de la Dosis

Calcular la dosis de Kyprolis a partir del área de superficie corporal del paciente en la línea base. Los pacientes con un área de superficie corporal superior a 2.2 m² deben recibir una dosis basada en un área de superficie corporal de 2.2 m².

Tromboprofilaxis

Se recomienda realizar tromboprofilaxis en el caso de pacientes tratados con Kyprolis en combinación con lenalidomida y dexametasona. El régimen de tromboprofilaxis debe establecerse con base en una evaluación de los riesgos subyacentes del paciente.

Profilaxis para la Infección

Considerar la profilaxis antiviral en pacientes bajo tratamiento con Kyprolis para reducir el riesgo de reactivación del herpes zoster.

Dosis Recomendada

Kyprolis en combinación con lenalidomida, y dexametasona

Para el régimen de terapia combinada, administrar Kyprolis por vía intravenosa como infusión durante 10 minutos, dos días consecutivos, cada semana durante 3 semanas, seguido de un periodo de descanso de 12 días, como se muestra en la Tabla 1. Cada periodo de 28 días se considera un ciclo de tratamiento. La dosis inicial recomendada de Kyprolis es de 20 mg/m² los Días 1 y 2 del Ciclo 1. Si se tolera, aumentar a una dosis objetivo a 27 mg/m² el Día 8 del Ciclo 1. A partir del Ciclo 13, omitir las dosis de Kyprolis los Días 8 y 9. Interrumpir Kyprolis después del Ciclo 18. Los Días 1-21 se administran 25 mg de lenalidomida por vía oral, y los Días 1, 8, 15, y 22 de los ciclos de 28 días se administran 40 mg de dexametasona por vía oral o intravenosa.

Tabla 1: KYPROLIS en combinación con lenalidomida y dexametasona

	Ciclo 1										
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23-28
Kyprolis (mg/m ²):	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexametasona	40 mg	-	-	40 mg	-	-	40 mg	-	-	40 mg	-
Lenalidomida	25 mg diarios									-	-
	Ciclo 2 al 12										
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23-28
Kyprolis (mg/m ²):	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexametasona	40 mg	-	-	40 mg	-	-	40 mg	-	-	40 mg	-
Lenalidomida	25 mg diarios									-	-
	Ciclo 13 en adelante ^a										
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23-28
Kyprolis (mg/m ²):	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-
Dexametasona	40 mg	-	-	40 mg	-	-	40 mg	-	-	40 mg	-

Lenalidomida	25 mg diarios		
---------------------	----------------------	--	--

^a Kyprolis se administra hasta el Ciclo 18 y, posteriormente, se continúan lenalidomida y dexametasona

Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. Consultar la Información para Prescribir de lenalidomida y dexametasona sobre la administración concomitante de otros medicamentos que puedan ser necesarios, como la profilaxis con anticoagulantes o con antiácidos.

Kyprolis en monoterapia

En monoterapia, administrar Kyprolis por vía intravenosa (IV) como infusión durante 10 minutos, durante dos días consecutivos, cada semana durante tres semanas, seguido de un periodo de descanso de 12 días, como se muestra en la Tabla 2 (Días 17 al 28). Cada periodo de 28 días se considera un ciclo de tratamiento. La dosis inicial de Kyprolis recomendada es de 20 mg/m² los Días 1 y 2 en el Ciclo 1. Si se tolera, aumentar a una dosis objetivo de 27 mg/m² el Día 8 del Ciclo 1. A partir del Ciclo 13, omitir las dosis de K los Días 8 y 9. Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable.

Tabla 2: Kyprolis en Monoterapia

	Ciclo 1									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Días 22-28
Kyprolis (mg/m²):	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-
	Ciclo 2 al 12									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Días 22-28
Kyprolis (mg/m²):	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-
	Ciclo 13 en adelante									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Días 22-28
Kyprolis (mg/m²):	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-

Modificaciones de dosis basadas en Toxicidad

Modificar la dosis con base en la toxicidad. Las acciones recomendadas y

modificaciones de dosis se presentan en la Tabla3. Para las recomendaciones de dosis de lenalidomida y dexametasona consultar la Información para Prescribir respectiva.

Tabla3: Modificaciones de Dosis por Toxicidad^a durante el Tratamiento con Kyprolis

Toxicidad	Acción recomendada
<ul style="list-style-type: none"> Recuento absoluto de neutrófilos $< 0.5 \times 10^9/L$ 	<ul style="list-style-type: none"> Interrumpir la dosis <ul style="list-style-type: none"> Cuando se recupere a $\geq 0.5 \times 10^9/L$, continuar al mismo nivel de dosis Para posteriores disminuciones a $< 0.5 \times 10^9/L$, seguir las mismas recomendaciones señaladas anteriormente y considerar la reducción de 1 nivel de la dosis al reiniciar KYPROLIS^a
<ul style="list-style-type: none"> Plaquetas $< 10 \times 10^9/L$ o evidencia de hemorragia con trombocitopenia <p>[ver Advertencias y Precauciones]</p>	<ul style="list-style-type: none"> Interrumpir la dosis <ul style="list-style-type: none"> Cuando se recupere a $\geq 10 \times 10^9/L$ y/o se controle la hemorragia, continuar al mismo nivel de dosis Para posteriores disminuciones a $< 10 \times 10^9/L$
Toxicidad renal	Acción recomendada
<ul style="list-style-type: none"> Creatinina sérica $\geq 2 \times$ línea de base, o Depuración de creatinina < 15 mL/min, o disminución de la depuración de creatinina a $\leq 50\%$ de la línea base, o si se requiere 	<ul style="list-style-type: none"> Interrumpir la dosis y continuar monitoreando la función renal (creatinina sérica o depuración de creatinina) <ul style="list-style-type: none"> Si se atribuye a KYPROLIS, reiniciar cuando la función renal se recupere hasta el 25% de la línea base; iniciar con una reducción de 1 nivel de la dosis^a Si no se atribuye a
Otras toxicidades no hematológicas	Acción recomendada

<ul style="list-style-type: none"> • Todas las demás toxicidades severas o 	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir la dosis hasta que se recupere o retorne al valor basal • Considerar reiniciar el
---	--

^a Una reducción de 1 nivel de la dosis corresponde a un cambio de la dosis de 27 mg/m² a 20 mg/m² o de 20 mg/m² a 15 mg/m²

^b Grado 3 y 4 según CTCAE

Reconstitución y Preparación para administración intravenosa

Los viales de Kyprolis no contienen preservantes antimicrobianos y son de uso único.

Los viales no abiertos de Kyprolis son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el empaque cuando son almacenados en el empaque original entre 2°C y 8°C. La solución reconstituida contiene carfilzomib a una concentración de 2mg/mL. La cantidad de Kyprolis contenida en un vial de un solo uso (60 mg de carfilzomib) puede superar la dosis requerida. Se debe tener precaución al calcular la cantidad administrada para evitar una sobredosis. Leer completamente las instrucciones de preparación antes de su reconstitución. Cuando la solución y el envase lo permitan, deberán inspeccionarse visualmente los medicamentos parenterales para detectar material particulado y alteración de la coloración antes de la administración.

Pasos en la Reconstitución/Preparación:

Remover el vial del refrigerador justo antes de usar.

Calcular la dosis (mg/m²) y el número de viales de Kyprolis necesarios, utilizando el área de superficie corporal (ASC) basal del paciente. Los pacientes con un ASC superior a 2.2 m² deben recibir una dosis basada en un ASC de 2.2 m². No son necesarios ajustes de la dosis para cambios de peso menores o iguales al 20%.



Asépticamente reconstituir cada vial inyectando lentamente 29 mL de agua estéril para inyección, USP, a través del tapón y dirigiendo la solución hacia la pared interior del vial para minimizar la formación de espuma.

Girar suavemente y/o invertir lentamente el vial durante cerca de 1 minuto o hasta completar la disolución. No agitar para evitar formación de espuma. Si aparece espuma, dejar reposar la solución en el vial, hasta que desaparezca la espuma (durante aproximadamente 5 minutos) y la solución se aclare.

Inspeccionar visualmente para detectar material particulado o alteración en la coloración antes de la administración. El producto reconstituido debe ser una solución translúcida sin color y no debe administrarse si hay alteración en la coloración o si se observa material particulado

Desechar todo el producto sobrante en el vial.

Opcionalmente, Kyprolis puede administrarse en una bolsa intravenosa.

Cuando se administre en bolsa intravenosa, retirar del vial la dosis calculada y diluir en una bolsa intravenosa de 50 mL que contenga Dextrosa para inyección al 5%, USP. El carfilzomib reconstituido para inyección no debe ser diluido en una bolsa de cloruro de sodio al 0.9% para administración intravenosa.

Indicaciones:

Terapia combinada

Kyprolis en combinación con lenalinomida y dexametasona está indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple en recaída que han recibido una a tres líneas de tratamiento previas

Monoterapia

Kyprolis está indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos dos terapias previas, incluyendo bortezomib y un inmunomodulador, y han demostrado progresión de la enfermedad durante el tratamiento o en los 60 días siguientes de completar la terapia previa.

Contraindicaciones:

Kyprolis está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a Carfilzomib o sus derivados o a cualquier excipiente de la formulación

Advertencias y precauciones

Toxicidades Cardiacas

Luego de la aplicación de Kyprolis se ha presentado inicio o empeoramiento de falla cardiaca preexistente (por ejemplo, falla cardiaca congestiva, edema pulmonar, fracción de eyección disminuida), cardiomiopatía restrictiva, isquemia de miocardio e infarto de miocardio, incluidos casos fatales. En estudios clínicos

con Kyprolis, estos eventos ocurrieron generalmente temprano durante el transcurso del tratamiento con Kyprolis (< 5 ciclos). Han ocurrido muertes por paro cardíaco dentro de un periodo de un día luego de la administración de Kyprolis.

Interrumpir Kyprolis en caso de eventos cardíacos adversos Grado 3 o 4 hasta la recuperación y evaluar el reinicio de Kyprolis con una reducción de 1 nivel de la dosis basados en la evaluación de riesgo/beneficio. Dado que se requiere una hidratación adecuada antes de administrar cada dosis en el Ciclo 1, todos los pacientes deben monitorearse para detectar evidencia de sobrecarga de volumen, especialmente en pacientes en riesgo de falla cardíaca. En pacientes con falla cardíaca en la línea base o en riesgo de falla cardíaca, ajustar la ingesta total de líquidos según sea clínicamente adecuado

El riesgo de falla cardíaca aumenta en pacientes ≥ 75 años de edad. Los pacientes con falla cardíaca Clases III y IV, (según New York Heart Association), con infarto de miocardio reciente, anormalidades de la conducción, angina o arritmias no controladas por medicamentos no fueron elegibles para los estudios clínicos. Esos pacientes pueden estar en mayor riesgo de complicaciones cardíacas y deben someterse a un examen médico completo (en particular optimización de la presión arterial y manejo de líquidos) antes de iniciar el tratamiento con Kyprolis y deben permanecer bajo estrecho seguimiento.

Falla Renal Aguda

Han ocurrido casos de falla renal aguda en pacientes que reciben Kyprolis. Los eventos adversos de insuficiencia renal (insuficiencia renal, falla renal aguda, falla renal) han ocurrido con una incidencia de 8%, aproximadamente en los estudios controlados aleatorizados. Se reportaron casos de falla renal aguda con mayor frecuencia en pacientes con mieloma múltiple avanzado en recaída y refractario que recibieron Kyprolis en monoterapia. El riesgo fue mayor en pacientes con menor depuración de creatinina estimada en la línea base (calculada utilizando la ecuación de Cockcroft y Gault). Monitorear la función renal midiendo de forma regular la creatinina sérica y/o la depuración estimada de creatinina. Reducir o suspender la dosis, según corresponda.

Síndrome de Lisis Tumoral

Se han reportado casos de Síndrome de lisis tumoral (SLT), incluidos desenlaces fatales, en pacientes que recibieron Kyprolis. Los pacientes con mieloma múltiple y una alta carga tumoral deben ser considerados de mayor riesgo de SLT. Asegurarse que los pacientes estén bien hidratados antes de la administración de

Kyprolis en el Ciclo 1, y en los ciclos posteriores, según sea necesario. Considerar la administración de medicamentos para reducir el ácido úrico en pacientes en riesgo de SLT. Monitorear en busca de evidencia de SLT durante el tratamiento y manejar en forma rápida, incluyendo la interrupción de Kyprolis hasta que se resuelva el SLT.

Toxicidad Pulmonar

Han ocurrido casos de Síndrome de Dificultad Respiratorio Agudo (SDRA), falla respiratoria aguda, y enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda como neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial en menos del 1% de los pacientes que recibiendo Kyprolis. Algunos eventos han sido mortales. En caso de toxicidad pulmonar inducida por el medicamento discontinuar Kyprolis.

Hipertensión pulmonar.

Se ha reportado hipertensión arterial pulmonar (HAP) en aproximadamente 1% de pacientes tratados con Kyprolis y fue Grado 3 o superior en menos del 1% de los pacientes. Evaluar con imágenes cardiacas y/o con otros métodos según esté indicado. Interrumpir Kyprolis en caso de hipertensión pulmonar hasta que se resuelva o retorne a la cifra basal y considerar si se debe reiniciar Kyprolis basado en una evaluación de riesgo/beneficio.

Disnea

La disnea fue reportada en el 28% de los pacientes tratados con Kyprolis, y fue de Grado 3 o superior en 4% de los pacientes. Evaluar la disnea para excluir la existencia de condiciones cardiopulmonares, incluidas falla cardiaca y síndromes pulmonares. Suspender Kyprolis en caso de disnea Grado 3 o 4 hasta la resolución o retorno al nivel basal. Considerar el reinicio de Kyprolis con base en una evaluación de riesgo/beneficio.

Hipertensión

Se han observado casos de hipertensión, incluyendo crisis hipertensiva y emergencia hipertensiva con Kyprolis. Algunos de estos eventos han sido mortales. Monitorear la presión arterial de forma regular en todos los pacientes. Si no se puede controlar la hipertensión de forma adecuada, interrumpir Kyprolis y evaluar. Considerar el reinicio de Kyprolis con base en la evaluación del riesgo/beneficio.

Trombosis Venosa

Se han observado eventos tromboembólicos venosos (incluyendo trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) con Kyprolis. En un estudio de terapia combinada, la incidencia de eventos tromboembólicos venosos durante los primeros 12 ciclos fue del 13% en el brazo de terapia combinada con Kyprolis, frente al 6% en el brazo de control. La incidencia de eventos tromboembólicos venosos fue de 2% con Kyprolis en monoterapia. Se recomienda trombopprofilaxis y debe basarse en la evaluación de los riesgos subyacentes del paciente, el régimen de tratamiento y el estado clínico.

Reacciones a la Infusión

Han ocurrido reacciones a la infusión incluyendo reacciones potencialmente mortales en pacientes que recibieron Kyprolis. Los síntomas sistémicos incluyen fiebre, escalofríos, artralgia, mialgia, eritema/rubor facial, edema facial, vómitos, debilidad, dificultad respiratoria, hipotensión, síncope, opresión en el pecho o angina. Esas reacciones pueden ocurrir inmediatamente o en las 24 horas luego de la infusión de Kyprolis.

Administrar dexametasona antes de Kyprolis para reducir la incidencia y severidad de las reacciones a la infusión. Informar a los pacientes sobre el riesgo y los síntomas y que deben contactar al médico inmediatamente si ocurren síntomas por la infusión.

Trombocitopenia

Kyprolis causa trombocitopenia con nadir de plaquetas observados los Día 8 y 15 de cada ciclo de 28-días con recuperación del recuento de las plaquetas a línea de base, por lo general, al inicio del siguiente ciclo. Se reportó trombocitopenia en aproximadamente 40% de los pacientes en estudios clínicos con Kyprolis. Monitorear recuentos de plaquetas frecuentemente durante el tratamiento con Kyprolis. Reducir o interrumpir la dosis según sea apropiado.

Toxicidad hepática y falla hepática

Se han reportado casos de falla hepática, incluyendo casos fatales (< 1%) durante el tratamiento con Kyprolis. Kyprolis puede ocasionar elevaciones de transaminasas en suero. Monitorear las enzimas hepáticas de forma regular, independientemente de los valores basales. Reducir o interrumpir la administración de la dosis según sea apropiado.

Púrpura Trombocitopénica Trombótica /Síndrome Hemolítico Urémico

Han sido reportados casos de Púrpura trombocitopénica trombótica / síndrome hemolítico urémico (PTT/SHU) incluyendo desenlace fatal en pacientes que recibieron Kyprolis. Monitorear por posibles signos y síntomas de PTT/SHU. Si se sospecha el diagnóstico, suspender Kyprolis y evaluar. Si se excluye el diagnóstico de PTT/SHU, puede reiniciar el tratamiento con Kyprolis. Se desconoce la seguridad en pacientes con PTT/SHU al reiniciar la terapia con Kyprolis.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

Se han reportado casos de SEPR en pacientes que reciben Kyprolis. El síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES, por sus siglas en Inglés) formalmente denominado Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (RPLS), es un trastorno neurológico que se puede presentar con convulsiones, dolor de cabeza, letargia, confusión, ceguera, alteración de la conciencia, y otras alteraciones visuales y neurológicas, además de hipertensión, y el diagnóstico es confirmado por medio de imágenes neuroradiológicas (Resonancia Magnética). Suspender Kyprolis si se sospecha de SEPR y evaluar. Se desconoce la seguridad en pacientes con SEPR al reiniciar la terapia con Kyprolis.

Toxicidad Embrio-Fetal

Basado en su mecanismo de acción y los hallazgos en animales Kyprolis puede ocasionar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. No hay estudios adecuados y bien controlados en embarazadas usando Kyprolis. Carfilzomib causó toxicidad embrio-fetal en conejas gestantes a dosis que fueron inferiores a las recomendadas en pacientes.

Las mujeres en edad gestacional deben ser advertidas para evitar el embarazo mientras están siendo tratadas con Kyprolis. Si este medicamento se usa durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras recibe este medicamento, la paciente debe ser advertida del potencial riesgo fetal.

**3.3.11. GLUCOVANCE® 1000/5mg
GLUCOVANCE® 500/2.5mg
GLUCOVANCE® 500/5mg**

Expediente : 20023846 / 19924741 / 19926266
 Radicado : 2015170731
 Fecha : 17/12/2015
 Interesado : Merck S.A.

Composición:

Cada tableta cubierta con película contiene 1000mg de Metformina Clorhidrato + 5mg de Glibenclamida.

Cada tableta cubierta con película contiene 500mg de Metformina Clorhidrato + 2.5mg de Glibenclamida.

Cada tableta cubierta con película contiene 500mg de Metformina Clorhidrato + 5mg de Glibenclamida.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta con película.

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: Glucovance® no debe usarse en caso de:

- Hipersensibilidad a metformina clorhidrato, glibenclamida u otras sulfonilureas y sulfonamidas o a alguno de los excipientes,
- Cetoacidosis diabética,
- Precoma diabético,
- Insuficiencia renal o disfunción renal (aclaramiento de creatinina <60 ml/min),
- Condiciones agudas con el potencial de alterar la función renal, tales como deshidratación, infección grave,
- Falla cardíaca congestiva que requiere tratamiento farmacológico,
- Enfermedad aguda o crónica capaz de causar hipoxia tisular, por ejemplo, insuficiencia cardíaca o respiratoria, infarto de miocardio reciente, colapso cardiovascular (shock),
- Acidosis metabólica
- Insuficiencia hepática, intoxicación aguda por alcohol, alcoholismo,
- Porfiria,
- Lactancia,
- En asociación con miconazol.

La administración intravascular de materiales de contraste yodados para exámenes de radiodiagnóstico pueden 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 glucovance® 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 se haya asegurado que esta es normal.

Advertencias especiales y precauciones:

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 considerable. 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.

Diagnóstico:

El riesgo de acidosis láctica debe considerarse en el caso de signos no específicos, tales como calambres musculares con trastornos digestivos, dolor abdominal y astenia grave. A esto le puede seguir una disnea por acidosis, hipotermia 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. Si se sospecha de acidosis metabólica, glucoavance® se debe discontinuar y el paciente debe ser hospitalizado de inmediato.

Hipoglicemia:

Considerando que glucoavance® contiene una sulfonilurea, el paciente está expuesto al riesgo de sufrir episodios hipoglicémicos. 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 hipoglicemiantes.

Diagnóstico:

Los síntomas de la hipoglicemia son cefaleas, hambre, náuseas, vómitos, cansancio extremo, trastornos del sueño, inquietud, agresividad, concentración y reflejos insuficientes, depresión, confusión, impedimento para hablar, trastornos visuales, temblor, parálisis y parestesia, mareos, delirio, convulsiones, somnolencia, 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:

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 hipoglicémicas 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 hipoglicémicos. 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 glucovance®.

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 glucovance®.
- ciertas alteraciones endócrinas: insuficiencia de la tiroides o de la glándula pituitaria y suprarrenal.
- administración concomitante de ciertos medicamentos.

Insuficiencia renal y hepática:

La farmacocinética y/o la farmacodinamia de glucovance® 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.

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.

Desbalance de la glicemia:

En caso de cirugía o cualquier otra causa de descompensación diabética, se recomienda tener prevista una terapia temporal con insulina en vez de glucovance®. Los síntomas de hiperglicemia son poliuria, sed excesiva y piel seca.

Función renal:

Dado que metformina clorhidrato se excreta principalmente por el riñón, se recomienda determinar el aclaramiento de creatinina (este se puede estimar usando la fórmula cockcroft-gault) y/o los niveles séricos de creatinina antes de iniciar el tratamiento y de forma regular de ahí en adelante.

- O Al menos anualmente en pacientes con función renal normal
- O Al menos dos o cuatro veces al año en pacientes con aclaramiento de creatinina en el nivel más bajo dentro de lo normal y en sujetos ancianos.

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 nsaid.

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 glucovance®.

Los ensayos usuales de laboratorio para el monitoreo de la diabetes (glicemia, hba1c) se deben realizar de forma regular.

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 glucovance® con precaución en pacientes con deficiencia g6pd y se puede considerar una alternativa sin sulfonilureas.

Glucovance® contiene lactosa; por lo tanto no se recomienda su uso en pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa lapp o mala absorción de glucosa-galactosa.

Efectos sobre la habilidad para conducir y usar máquinas

Se debe alertar a los pacientes de los síntomas de hipoglicemia y se les debe recomendar que sean precavidos al momento de conducir o usar máquinas.

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

- Modificación de posología y administración.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de Contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto versión CCDS 5.0
- Información para prescribir versión CCDS 5.0

Nueva posología y administración:

La posología de Glucovance® se debe individualizar en función de la efectividad (glicemia, HbA1c) y la tolerancia.

Terapia de segunda línea:

Dosis inicial

La dosis inicial es de 1 comprimido de Glucovance® 500/2.5 o Glucovance® 500/5 una vez al día. Para prevenir la hipoglicemia, la dosis inicial no debe exceder las dosis diarias de glibenclamida (o la dosis equivalente de otra sulfonilurea) o de metformina que ya se esté tomando.

Ajuste de dosis

Se recomienda aumentar la dosis en incrementos de no más de Glucovance® 500/5 por día cada 2 semanas o más, según los resultados de la glicemia, hasta detectar la mínima dosis efectiva para controlar adecuadamente la glicemia. Un aumento gradual de la dosis puede ayudar a la tolerancia gastrointestinal y prevenir la aparición de hipoglicemia.

En pacientes que ya se tratan con una combinación de metformina y glibenclamida, dos comprimidos de metformina clorhidrato/glibenclamida 500 mg/2.5 mg se pueden reemplazar por 1 comprimido de Glucovance® 1000 mg/5 mg.

Dosis máxima

La dosis diaria máxima recomendada es de 2000 mg de metformina clorhidrato/20 mg de Glibenclamida

Poblaciones específicas:

Pacientes ancianos

Debido a la potencial disminución de la función renal en individuos ancianos, se recomienda ajustar la posología de metformina y glibenclamida según la función renal.

La dosis inicial no debe exceder 1 comprimido de Glucovance® 500/2.5. Se requiere de una evaluación periódica de la función renal.

Pacientes ancianos, debilitados y malnutridos.

Se recomienda que a estos pacientes no se les realice un ajuste hasta la dosis máxima de Glucovance® para evitar un riesgo de hipoglicemia.

Pacientes pediátricos

No hay suficientes datos en pacientes pediátricos. Glucovance® solo debe usarse en adultos.

Pacientes con insuficiencia renal:

Glucovance ® puede ser usado en pacientes con insuficiencia renal moderada aclaramiento de creatinina ó tasa de filtración glomerular (GFR) entre 30 y 59 mL/min) solo en ausencia de otras condiciones que puedan incrementar el riesgo de acidosis láctica y con los siguientes ajustes de dosis:

- Pacientes con aclaramiento de creatinina ó un GFR entre 45 y 59 mL/min. La dosis máxima de metformina es 1000 mg diarios. La función renal debe ser monitoreada de cerca (cada 3- 6 meses)
- Pacientes con aclaramiento de creatinina o un GFR entre 30 y 44 mL/min: no es recomendado iniciar con Glucovance ® pero puede ser mantenido en pacientes previamente tratados, siempre y cuando la dosis máxima de metformina no sea superior a 1000 mg. La función renal debe ser monitoreada de cerca cada 3 meses.

Si el aclaramiento de creatinina o el GFR cae por debajo de 30 mL/min, Glucovance[®] debe ser discontinuado inmediatamente.

Uso con insulina

No hay datos clínicos disponibles sobre el uso concomitante de Glucovance[®] con la terapia de insulina.

Pacientes con insuficiencia renal

Glucovance[®] puede ser usado en pacientes con insuficiencia renal moderada.

Método de administración:

El régimen de dosificación depende de la posología individual como se indica a continuación:

- una vez al día, en la mañana con el desayuno, para una posología de 1 comprimido por día
- dos veces por día, en la mañana y en la noche, para una posología de 2 o 4 comprimidos por día
- tres veces por día, en la mañana, al mediodía y en la noche, para una posología de 3, 5 o 6 comprimidos por día

Los comprimidos se deben tomar con las comidas. La frecuencia de administración se debe ajustar a los hábitos alimenticios de cada paciente. Sin embargo, cualquier ingesta debe seguirse de una comida con un contenido de carbohidratos lo suficientemente elevado como para prevenir la aparición de episodios hipoglicémicos.

Al administrar Glucovance[®] junto con colesevelam, se recomienda administrar Glucovance[®] al menos 4 horas antes de colesevelam para minimizar el riesgo de una reducción en la absorción

Nuevas indicaciones:

Terapia de segunda línea en pacientes diabéticos tipo 2 en los que la monoterapia ha fallado y en los que el médico tratante ha logrado estandarizar el paciente a las concentraciones aportadas.

Nuevas contraindicaciones:

Glucovance[®] no debe usarse en caso de:

- Hipersensibilidad a metformina clorhidrato, glibenclamida u otras sulfonilureas y sulfonamidas o a alguno de los excipientes,
- Cetoacidosis diabética,
- Precoma diabético,
- Insuficiencia renal o disfunción renal (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)
- Insuficiencia hepática, intoxicación aguda por alcohol, alcoholismo,
- Porfiria,
- Lactancia,
- En asociación con miconazol

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 Glucovance® 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 haya deteriorado adicionalmente.

Glucovance® 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 se no se haya deteriorado adicionalmente.

Precauciones y advertencias:

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, deshidratación (diarrea severa o vomito), 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.

Diagnóstico

El riesgo de acidosis láctica debe considerarse en el caso de signos no específicos, tales como calambres musculares con trastornos digestivos, dolor abdominal y astenia grave.

A esto le puede seguir una disnea por acidosis, hipotermia 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. Si se sospecha de acidosis metabólica, Glucovance® se debe discontinuar y el paciente debe ser hospitalizado de inmediato.

Hipoglicemia

Considerando que Glucovance® contiene una sulfonilurea, el paciente está expuesto al riesgo de sufrir episodios hipoglicémicos. 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 hipoglicemiantes.

Diagnóstico

Los síntomas de la hipoglicemia son cefaleas, hambre, náuseas, vómitos, cansancio extremo, trastornos del sueño, inquietud, agresividad, concentración y reflejos insuficientes, depresión, confusión, impedimento para hablar, trastornos visuales, temblor, parálisis y parestesia, mareos, delirio, convulsiones, somnolencia, 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 betabloqueantes, clonidina, reserpina, guanetidina u otros simpaticomiméticos.

Manejo de la hipoglicemia:

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 hipoglicémicas 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 hipoglicémicos. 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 Glucovance®.

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 Glucovance®,
- Ciertas alteraciones endócrinas:
Insuficiencia de la tiroides o de la glándula pituitaria y suprarrenal.
- Administración concomitante de ciertos medicamentos

Insuficiencia renal y hepática

La farmacocinética y/o la farmacodinamia de Glucovance® 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.

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.

Desbalance de la glicemia

En caso de cirugía o cualquier otra causa de descompensación diabética, se recomienda tener prevista una terapia temporal con insulina en vez de Glucovance®. Los síntomas de hiperglicemia son poliuria, sed excesiva y piel seca.

Función renal

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 ó GFR bajo el límite normal o entre 45 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 ó GFR por debajo de 45 mL/min no es recomendado iniciar con Glucovance®.
- En caso de aclaramiento de creatinina ó GFR por debajo de 30 mL/min Glucovance® 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 NSAID. En estos casos, es también recomendado checkear la función renal antes de iniciar el tratamiento con Glucovance®

Función Cardíaca

Pacientes con falla cardíaca tienen más riesgo de hipoxia e insuficiencia renal. En pacientes con falla cardíaca crónica estable Glucovance® puede ser usado con un monitoreo regular de la función cardíaca y renal.

Para pacientes con falla cardíaca crónica e inestables Glucovance® está contraindicada.

Otras precauciones

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 Glucovance®.

Los ensayos usuales de laboratorio para el monitoreo de la diabetes (glicemia, HbA1c) se deben realizar de forma regular.

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 Glucovance® con precaución en pacientes con deficiencia G6PD y se puede considerar una alternativa sin sulfonilureas.

Glucovance® contiene lactosa; por lo tanto no se recomienda su uso en pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa.

Efectos sobre la habilidad para conducir y usar máquinas Se debe alertar a los pacientes de los síntomas de hipoglicemia y se les debe recomendar que sean precavidos al momento de conducir o usar máquinas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

- **Modificación de la Dosificación**
- **Modificación de Indicaciones**
- **Modificación de Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones.**

Las cuales en adelante figurarán:

Dosificación:

La posología de Glucovance® se debe individualizar en función de la efectividad (glicemia, HbA1c) y la tolerancia.

Terapia de segunda línea:

Dosis inicial

La dosis inicial es de 1 comprimido de Glucovance® 500/2.5 o Glucovance® 500/5 una vez al día. Para prevenir la hipoglicemia, la dosis inicial no debe exceder las dosis diarias de glibenclamida (o la dosis equivalente de otra sulfonilurea) o de metformina que ya se esté tomando.

Ajuste de dosis

Se recomienda aumentar la dosis en incrementos de no más de Glucovance® 500/5 por día cada 2 semanas o más, según los resultados de la glicemia, hasta detectar la mínima dosis efectiva para controlar adecuadamente la glicemia. Un aumento gradual de la dosis puede ayudar a la tolerancia gastrointestinal y prevenir la aparición de hipoglicemia.

En pacientes que ya se tratan con una combinación de metformina y glibenclamida, dos comprimidos de metformina clorhidrato/glibenclamida 500 mg/2.5 mg se pueden reemplazar por 1 comprimido de Glucovance® 1000 mg/5 mg.

Dosis máxima

La dosis diaria máxima recomendada es de 2000 mg de metformina clorhidrato/20 mg de Glibenclamida

Poblaciones específicas:

Pacientes ancianos

Debido a la potencial disminución de la función renal en individuos ancianos, se recomienda ajustar la posología de metformina y glibenclamida según la función renal.

La dosis inicial no debe exceder 1 comprimido de Glucovance® 500/2.5. Se requiere de una evaluación periódica de la función renal.

Pacientes ancianos, debilitados y malnutridos.

Se recomienda que a estos pacientes no se les realice un ajuste hasta la dosis máxima de Glucovance® para evitar un riesgo de hipoglicemia.

Pacientes pediátricos

No hay suficientes datos en pacientes pediátricos. Glucovance® solo debe usarse en adultos.

Pacientes con insuficiencia renal:

Glucovance® puede ser usado en pacientes con insuficiencia renal moderada aclaramiento de creatinina ó tasa de filtración glomerular (GFR) entre 30 y 59 mL/min) solo en ausencia de otras condiciones que puedan incrementar el riesgo de acidosis láctica y con los siguientes ajustes de dosis:

- **Pacientes con aclaramiento de creatinina ó un GFR entre 45 y 59 mL/min. La dosis máxima de metformina es 1000 mg diarios. La función renal debe ser monitoreada de cerca (cada 3- 6 meses)**
- **Pacientes con aclaramiento de creatinina o un GFR entre 30 y 44 mL/min: no es recomendado iniciar con Glucovance® pero puede ser mantenido en pacientes previamente tratados, siempre y cuando la dosis máxima de metformina no sea superior a 1000 mg. La función renal debe ser monitoreada de cerca cada 3 meses.**

Si el aclaramiento de creatinina o el GFR cae por debajo de 30 mL/min, Glucovance® debe ser descontinuado inmediatamente.

Uso con insulina

No hay datos clínicos disponibles sobre el uso concomitante de Glucovance® con la terapia de insulina.

Pacientes con insuficiencia renal

Glucovance® puede ser usado en pacientes con insuficiencia renal moderada.

Método de administración:

El régimen de dosificación depende de la posología individual como se indica a continuación:

- **una vez al día, en la mañana con el desayuno, para una posología de 1 comprimido por día**
- **dos veces por día, en la mañana y en la noche, para una posología de 2 o 4 comprimidos por día**
- **tres veces por día, en la mañana, al mediodía y en la noche, para una posología de 3, 5 o 6 comprimidos por día**

Los comprimidos se deben tomar con las comidas. La frecuencia de administración se debe ajustar a los hábitos alimenticios de cada paciente. Sin embargo, cualquier ingesta debe seguirse de una comida con un contenido de carbohidratos lo suficientemente elevado como para prevenir la aparición de episodios hipoglucémicos.

Al administrar Glucovance® junto con colesevelam, se recomienda administrar Glucovance® al menos 4 horas antes de colesevelam para minimizar el riesgo de una reducción en la absorción.

Indicaciones:

Terapia de segunda línea farmacológica cuando la dieta, el ejercicio como tratamiento inicial no han logrado un control glicémico adecuado en pacientes con diabetes tipo 2.

Contraindicaciones:

Glucovance® no debe usarse en caso de:

- Hipersensibilidad a metformina clorhidrato, glibenclamida u otras sulfonilureas y sulfonamidas o a alguno de los excipientes,
- Cetoacidosis diabética,
- Precoma diabético,
- Insuficiencia renal o disfunción renal (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 cardiaca congestiva inestable, falla respiratoria, infarto reciente de miocardio, shock o colapso cardiovascular)
- Insuficiencia hepática, intoxicación aguda por alcohol, alcoholismo,
- Porfiria,
- Lactancia,
- En asociación con miconazol

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 Glucovance® 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 haya deteriorado adicionalmente.

Glucovance® 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 se no se haya deteriorado adicionalmente.

Precauciones y advertencias:

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, deshidratación (diarrea severa o vomito), alcoholismo, insuficiencia hepática y cualquier condición asociada con hipoxia (como falla cardiaca aguda, infarto agudo de miocardio) Los médicos deben alertar a sus pacientes del riesgo y los síntomas de la acidosis lactic.

Diagnóstico

El riesgo de acidosis láctica debe considerarse en el caso de signos no específicos, tales como calambres musculares con trastornos digestivos, dolor abdominal y astenia grave.

A esto le puede seguir una disnea por acidosis, hipotermia 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. Si se sospecha de acidosis metabólica, **Glucovance®** se debe discontinuar y el paciente debe ser hospitalizado de inmediato.

Hipoglicemia

Considerando que **Glucovance®** contiene una sulfonilurea, el paciente está expuesto al riesgo de sufrir episodios hipoglicémicos. 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 hipoglicemiantes.

Diagnóstico

Los síntomas de la hipoglicemia son cefaleas, hambre, náuseas, vómitos, cansancio extremo, trastornos del sueño, inquietud, agresividad, concentración y reflejos insuficientes, depresión, confusión, impedimento para hablar, trastornos visuales, temblor, parálisis y parestesia, mareos, delirio, convulsiones, somnolencia, 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 betabloqueantes, clonidina, reserpina, guanetidina u otros simpaticomiméticos.

Manejo de la hipoglicemia:

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 hipoglicémicas 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 hipoglicémicos. 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 Glucovance®.

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 Glucovance®,
- Ciertas alteraciones endócrinas:
Insuficiencia de la tiroides o de la glándula pituitaria y suprarrenal.
- Administración concomitante de ciertos medicamentos

Insuficiencia renal y hepática

La farmacocinética y/o la farmacodinamia de Glucovance® 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.

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.

Desbalance de la glicemia

En caso de cirugía o cualquier otra causa de descompensación diabética, se recomienda tener prevista una terapia temporal con insulina en vez de Glucovance®. Los síntomas de hiperglicemia son poliuria, sed excesiva y piel seca.

Función renal

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 ó GFR bajo el límite normal o entre 45 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 ó GFR por debajo de 45 mL/min no es recomendado iniciar con Glucovance®.
- En caso de aclaramiento de creatinina ó GFR por debajo de 30 mL/min Glucovance® 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 NSAID. En estos casos, es también recomendado checkear la función renal antes de iniciar el tratamiento con Glucovance®

Función Cardíaca

Pacientes con falla cardíaca tienen más riesgo de hipoxia e insuficiencia renal. En pacientes con falla cardíaca crónica estable Glucovance® puede ser usado con un monitoreo regular de la función cardíaca y renal.

Para pacientes con falla cardíaca crónica e inestables Glucovance® está contraindicada.

Otras precauciones

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 Glucovance®.

Los ensayos usuales de laboratorio para el monitoreo de la diabetes (glicemia, HbA1c) se deben realizar de forma regular.

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 Glucovance® con precaución en pacientes con deficiencia G6PD y se puede considerar una alternativa sin sulfonilureas.

Glucovance® contiene lactosa; por lo tanto no se recomienda su uso en pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa.

Efectos sobre la habilidad para conducir y usar máquinas Se debe alertar a los pacientes de los síntomas de hipoglicemia y se les debe recomendar que sean precavidos al momento de conducir o usar máquinas.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la Información para prescribir a la indicación conceptuada.

3.3.12. JARDIANCE 10mg JARDIANCE 25mg

Expediente : 20073367 / 20061998
Radicado : 2015169750
Fecha : 16/12/2015
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene 10mg de Empagliflozina.
Cada comprimido recubierto contiene 25mg 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 cardíaca y falla hepática es limitada
- No se recomienda el uso concomitante con pioglitazona por incremento en el riesgo de cáncer de vejiga

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

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- 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 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 m².

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 considera que para la indicación de “prevención de eventos cardiovasculares” se requiere de estudios clínicos con comparador activo y con un seguimiento a largo plazo, de mayor duración que los presentados por el interesado (estudios empa-reg).

3.3.13. MIMPARA® 30 mg Tabletas Recubiertas MIMPARA® 60 mg Tabletas Recubiertas MIMPARA® 90 mg Tabletas Recubiertas

Expediente : 20025804 / 20036785 / 20036790
Radicado : 2015172092 / 2015172099 / 2015172103

Fecha : 18/12/2015
 Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 30mg de cinacalcet.

Cada tableta recubierta contiene 60mg de cinacalcet

Cada tableta recubierta contiene 90mg de cinacalcet

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: Tratamiento del hiperparatiroidismo (HPT) secundario en pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis. Mimpara puede utilizarse como parte de un régimen terapéutico, que incluya quelantes del fósforo y/o análogos de vitamina D, según proceda. Reducción de la hipercalcemia en pacientes con: o carcinoma de paratiroides.

O hiperparatiroidismo primario, para los que según los niveles de calcio sérico estaría indicada la paratiroidectomía (según las principales guías de tratamiento), pero, no obstante, ésta no es clínicamente adecuada o está contraindicada.

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

Advertencias y precauciones de empleo

- Niños menores de 18 años de edad no deben tomar mimpara.
- Convulsiones
- Hipotensión y/o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca
- No debe iniciarse el tratamiento con mimpara en pacientes con una concentración sérica de calcio (corregida por la albúmina) por debajo del límite inferior del intervalo de normalidad.
- Puede desarrollarse enfermedad ósea dinámica si los niveles de PTH están crónicamente suprimidos por debajo de aproximadamente 1.5 veces el límite superior de la normalidad al determinarse con el método de la IPTH.
- Se desconoce la importancia clínica de estas reducciones de la testosterona sérica.
- En pacientes con insuficiencia hepática mimpara debe usarse con precaución y los pacientes deben ser controlados estrechamente durante el tratamiento.
- Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, insuficiencia de lactasa de LAPP o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Inserto versión 5 de noviembre de 2015
- Información para prescribir 5 de noviembre de 2015

Nueva dosificación:

Hiperparatiroidismo secundario

Adultos y personas de edad avanzada (> 65 años)

La dosis inicial recomendada para adultos es de 30 mg una vez por día.

Mimpara debe ser titulado cada 2 a 4 semanas hasta una dosis máxima de 180 mg una vez por día para alcanzar una hormona meta paratiroidea (PTH) en pacientes con diálisis de entre 150 a 300 pg/mL (15,9 a 31,8 pmol/L) en la valoración de la PTH (iPTH) intacta. Los niveles de PTH deben evaluarse por lo menos 12 horas después de la dosis con Mimpara. Se debe hacer referencia a pautas de tratamiento actuales.

La PTH debe medirse 1 a 4 semanas después del inicio o ajuste de dosis de Mimpara. La PTH debe monitorearse aproximadamente cada 1 a 3 meses durante el mantenimiento. Puede usarse la PTH intacta (iPTH) o la PTH biointacta (biPTH) para medir los niveles de PTH; el tratamiento con Mimpara no altera la relación entre la iPTH y la biPTH.

Durante la titulación de la dosis, los niveles de calcio en suero deben ser monitoreados frecuentemente, y dentro de la semana del inicio o ajuste de dosis de Mimpara. Una vez que se ha establecido la dosis de mantenimiento, debe medirse el calcio en suero aproximadamente de forma mensual. Si los niveles de calcio en suero disminuyen por debajo del rango normal, deben tomarse las medidas apropiadas, incluyendo el ajuste de la terapia concomitante.

Niños y adolescentes

Mimpara no está indicado para usar en niños y adolescentes por la falta de datos sobre la seguridad y la eficacia.

Carcinoma de paratiroides e hiperparatiroidismo primario

Adultos y personas de edad avanzada (> 65 años)

La dosis inicial recomendada de Mimpara para adultos es de 30 mg dos veces por día. La dosis de Mimpara debe titularse cada 2 a 4 semanas a través de dosis secuenciales de 30 mg dos veces/día, 60 mg dos veces/día, 90 mg dos veces/día, y 90 mg tres o

cuatro veces por día según sea necesario para reducir la concentración de calcio en suero a o por debajo del límite superior normal. La dosis máxima utilizada en estudios clínicos fue de 90 mg cuatro veces por día.

El calcio en suero debe medirse dentro de la semana del inicio o del ajuste de dosis de Mimpara. Una vez que se han establecido los niveles de dosis de mantenimiento, el calcio en suero debe medirse cada 2 a 3 meses. Luego de la titulación a la dosis máxima de Mimpara, el calcio en suero debe ser monitoreado en forma periódica; si no se mantienen reducciones clínicamente relevantes en el calcio en suero, debe considerarse la discontinuación de la terapia de Mimpara

Niños y adolescentes

Mimpara no está indicado para usar en niños y adolescentes por la falta de datos sobre la seguridad y la eficacia.

Pacientes en post-trasplante renal con hiperparatiroidismo persistente e hipercalcemia Adultos y personas de edad avanzada (> 65 años):

La dosis de inicio recomendada para adultos es 30 mg una vez al día. Mimpara debe titularse cada 4 semanas hasta una dosis máxima de 180 mg una vez al día según sea necesario para reducir la concentración de calcio en suero hasta o por debajo del límite superior normal. El incremento en la dosis debe basarse en los niveles de calcio sérico y PTH, y en la seguridad del paciente.

Los niveles de calcio en suero deben ser monitoreados frecuentemente durante la titulación de la dosis y dentro de la semana del inicio o del ajuste de dosis de Mimpara. Una vez se ha establecido la dosis de mantenimiento, debe medirse el calcio en suero de forma mensual aproximadamente. Si los niveles de calcio en suero disminuyen por debajo del rango normal, deben tomarse las medidas apropiadas, incluyendo el ajuste de la terapia concomitante.

Niños y adolescentes:

Mimpara no está indicado para uso en niños y adolescentes por la falta de datos sobre su seguridad y eficacia.

Deterioro hepático

No es necesario ningún cambio en la dosis inicial. Mimpara debe ser utilizado con cautela en pacientes con deterioro hepático moderado a severo y el tratamiento debe ser monitoreado de cerca durante la titulación de la dosis y la continuación del tratamiento.

Método de administración

Para uso oral. Se recomienda tomar Mimpara con alimentos o inmediatamente después de una comida, ya que los estudios han mostrado que la biodisponibilidad de cinacalcet aumenta cuando se lo toma con alimentos.

Los comprimidos deben tomarse enteros y no dividirlos.

Nuevas indicaciones:

Tratamiento de hiperparatiroidismo (HPT) secundario en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) bajo terapia de mantenimiento con diálisis.

Mimpara puede utilizarse como parte de un régimen terapéutico que incluye aglutinantes de fosfato y/o esteroides de Vitamina D, según corresponda.

Reducción de la hipercalcemia en:

- Pacientes con carcinoma de paratiroides.
- Pacientes con HPT primario para quienes se indicaría la paratiroidectomía con base en sus niveles de calcio sérico (según las principales guías de tratamiento), pero en quienes la paratiroidectomía no es clínicamente apropiada o está contraindicada.
- Pacientes en post-trasplante renal con hiperparatiroidismo persistente

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:

- **Inserto versión 5 de noviembre de 2015**
- **Información para prescribir 5 de noviembre de 2015**
- **Modificación de dosificación.**
- **Modificación de indicaciones.**

Las cuales en adelante figurarán:

Dosificación:

Hiperparatiroidismo secundario

Adultos y personas de edad avanzada (> 65 años)

La dosis inicial recomendada para adultos es de 30 mg una vez por día.

Mimpara debe ser titulado cada 2 a 4 semanas hasta una dosis máxima de 180 mg una vez por día para alcanzar una hormona meta paratiroidea (PTH) en pacientes con diálisis de entre 150 a 300 pg/mL (15,9 a 31,8 pmol/L) en la valoración de la

PTH (iPTH) intacta. Los niveles de PTH deben evaluarse por lo menos 12 horas después de la dosis con Mimpara. Se debe hacer referencia a pautas de tratamiento actuales.

La PTH debe medirse 1 a 4 semanas después del inicio o ajuste de dosis de Mimpara. La PTH debe monitorearse aproximadamente cada 1 a 3 meses durante el mantenimiento. Puede usarse la PTH intacta (iPTH) o la PTH biointacta (biPTH) para medir los niveles de PTH; el tratamiento con Mimpara no altera la relación entre la iPTH y la biPTH.

Durante la titulación de la dosis, los niveles de calcio en suero deben ser monitoreados frecuentemente, y dentro de la semana del inicio o ajuste de dosis de Mimpara. Una vez que se ha establecido la dosis de mantenimiento, debe medirse el calcio en suero aproximadamente de forma mensual. Si los niveles de calcio en suero disminuyen por debajo del rango normal, deben tomarse las medidas apropiadas, incluyendo el ajuste de la terapia concomitante.

Niños y adolescentes

Mimpara no está indicado para usar en niños y adolescentes por la falta de datos sobre la seguridad y la eficacia.

Carcinoma de paratiroides e hiperparatiroidismo primario:

Adultos y personas de edad avanzada (> 65 años)

La dosis inicial recomendada de Mimpara para adultos es de 30 mg dos veces por día. La dosis de Mimpara debe titularse cada 2 a 4 semanas a través de dosis secuenciales de 30 mg dos veces/día, 60 mg dos veces/día, 90 mg dos veces/día, y 90 mg tres o cuatro veces por día según sea necesario para reducir la concentración de calcio en suero a o por debajo del límite superior normal. La dosis máxima utilizada en estudios clínicos fue de 90 mg cuatro veces por día.

El calcio en suero debe medirse dentro de la semana del inicio o del ajuste de dosis de Mimpara. Una vez que se han establecido los niveles de dosis de mantenimiento, el calcio en suero debe medirse cada 2 a 3 meses. Luego de la titulación a la dosis máxima de Mimpara, el calcio en suero debe ser monitoreado en forma periódica; si no se mantienen reducciones clínicamente relevantes en el calcio en suero, debe considerarse la discontinuación de la terapia de Mimpara.

Niños y adolescentes

Mimpara no está indicado para usar en niños y adolescentes por la falta de datos sobre la seguridad y la eficacia.

Pacientes en post-trasplante renal con hiperparatiroidismo persistente e hipercalcemia:

Adultos y personas de edad avanzada (> 65 años):

La dosis de inicio recomendada para adultos es 30 mg una vez al día. Mimpara debe titularse cada 4 semanas hasta una dosis máxima de 180 mg una vez al día según sea necesario para reducir la concentración de calcio en suero hasta o por debajo del límite superior normal. El incremento en la dosis debe basarse en los niveles de calcio sérico y PTH, y en la seguridad del paciente.

Los niveles de calcio en suero deben ser monitoreados frecuentemente durante la titulación de la dosis y dentro de la semana del inicio o del ajuste de dosis de Mimpara. Una vez se ha establecido la dosis de mantenimiento, debe medirse el calcio en suero de forma mensual aproximadamente. Si los niveles de calcio en suero disminuyen por debajo del rango normal, deben tomarse las medidas apropiadas, incluyendo el ajuste de la terapia concomitante.

Niños y adolescentes

Mimpara no está indicado para uso en niños y adolescentes por la falta de datos sobre su seguridad y eficacia.

Deterioro hepático

No es necesario ningún cambio en la dosis inicial. Mimpara debe ser utilizado con cautela en pacientes con deterioro hepático moderado a severo y el tratamiento debe ser monitoreado de cerca durante la titulación de la dosis y la continuación del tratamiento.

Método de administración

Para uso oral. Se recomienda tomar Mimpara con alimentos o inmediatamente después de una comida, ya que los estudios han mostrado que la biodisponibilidad de cinacalcet aumenta cuando se lo toma con alimentos.

Los comprimidos deben tomarse enteros y no dividirlos.

Indicaciones:

Tratamiento de hiperparatiroidismo (HPT) secundario en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) bajo terapia de mantenimiento con diálisis.

Mimpara puede utilizarse como parte de un régimen terapéutico que incluye aglutinantes de fosfato y/o esteroides de Vitamina D, según corresponda.

Reducción de la hipercalcemia en:

- **Pacientes con carcinoma de paratiroides.**
- **Pacientes con HPT primario para quienes se indicaría la paratiroidectomía con base en sus niveles de calcio sérico (según las principales guías de tratamiento), pero en quienes la paratiroidectomía no es clínicamente apropiada o está contraindicada.**
- **Pacientes en post-trasplante renal con hiperparatiroidismo persistente**

3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES

A) PRODUCTOS BIOLÓGICOS/BIOTECNOLÓGICOS

3.4.1 LEMTRADA

Expediente : 20067976
 Radicado : 2015155510
 Fecha : 23/11/2015
 Interesado : Genzyme de Colombia Ltda.

Composición: Cada 1.2mL contiene 12mg de Alemtuzumab.

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: Lemtrada® (Alemtuzumab) está indicado para el tratamiento alternativo de pacientes adultos con esclerosis múltiple recidivante remitente (RR) con enfermedad activa definida por características clínicas o por imágenes de diagnóstico

Contraindicaciones: Lemtrada® está contraindicado:
 En pacientes con hipersensibilidad conocida de tipo 1 o reacciones anafilácticas al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

En pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humano (VIH)

Precauciones y advertencias:

- Autoinmunidad:

El tratamiento con letrada® puede provocar la formación de autoanticuerpos y aumentar el riesgo de afecciones autoinmunes, entre ellas púrpura trombocitopénica inmunitaria (PTI), trastornos de la tiroides o, con poca frecuencia, nefropatías (p. Ej., la enfermedad de la membrana basal antiglomerular).

Púrpura trombocitopénica inmunitaria

Se han observado eventos graves de PTI en aproximadamente el 1 % de los pacientes tratados con letrada, en ensayos clínicos controlados sobre esclerosis múltiple (ms). En un estudio clínico controlado en pacientes con ms, 1 paciente desarrolló PTI, la cual no fue detectada antes de la implementación de los requerimientos mensuales de monitoreo de sangre y falleció debido a una hemorragia intracerebral. El inicio de la PTI se produjo, en general, entre 14 y 36 meses después de la primera exposición a letrada. Se deben obtener recuentos sanguíneos completos (complete blood counts, CBC) con diferencial, antes del inicio del tratamiento, y a intervalos mensuales a partir de entonces, hasta 48 meses después de la última infusión. Si se sospecha PTI, se debe obtener un CBC en forma inmediata. Si se confirma el inicio de PTI, debe iniciarse la intervención médica que corresponda, incluida la derivación a un especialista. Los datos de ensayos clínicos sobre ms han mostrado que el cumplimiento de los requisitos de monitoreo de sangre y la educación relacionada con los signos y síntomas de PTI, han llevado a la detección y al tratamiento precoz de PTI, y la mayoría de los casos responden a la terapia médica de primera línea.

Se desconoce el riesgo potencial asociado con reiniciar el tratamiento con letrada después de la aparición de PTI.

Nefropatías

Se han observado nefropatías, incluida la enfermedad de la membrana basal antiglomerular (anti gbm) en el 0,3 % de los pacientes en ensayos clínicos sobre ms y, por lo general, ocurrieron dentro de los 39 meses después de la última administración de letrada. En los ensayos clínicos, se han observado 2 casos de enfermedad anti GBM. Ambos casos fueron graves y se identificaron en forma precoz mediante el monitoreo clínico y de laboratorio, y tuvieron un resultado positivo después del tratamiento.

Las manifestaciones clínicas de nefropatía pueden incluir elevación de creatinina sérica, hematuria y/o proteinuria. Aunque no se observó en ensayos clínicos, la hemorragia

alveolar que se manifiesta como hemoptisis puede presentarse como un componente de la enfermedad anti GBM.

Los niveles de creatinina sérica deben obtenerse antes del inicio del tratamiento y, a partir de entonces, en intervalos mensuales hasta 48 meses después de la última infusión. El análisis de orina con recuentos

De células debe obtenerse cada 3 meses, hasta 48 meses después de la última infusión. La observación de los cambios clínicamente significativos desde el inicio en la creatinina sérica, la hematuria inexplicable y/o la proteinuria, debe indicar la necesidad de una mayor evaluación de las nefropatías, incluida la derivación a un especialista. La detección y el tratamiento precoz de las nefropatías pueden disminuir el riesgo de resultados deficientes.

Se desconoce el riesgo potencial asociado con el reinicio del tratamiento con lemrada después de la aparición de las nefropatías.

Trastornos tiroideos

Se han observado trastornos autoinmunes de la tiroides en aproximadamente un 36 % de los pacientes tratados con 12 mg de lemrada en ensayos clínicos de ms, hasta 4 años después de la primera exposición a lemrada. Los trastornos autoinmunes de la tiroides observados incluyeron hipertiroidismo o hipotiroidismo. La mayoría de los eventos fueron de gravedad leve a moderada.

Ocurrieron eventos graves en <1 % de los pacientes, mientras que únicamente se observó enfermedad de basedow (también conocida como enfermedad de graves), hipertiroidismo e hipotiroidismo en más de 1 paciente. La mayoría de los eventos tiroideos se trataron con terapia médica convencional. Sin embargo, algunos pacientes requirieron intervención quirúrgica.

Deben obtenerse pruebas de función tiroidea (TFT), tales como niveles de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), antes del inicio del tratamiento y cada 3 meses en adelante, hasta 48 meses después de la última infusión.

La enfermedad de la tiroides conlleva riesgos especiales en las mujeres que están embarazadas.

Citopenias

Con poca frecuencia se han informado sospechas de citopenias autoinmunes, tales como neutropenia, anemia hemolítica y pancitopenia en pacientes que participan en ensayos clínicos sobre ms. Los resultados del CBC deben usarse para monitorear las citopenias. Si se confirma una citopenia, debe iniciarse de inmediato la intervención médica que corresponda, incluida la derivación a un especialista.

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 y precauciones de uso.
- Inserto versión (v2 Nov-2015)/ CCDS (v4 11-Sep-2015).

Nuevas Advertencias y precauciones de uso:

Antes del tratamiento, el paciente deberá recibir información educativa e informarse de los riesgos y los beneficios, así como de la necesidad de comprometerse a un seguimiento de 48 meses tras la última administración de LEMTRADA. Se deberá recordar al paciente el permanecer vigilante para los síntomas que puede experimentar y buscar ayuda médica inmediata si lo requiere.

Autoinmunidad:

El tratamiento con Lemtrada puede provocar la formación de autoanticuerpos y aumentar el riesgo de afecciones autoinmunes, entre ellas púrpura trombocitopénica inmunitaria (PTI), trastornos de la tiroides o, con poca frecuencia, nefropatías (p. ej., la enfermedad de la membrana basal antiglomerular).

Púrpura trombocitopénica inmunitaria:

Se han observado eventos graves de PTI en aproximadamente el 1 % de los pacientes tratados con Lemtrada, en ensayos clínicos controlados sobre esclerosis múltiple (MS). En un estudio clínico controlado en pacientes con MS, 1 paciente desarrolló PTI, la cual no fue detectada antes de la implementación de los requerimientos mensuales de monitoreo de sangre y falleció debido a una hemorragia intracerebral. El inicio de la PTI se produjo, en general, entre 14 y 36 meses después de la primera exposición a Lemtrada. Se deben obtener recuentos sanguíneos completos (complete blood counts, CBC) con diferencial, antes del inicio del tratamiento, y a intervalos mensuales a partir de entonces, hasta 48 meses después de la última infusión. Si se sospecha PTI, se debe obtener un CBC en forma inmediata. Si se confirma el inicio de PTI, debe iniciarse la intervención médica que corresponda, incluida la derivación a un especialista. Los datos de ensayos clínicos sobre MS han mostrado que el cumplimiento de los requisitos de monitoreo de sangre y la educación relacionada con los signos y síntomas de PTI, han llevado a la detección y al tratamiento precoz de PTI, y la mayoría de los casos responden a la terapia médica de primera línea.

Se desconoce el riesgo potencial asociado con reiniciar el tratamiento con Lemtrada después de la aparición de PTI.

Nefropatías:

Se han observado nefropatías, incluida la enfermedad de la membrana basal antiglomerular (anti GBM) en el 0,3 % de los pacientes en ensayos clínicos sobre MS y, por lo general, ocurrieron dentro de los 39 meses después de la última administración de Lemtrada. En los ensayos clínicos, se han observado 2 casos de enfermedad anti GBM. Ambos casos fueron graves y se identificaron en forma precoz mediante el monitoreo clínico y de laboratorio, y tuvieron un resultado positivo después del tratamiento.

Las manifestaciones clínicas de nefropatía pueden incluir elevación de creatinina sérica, hematuria y/o proteinuria. Aunque no se observó en ensayos clínicos, la hemorragia alveolar que se manifiesta como hemoptisis puede presentarse como un componente de la enfermedad anti GBM.

Los niveles de creatinina sérica y el uroanálisis deben obtenerse antes del inicio del tratamiento y, a partir de entonces, en intervalos mensuales hasta 48 meses después de la última infusión. La observación de los cambios clínicamente significativos desde el inicio en la creatinina sérica, la hematuria inexplicable y/o la proteinuria, debe indicar la necesidad de una mayor evaluación de las nefropatías, incluida la derivación a un especialista. La detección y el tratamiento precoz de las nefropatías pueden disminuir el riesgo de resultados deficientes. Se desconoce el riesgo potencial asociado con el reinicio del tratamiento con Lemtrada después de la aparición de las nefropatías.

Trastornos tiroideos:

Se han observado trastornos autoinmunes de la tiroides en aproximadamente un 36 % de los pacientes tratados con 12 mg de Lemtrada en ensayos clínicos de MS, hasta 4 años después de la primera exposición a Lemtrada. Los trastornos autoinmunes de la tiroides observados incluyeron hipertiroidismo o hipotiroidismo. La mayoría de los eventos fueron de gravedad leve a moderada. Ocurrieron eventos graves en <1 % de los pacientes, mientras que únicamente se observó enfermedad de Basedow (también conocida como enfermedad de Graves), hipertiroidismo e hipotiroidismo en más de 1 paciente. La mayoría de los eventos tiroideos se trataron con terapia médica convencional. Sin embargo, algunos pacientes requirieron intervención quirúrgica.

En los ensayos clínicos, se permitió que los pacientes que habían desarrollado acontecimientos tiroideos volvieran a recibir tratamiento con Lemtrada. Aproximadamente el 6% de los pacientes de la población total estudiada desarrollaron un evento adverso tiroideo durante el año de seguimiento al inicio del tratamiento de alemtuzumab y volvieron a recibir el tratamiento. La mayoría de estos pacientes que volvieron a recibir el tratamiento no experimentaron un empeoramiento de la intensidad de los trastornos tiroideos.

Deben obtenerse pruebas de función tiroidea (TFT), tales como niveles de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), antes del inicio del tratamiento y cada 3 meses en adelante, hasta 48 meses después de la última infusión.

La enfermedad de la tiroides conlleva riesgos especiales en las mujeres que están embarazadas.

Citopenias:

Con poca frecuencia se han informado sospechas de citopenias autoinmunes, tales como neutropenia, anemia hemolítica y pancitopenia en pacientes que participan en ensayos clínicos sobre MS. Los resultados del CBC deben usarse para monitorear las citopenias. Si se confirma una citopenia, debe iniciarse de inmediato la intervención médica que corresponda, incluida la derivación a un especialista.

Reacciones asociadas a la infusión:

En los ensayos clínicos, se definieron las reacciones asociadas a la infusión (RAI) como cualquier evento adverso que ocurre durante o dentro de las 24 horas de realizada la infusión de Lemtrada. La mayoría de los pacientes tratados con Lemtrada en ensayos clínicos controlados sobre MS experimentaron RAI de leves a moderadas durante y/o hasta 24 horas después de la administración de 12 mg de Lemtrada. Estas RAI incluyeron a menudo: dolor de cabeza, sarpullido, pirexia, náuseas, urticaria, prurito, insomnio, escalofríos, rubefacción, fatiga, disnea, disgeusia, malestar en el pecho, sarpullido generalizado, taquicardia, bradicardia, dispepsia, mareos, y dolor. En el 3 % de los pacientes se presentaron reacciones graves, incluidos casos de pirexia, urticaria, fibrilación auricular, náuseas, malestar en el pecho e hipotensión. Además, se ha informado anafilaxia en forma poco frecuente.

Se recomienda que los pacientes sean medicados previamente con corticosteroides, inmediatamente antes del inicio de la infusión de Lemtrada durante los 3 primeros días de cualquier ciclo de tratamiento para mitigar los efectos de las reacciones a la infusión. En ensayos clínicos, los pacientes fueron tratados previamente con 1.000 mg de

metilprednisolona, durante los primeros 3 días de cada ciclo de tratamiento con Lemtrada. También podría considerarse el tratamiento previo con antihistamínicos y/o antipiréticos, antes de la administración de Lemtrada.

La mayoría de los pacientes en estudios clínicos controlados recibieron antihistamínicos y/o antipiréticos, antes de al menos 1 infusión de Lemtrada. Los pacientes pueden presentar RAI a pesar del tratamiento previo. Se recomienda observar si aparecen reacciones a la infusión durante 2 horas después de cada infusión de Lemtrada. Los médicos deben conocer el historial cardiaco del paciente ya que las reacciones asociadas a la infusión pueden incluir síntomas cardiacos como taquicardia. Si se presenta una RAI, se debe proporcionar el tratamiento sintomático correspondiente, según sea necesario. Si la infusión no es bien tolerada, se puede extender la duración de la infusión. Si se producen reacciones graves a la infusión, se debe considerar la interrupción inmediata de la infusión IV. Se debe disponer de recursos para el manejo de las reacciones graves o de anafilaxia.

Infecciones

Se produjeron infecciones en el 71 % de los pacientes tratados con 12 mg de Lemtrada, en comparación con el 53 % de los pacientes tratados con Rebif® (interferón beta-1a [IFNB-1a]) en ensayos clínicos controlados sobre MS, con duraciones de hasta 2 años y fueron de gravedad predominantemente leve a moderada. Las infecciones que se produjeron más a menudo en pacientes tratados con Lemtrada que en pacientes tratados con IFNB-1a incluyeron: nasofaringitis, infección de las vías urinarias, infección de las vías respiratorias superiores, sinusitis, herpes bucal, influenza y bronquitis. En ensayos clínicos controlados sobre MS, se observaron infecciones graves en el 2,7 % de los pacientes tratados con Lemtrada, en comparación con el 1,0 % de los pacientes tratados con IFNB-1a. Las infecciones graves en el grupo con Lemtrada incluyeron: apendicitis, gastroenteritis, neumonía, herpes zóster e infección de los dientes. Las infecciones generalmente fueron de duración normal y se resolvieron después del tratamiento médico convencional.

Infecciones graves del virus de la varicela zóster, incluida la reactivación de la varicela primaria y la varicela zóster, se han producido más a menudo en pacientes tratados con 12 mg de Lemtrada (0,3 %) en ensayos clínicos, en comparación con IFNB-1a (0 %). También se ha informado infección del virus del papiloma humano (human papilloma virus, HPV) cervical, incluida la displasia cervical, en pacientes tratados con 12 mg de Lemtrada (2 %). Se recomienda que las pacientes se realicen el examen de detección de HPV en forma anual.

Se ha informado tuberculosis en los pacientes tratados con Lemtrada e IFNB-1a en ensayos clínicos controlados. Se ha informado tuberculosis activa y latente en el 0,3 % de los pacientes tratados con Lemtrada, con más frecuencia en regiones endémicas. Antes del inicio de Lemtrada, se debe realizar el examen de detección de tuberculosis de acuerdo con las pautas locales.

Se observaron infecciones fúngicas superficiales, especialmente candidiasis oral y vaginal, más comúnmente en pacientes tratados con Lemtrada (12 %) que en pacientes tratados con IFNB-1a (3 %) en ensayos clínicos de MS.

Se ha informado de meningitis por Listeria en los pacientes tratados con Lemtrada. La duración del riesgo incrementado para meningitis por Listeria no es clara, aunque los casos de meningitis por Listeria generalmente ocurrieron entre el mes 1 de tratamiento con alemtuzumab. Los pacientes deben evitar o cocinar adecuadamente los alimentos que sean fuentes potenciales de Listeria monocytogenes.

Los médicos deben considerar retrasar el inicio de la administración de Lemtrada en pacientes con infección activa hasta que la infección esté completamente controlada.

Debe iniciarse profilaxis con un agente oral antiherpes a partir del primer día del tratamiento de Lemtrada y continuar por un mínimo de 1 mes, después de cada ciclo de tratamiento.

Lemtrada no se ha administrado para el tratamiento de MS de forma concomitante con terapias antineoplásicas o inmunosupresoras. El uso concomitante de Lemtrada con cualquiera de estas terapias puede aumentar el riesgo de inmunosupresión.

No hay datos disponibles acerca de la asociación de Lemtrada con la reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) o el virus de hepatitis C (VHC), ya que los pacientes con signos de infecciones activas o crónicas fueron excluidos de los ensayos clínicos. Debe considerarse la realización de exámenes de detección en pacientes con alto riesgo de infección de VHB y/o VHC antes del inicio de Lemtrada, y se debe ejercer precaución al recetar Lemtrada a pacientes identificados como portadores de VHB y/o VHC, ya que estos pacientes pueden tener riesgo de daño hepático irreversible relacionado con la reactivación potencial del virus como consecuencia de sus estados preexistentes.

Anticoncepción

Se observó transferencia a la placenta y actividad farmacológica de Lemtrada en ratones durante la gestación y después del parto. Las mujeres fértiles deben usar

métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento, y durante 4 meses después del ciclo de tratamiento con Lemtrada.

Vacunas

Se recomienda que los pacientes hayan completado los requisitos de vacunación locales, al menos 6 semanas antes del tratamiento con Lemtrada. No se ha estudiado la capacidad de generar una respuesta inmune a cualquier vacuna después del tratamiento con Lemtrada.

No se ha estudiado formalmente la seguridad de la inmunización con virus vivos después de un ciclo de tratamiento con Lemtrada en ensayos clínicos controlados sobre MS y no se deben administrar estas vacunas a pacientes con MS que han recibido un ciclo de Lemtrada recientemente.

Vacunación/prueba del anticuerpo del virus de la varicela zóster

Al igual que con cualquier fármaco inmunomodulador, antes de iniciar un ciclo de tratamiento con Lemtrada, se deben realizar análisis a los pacientes sin historial de varicela o sin vacunación contra el virus de la varicela zóster (VVZ) para detectar anticuerpos contra el VVZ. Debe considerarse la vacunación contra el VVZ en pacientes que obtuvieron resultados negativos en el análisis de anticuerpos antes del inicio del tratamiento con Lemtrada. Para permitir que se produzca el efecto completo de la vacunación de VVZ, posponga el tratamiento con Lemtrada por 6 semanas después de la vacunación.

Pruebas de laboratorio útiles para el control de los pacientes

Deben realizarse pruebas de laboratorio a intervalos periódicos durante 48 meses después del último ciclo de tratamiento con Lemtrada para controlar la aparición de signos precoces de enfermedad autoinmune:

- CBC con diferencial (previo al inicio del tratamiento y a intervalos mensuales a partir de entonces)
- Niveles de creatinina sérica (antes del inicio de tratamiento y a intervalos mensuales a partir de entonces)
- Uroanálisis (antes del inicio del tratamiento y a intervalos mensuales a partir de entonces)

- Prueba de función de la tiroides, como el nivel de TSH (antes del inicio del tratamiento y cada 3 meses a partir de entonces)

Efectos en la capacidad para conducir y manejar maquinaria pesada

No se han realizado estudios sobre los efectos de alemtuzumab en la capacidad para conducir y manejar máquinas.

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:

- Inserto versión (v2 Nov-2015)/ CCDS (v4 11-Sep-2015).
- Modificación de Advertencias y precauciones de uso las cuales en adelante figurarán:

Advertencias y precauciones de uso:

Antes del tratamiento, el paciente deberá recibir información educativa e informarse de los riesgos y los beneficios, así como de la necesidad de comprometerse a un seguimiento de 48 meses tras la última administración de Lemtrada. Se deberá recordar al paciente el permanecer vigilante para los síntomas que puede experimentar y buscar ayuda médica inmediata si lo requiere.

Autoinmunidad:

El tratamiento con Lemtrada puede provocar la formación de autoanticuerpos y aumentar el riesgo de afecciones autoinmunes, entre ellas púrpura trombocitopénica inmunitaria (PTI), trastornos de la tiroides o, con poca frecuencia, nefropatías (p. ej., la enfermedad de la membrana basal antiglomerular).

Púrpura trombocitopénica inmunitaria:

Se han observado eventos graves de PTI en aproximadamente el 1 % de los pacientes tratados con Lemtrada, en ensayos clínicos controlados sobre esclerosis múltiple (MS). En un estudio clínico controlado en pacientes con MS, 1 paciente desarrolló PTI, la cual no fue detectada antes de la implementación de los requerimientos mensuales de monitoreo de sangre y falleció debido a una hemorragia intracerebral. El inicio de la PTI se produjo, en general, entre 14 y 36

meses después de la primera exposición a Lemtrada. Se deben obtener recuentos sanguíneos completos (complete blood counts, CBC) con diferencial, antes del inicio del tratamiento, y a intervalos mensuales a partir de entonces, hasta 48 meses después de la última infusión. Si se sospecha PTI, se debe obtener un CBC en forma inmediata. Si se confirma el inicio de PTI, debe iniciarse la intervención médica que corresponda, incluida la derivación a un especialista. Los datos de ensayos clínicos sobre MS han mostrado que el cumplimiento de los requisitos de monitoreo de sangre y la educación relacionada con los signos y síntomas de PTI, han llevado a la detección y al tratamiento precoz de PTI, y la mayoría de los casos responden a la terapia médica de primera línea.

Se desconoce el riesgo potencial asociado con reiniciar el tratamiento con Lemtrada después de la aparición de PTI.

Nefropatías:

Se han observado nefropatías, incluida la enfermedad de la membrana basal antiglomerular (anti GBM) en el 0,3 % de los pacientes en ensayos clínicos sobre MS y, por lo general, ocurrieron dentro de los 39 meses después de la última administración de Lemtrada. En los ensayos clínicos, se han observado 2 casos de enfermedad anti GBM. Ambos casos fueron graves y se identificaron en forma precoz mediante el monitoreo clínico y de laboratorio, y tuvieron un resultado positivo después del tratamiento.

Las manifestaciones clínicas de nefropatía pueden incluir elevación de creatinina sérica, hematuria y/o proteinuria. Aunque no se observó en ensayos clínicos, la hemorragia alveolar que se manifiesta como hemoptisis puede presentarse como un componente de la enfermedad anti GBM.

Los niveles de creatinina sérica y el uroanálisis deben obtenerse antes del inicio del tratamiento y, a partir de entonces, en intervalos mensuales hasta 48 meses después de la última infusión. La observación de los cambios clínicamente significativos desde el inicio en la creatinina sérica, la hematuria inexplicable y/o la proteinuria, debe indicar la necesidad de una mayor evaluación de las nefropatías, incluida la derivación a un especialista. La detección y el tratamiento precoz de las nefropatías pueden disminuir el riesgo de resultados deficientes. Se desconoce el riesgo potencial asociado con el reinicio del tratamiento con Lemtrada después de la aparición de las nefropatías.

Trastornos tiroideos:

Se han observado trastornos autoinmunes de la tiroides en aproximadamente un 36 % de los pacientes tratados con 12 mg de Lemtrada en ensayos clínicos de MS, hasta 4 años después de la primera exposición a Lemtrada. Los trastornos autoinmunes de la tiroides observados incluyeron hipertiroidismo o hipotiroidismo. La mayoría de los eventos fueron de gravedad leve a moderada. Ocurrieron eventos graves en <1 % de los pacientes, mientras que únicamente se observó enfermedad de Basedow (también conocida como enfermedad de Graves), hipertiroidismo e hipotiroidismo en más de 1 paciente. La mayoría de los eventos tiroideos se trataron con terapia médica convencional. Sin embargo, algunos pacientes requirieron intervención quirúrgica.

En los ensayos clínicos, se permitió que los pacientes que habían desarrollado acontecimientos tiroideos volvieran a recibir tratamiento con Lemtrada. Aproximadamente el 6% de los pacientes de la población total estudiada desarrollaron un evento adverso tiroideo durante el año de seguimiento al inicio del tratamiento de alemtuzumab y volvieron a recibir el tratamiento. La mayoría de estos pacientes que volvieron a recibir el tratamiento no experimentaron un empeoramiento de la intensidad de los trastornos tiroideos.

Deben obtenerse pruebas de función tiroidea (TFT), tales como niveles de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), antes del inicio del tratamiento y cada 3 meses en adelante, hasta 48 meses después de la última infusión.

La enfermedad de la tiroides conlleva riesgos especiales en las mujeres que están embarazadas.

Citopenias:

Con poca frecuencia se han informado sospechas de citopenias autoinmunes, tales como neutropenia, anemia hemolítica y pancitopenia en pacientes que participan en ensayos clínicos sobre MS. Los resultados del CBC deben usarse para monitorear las citopenias. Si se confirma una citopenia, debe iniciarse de inmediato la intervención médica que corresponda, incluida la derivación a un especialista.

Reacciones asociadas a la infusión:

En los ensayos clínicos, se definieron las reacciones asociadas a la infusión (RAI) como cualquier evento adverso que ocurre durante o dentro de las 24 horas de realizada la infusión de Lemtrada. La mayoría de los pacientes tratados con Lemtrada en ensayos clínicos controlados sobre MS experimentaron RAI de leves

a moderadas durante y/o hasta 24 horas después de la administración de 12 mg de Lemtrada. Estas RAI incluyeron a menudo: dolor de cabeza, sarpullido, pirexia, náuseas, urticaria, prurito, insomnio, escalofríos, rubefacción, fatiga, disnea, disgeusia, malestar en el pecho, sarpullido generalizado, taquicardia, bradicardia, dispepsia, mareos, y dolor . En el 3 % de los pacientes se presentaron reacciones graves, incluidos casos de pirexia, urticaria, fibrilación auricular, náuseas, malestar en el pecho e hipotensión. Además, se ha informado anafilaxia en forma poco frecuente.

Se recomienda que los pacientes sean medicados previamente con corticosteroides, inmediatamente antes del inicio de la infusión de Lemtrada durante los 3 primeros días de cualquier ciclo de tratamiento para mitigar los efectos de las reacciones a la infusión. En ensayos clínicos, los pacientes fueron tratados previamente con 1.000 mg de metilprednisolona, durante los primeros 3 días de cada ciclo de tratamiento con Lemtrada. También podría considerarse el tratamiento previo con antihistamínicos y/o antipiréticos, antes de la administración de Lemtrada.

La mayoría de los pacientes en estudios clínicos controlados recibieron antihistamínicos y/o antipiréticos, antes de al menos 1 infusión de Lemtrada. Los pacientes pueden presentar RAI a pesar del tratamiento previo. Se recomienda observar si aparecen reacciones a la infusión durante 2 horas después de cada infusión de Lemtrada. Los médicos deben conocer el historial cardiaco del paciente ya que las reacciones asociadas a la infusión pueden incluir síntomas cardiacos como taquicardia. Si se presenta una RAI, se debe proporcionar el tratamiento sintomático correspondiente, según sea necesario. Si la infusión no es bien tolerada, se puede extender la duración de la infusión. Si se producen reacciones graves a la infusión, se debe considerar la interrupción inmediata de la infusión IV. Se debe disponer de recursos para el manejo de las reacciones graves o de anafilaxia.

Infecciones

Se produjeron infecciones en el 71 % de los pacientes tratados con 12 mg de Lemtrada, en comparación con el 53 % de los pacientes tratados con Rebif® (interferón beta-1a [IFNB-1a]) en ensayos clínicos controlados sobre MS, con duraciones de hasta 2 años y fueron de gravedad predominantemente leve a moderada. Las infecciones que se produjeron más a menudo en pacientes tratados con Lemtrada que en pacientes tratados con IFNB-1a incluyeron: nasofaringitis, infección de las vías urinarias, infección de las vías respiratorias superiores, sinusitis, herpes bucal, influenza y bronquitis. En ensayos clínicos

controlados sobre MS, se observaron infecciones graves en el 2,7 % de los pacientes tratados con Lemtrada, en comparación con el 1,0 % de los pacientes tratados con IFNB-1a. Las infecciones graves en el grupo con Lemtrada incluyeron: apendicitis, gastroenteritis, neumonía, herpes zóster e infección de los dientes. Las infecciones generalmente fueron de duración normal y se resolvieron después del tratamiento médico convencional.

Infecciones graves del virus de la varicela zóster, incluida la reactivación de la varicela primaria y la varicela zóster, se han producido más a menudo en pacientes tratados con 12 mg de Lemtrada (0,3 %) en ensayos clínicos, en comparación con IFNB-1a (0 %). También se ha informado infección del virus del papiloma humano (human papilloma virus, HPV) cervical, incluida la displasia cervical, en pacientes tratados con 12 mg de Lemtrada (2 %). Se recomienda que las pacientes se realicen el examen de detección de HPV en forma anual.

Se ha informado tuberculosis en los pacientes tratados con Lemtrada e IFNB-1a en ensayos clínicos controlados. Se ha informado tuberculosis activa y latente en el 0,3 % de los pacientes tratados con Lemtrada, con más frecuencia en regiones endémicas. Antes del inicio de Lemtrada, se debe realizar el examen de detección de tuberculosis de acuerdo con las pautas locales.

Se observaron infecciones fúngicas superficiales, especialmente candidiasis oral y vaginal, más comúnmente en pacientes tratados con Lemtrada (12 %) que en pacientes tratados con IFNB-1a (3 %) en ensayos clínicos de MS.

Se ha informado de meningitis por Listeria en los pacientes tratados con Lemtrada. La duración del riesgo incrementado para meningitis por Listeria no es clara, aunque los casos de meningitis por Listeria generalmente ocurrieron entre el mes 1 de tratamiento con alemtuzumab. Los pacientes deben evitar o cocinar adecuadamente los alimentos que sean fuentes potenciales de Listeria monocitógenas.

Los médicos deben considerar retrasar el inicio de la administración de Lemtrada en pacientes con infección activa hasta que la infección esté completamente controlada.

Debe iniciarse profilaxis con un agente oral antiherpes a partir del primer día del tratamiento de Lemtrada y continuar por un mínimo de 1 mes, después de cada ciclo de tratamiento.

Lemtrada no se ha administrado para el tratamiento de MS de forma concomitante con terapias antineoplásicas o inmunosupresoras. El uso concomitante de Lemtrada con cualquiera de estas terapias puede aumentar el riesgo de inmunosupresión.

No hay datos disponibles acerca de la asociación de Lemtrada con la reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) o el virus de hepatitis C (VHC), ya que los pacientes con signos de infecciones activas o crónicas fueron excluidos de los ensayos clínicos. Debe considerarse la realización de exámenes de detección en pacientes con alto riesgo de infección de VHB y/o VHC antes del inicio de Lemtrada, y se debe ejercer precaución al recetar Lemtrada a pacientes identificados como portadores de VHB y/o VHC, ya que estos pacientes pueden tener riesgo de daño hepático irreversible relacionado con la reactivación potencial del virus como consecuencia de sus estados preexistentes.

Anticoncepción

Se observó transferencia a la placenta y actividad farmacológica de Lemtrada en ratones durante la gestación y después del parto. Las mujeres fértiles deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento, y durante 4 meses después del ciclo de tratamiento con Lemtrada.

Vacunas

Se recomienda que los pacientes hayan completado los requisitos de vacunación locales, al menos 6 semanas antes del tratamiento con Lemtrada. No se ha estudiado la capacidad de generar una respuesta inmune a cualquier vacuna después del tratamiento con Lemtrada.

No se ha estudiado formalmente la seguridad de la inmunización con virus vivos después de un ciclo de tratamiento con Lemtrada en ensayos clínicos controlados sobre MS y no se deben administrar estas vacunas a pacientes con MS que han recibido un ciclo de Lemtrada recientemente.

Vacunación/prueba del anticuerpo del virus de la varicela zóster

Al igual que con cualquier fármaco inmunomodulador, antes de iniciar un ciclo de tratamiento con Lemtrada, se deben realizar análisis a los pacientes sin historial de varicela o sin vacunación contra el virus de la varicela zóster (VVZ) para detectar anticuerpos contra el VVZ. Debe considerarse la vacunación contra el VVZ en pacientes que obtuvieron resultados negativos en el análisis de

anticuerpos antes del inicio del tratamiento con Lemtrada. Para permitir que se produzca el efecto completo de la vacunación de VVZ, posponga el tratamiento con Lemtrada por 6 semanas después de la vacunación.

Pruebas de laboratorio útiles para el control de los pacientes

Deben realizarse pruebas de laboratorio a intervalos periódicos durante 48 meses después del último ciclo de tratamiento con Lemtrada para controlar la aparición de signos precoces de enfermedad autoinmune:

- CBC con diferencial (previo al inicio del tratamiento y a intervalos mensuales a partir de entonces)
- Niveles de creatinina sérica (antes del inicio de tratamiento y a intervalos mensuales a partir de entonces)
- Uroanálisis (antes del inicio del tratamiento y a intervalos mensuales a partir de entonces)
- Prueba de función de la tiroides, como el nivel de TSH (antes del inicio del tratamiento y cada 3 meses a partir de entonces)

Efectos en la capacidad para conducir y manejar maquinaria pesada

No se han realizado estudios sobre los efectos de alemtuzumab en la capacidad para conducir y manejar máquinas.

3.4.2. BAXTER ARTISS

Expediente : 20048461
 Radicado : 2015158148
 Fecha : 26/11/2015
 Interesado : Laboratorios Baxter S.A

Composición: Cada ml de Componente 1: compuesto por Fibrinógeno Humano 91 mg/ml (70 – 110 mg/ml), Aprotinina Sintética 3000 KIU/ml y cada ml del Componente 2: compuesto por Trombina Humana 4,1 UI/ml (3,2 - 5,0 UI), Cloruro de Calcio 40 µmol/ml. (36- 44 µmol/ml)

Forma farmacéutica: Solución congelada

Indicaciones: Indicado como un adhesivo tisular para adherir o sellar tejido subcutáneo en cirugía plástica, reconstructiva y de quemaduras, como un sustituto o un auxiliar de suturas o grapas. Además, artiss está indicado como un ayudante de hemostasia en superficies de tejido subcutáneo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a la aprotinina o a cualquier componente activo o excipiente. Nunca inyecte artiss en los vasos sanguíneos.

Precauciones y advertencias:

Artiss es un agente biológico derivado del plasma humano, con doble inactivación viral y que contiene un inhibidor de proteasa aprotinina de origen sintético por lo tanto la transmisión de virus y patógenos conocidos o desconocidos no puede ser excluida totalmente. En caso de reacciones alérgicas, se deben seguir las pautas de la terapia moderna, por ejemplo administrar antihistaminas, corticoides y/o adrenalina. No usar en niños menores de 1 año. Artiss puede presentar desnaturalización en presencia de alcohol, yodo o metales pesados.

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

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto versión 2014-0000337 Artiss
- Información para prescribir versión 2014-0000337 Artiss

Nuevas contraindicaciones:

- Hipersensibilidad conocida a la aprotinina o a cualquier componente activo o excipiente. Nunca inyecte artiss en los vasos sanguíneos.
- No se debe inyectar baxter-artiss dentro los vasos sanguíneos (venas o arterias) o de los tejidos. Como baxter-artiss forma un coágulo en el lugar de aplicación, la inyección de baxter-artiss puede causar reacciones graves (p.ej., oclusión de los vasos). Baxter-artiss sólo debe aplicarse sobre la superficie de los tejidos como una capa fina donde sea necesario.
- Baxter-artiss no debe emplearse en hemorragias masivas o profusas.
- Baxter-artiss no está indicado para reemplazar las suturas de la piel realizadas para cerrar la herida quirúrgica

- Baxter-artiss no está indicado para usarse en neurocirugía ni como complemento de la sutura en casos de anastomosis gastrointestinal o vascular ya que no se dispone de datos que avalen estas indicaciones.
- Informe a su médico o cirujano si usted sabe que es alérgico a la aprotinina o a alguna proteína bovina.

Nuevas precauciones y advertencias:

Artiss es un agente biológico derivado del plasma humano, con doble inactivación viral y que contiene un inhibidor de proteasa. Aprotinina de origen sintético por lo tanto la transmisión de virus y patógenos conocidos o desconocidos no puede ser excluida totalmente.

En caso de reacciones alérgicas, se deben seguir las pautas de la terapia moderna, por ej.: administrar antihistaminas, corticoides y/o adrenalina

No usar en niños menores de 1 año.

Artiss puede presentar desnaturalización en presencia de alcohol, yodo o metales pesados.

Baxter-artiss no debe ser usado en cirugía laparoscópica.

Se han registrado casos de embolia gaseosa (aire que entra en la circulación y puede ser serio o fatal) con el uso de dispositivos con reguladores de presión para la aplicación de sellantes de fibrina. Este evento parece estar relacionado con el uso de dispositivos aspersores a presiones mayores y/o una distancia más cercana a la superficie del tejido de las recomendadas. Este riesgo parece mayor cuando los sellantes de fibrina son aplicados con spray con aire en comparación con el co2, por lo cual baxter-artiss no puede ser excluido cuando es rociado en una herida abierta.

Cuando baxter-artiss es aplicado usando un dispositivo aspersor, la presión y distancia deben estar de acuerdo al rango recomendado por el fabricante. Baxter-artiss debe ser administrado estrictamente de acuerdo a las instrucciones y solo con dispositivos recomendados para este producto.

Cuando se administre baxter-artiss los cambios en presión sanguínea, el pulso, la saturación de oxígeno y el co2 espiratorio final deben ser monitoreados debido a la posible ocurrencia de un embolismo gaseoso.

Baxter-artiss no se debe usar con aspersores en áreas cerradas del cuerpo.

Si a usted se le ha administrado alguna vez baxter-artiss o aprotinina, puede que su organismo haya desarrollado sensibilidad. Es posible que sea alérgico a este producto, incluso si no tuvo ninguna reacción durante la primera aplicación. Si usted cree que se le ha administrado alguno de los dos productos en alguna operación anterior, debe informar a su médico de ello.

Antes de la administración de baxter-artiss se debe tener la precaución de proteger/cubrir suficientemente las partes del cuerpo exteriores al área de aplicación para prevenir cualquier adhesión de tejido de áreas no deseadas.

Baxter-artiss se aplica como una capa fina. Un grueso excesivo del coágulo puede interferir negativamente con la eficacia del producto y el proceso de recuperación del tejido.

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:

- Inserto versión 2014-0000337 Artiss
- Información para prescribir versión 2014-0000337 Artiss
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias las cuales en adelante figurarán:

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad conocida a la aprotinina o a cualquier componente activo o excipiente. Nunca inyecte artiss en los vasos sanguíneos.
- No se debe inyectar baxter-artiss dentro los vasos sanguíneos (venas o arterias) o de los tejidos. Como baxter-artiss forma un coágulo en el lugar de aplicación, la inyección de baxter-artiss puede causar reacciones graves (p.ej., oclusión de los vasos). Baxter-artiss sólo debe aplicarse sobre la superficie de los tejidos como una capa fina donde sea necesario.
- Baxter-artiss no debe emplearse en hemorragias masivas o profusas.
- Baxter-artiss no está indicado para reemplazar las suturas de la piel realizadas para cerrar la herida quirúrgica
- Baxter-artiss no está indicado para usarse en neurocirugía ni como complemento de la sutura en casos de anastomosis gastrointestinal o vascular ya que no se dispone de datos que avalen estas indicaciones.
- Informe a su médico o cirujano si usted sabe que es alérgico a la aprotinina o a alguna proteína bovina.

Precauciones y advertencias:

- Artiss es un agente biológico derivado del plasma humano, con doble inactivación viral y que contiene un inhibidor de proteasa. Aprotinina de origen sintético por lo tanto la transmisión de virus y patógenos conocidos o desconocidos no puede ser excluida totalmente.
- En caso de reacciones alérgicas, se deben seguir las pautas de la terapia moderna, por ej.: administrar antihistaminas, corticoides y/o adrenalina
- No usar en niños menores de 1 año.

- Artiss puede presentar desnaturalización en presencia de alcohol, yodo o metales pesados.
- Baxter-artiss no debe ser usado en cirugía laparoscópica.
- Se han registrado casos de embolia gaseosa (aire que entra en la circulación y puede ser serio o fatal) con el uso de dispositivos con reguladores de presión para la aplicación de sellantes de fibrina. Este evento parece estar relacionado con el uso de dispositivos aspersores a presiones mayores y/o una distancia más cercana a la superficie del tejido de las recomendadas. Este riesgo parece mayor cuando los sellantes de fibrina son aplicados con spray con aire en comparación con el co2, por lo cual baxter-artiss no puede ser excluido cuando es rociado en una herida abierta.
- Cuando baxter-artiss es aplicado usando un dispositivo aspersor, la presión y distancia deben estar de acuerdo al rango recomendado por el fabricante. Baxter-artiss debe ser administrado estrictamente de acuerdo a las instrucciones y solo con dispositivos recomendados para este producto.
- Cuando se administre baxter-artiss los cambios en presión sanguínea, el pulso, la saturación de oxígeno y el co2 espiratorio final deben ser monitoreados debido a la posible ocurrencia de un embolismo gaseoso.
- Baxter-artiss no se debe usar con aspersores en áreas cerradas del cuerpo.
- Si a usted se le ha administrado alguna vez baxter-artiss o aprotinina, puede que su organismo haya desarrollado sensibilidad. Es posible que sea alérgico a este producto, incluso si no tuvo ninguna reacción durante la primera aplicación. Si usted cree que se le ha administrado alguno de los dos productos en alguna operación anterior, debe informar a su médico de ello.
- Antes de la administración de baxter-artiss se debe tener la precaución de proteger/cubrir suficientemente las partes del cuerpo exteriores al área de aplicación para prevenir cualquier adhesión de tejido de áreas no deseadas.
- Baxter-artiss se aplica como una capa fina. Un grueso excesivo del coágulo puede interferir negativamente con la eficacia del producto y el proceso de recuperación del tejido.

3.4.3. CYLATRON® 200 mcg CYLATRON® 300 mcg

Expediente : 20039874 / 20039872
Radicado : 2015158613 / 2015158616

Fecha : 27/11/2015
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición:

Cada vial contiene 200mcg de Peg Interferon alfa 2 –B

Cada vial contiene 300mcg de Peg Interferon alfa 2 –B

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Cylatron está indicado como tratamiento adyuvante en pacientes con melanoma estadio III microscópico con compromiso ganglionar no palpable.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa, a cualquier interferón o a cualquiera de los excipientes. mujeres en embarazo. hepatitis autoinmune o antecedentes de enfermedad autoinmune.

Enfermedad hepática descompensada o insuficiencia renal severa (depuración de creatina <50ml/min).

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
- Información para prescribir versión 09 2015

Nuevas contraindicaciones:

Cylatron® está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa, a cualquier Interferón o a cualquiera de los excipientes.
- Hepatitis autoinmune.
- Enfermedad hepática descompensada o insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 50 mL/min).

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:

- **Información para prescribir versión 09 2015**
- **Modificación de Contraindicaciones, las cuales en adelante figurarán:**

Contraindicaciones:

Cylatron® está contraindicado en pacientes con:

- **Hipersensibilidad a la sustancia activa, a cualquier Interferón o a cualquiera de los excipientes.**
- **Hepatitis autoinmune.**
- **Enfermedad hepática descompensada o insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 50 mL/min).**

B) PRODUCTOS DE SINTESIS

3.4.4. DOLEX® CONTRA LOS SINTOMAS DE LA GRIPA TABLETAS

Expediente : 19906457
 Radicado : 2015160231
 Fecha : 01/12/2015
 Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 500mg de Acetaminofén + 5mg de Fenilefrina HCl + 2mg de Clorfeniramina Maleato.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Tratamiento sintomático del resfriado común.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, afecciones cardiacas severas, hipertiroidismo, hipertensión. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Niños menores de 12 años.

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 para prescribir Versión 06 (Noviembre de 2015) GDSV4.0.
- Información dirigida al consumidor Versión 06 (Noviembre de 2015) GDSV4.0. (Textos para incluir en los empaques o para generar Inserto)
- Información adicional para el consumidor Versión 06 (Noviembre de 2015) GDSV4.0.

Nuevas precauciones y advertencias:

Precauciones y advertencias (Información para Prescribir):

- Contiene Acetaminofén. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén, descongestionantes, antihistamínicos o medicamentos para la gripa y el resfriado. El uso concomitante con otros productos que contienen Acetaminofén puede conducir a una sobredosis. La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática lo cual puede conducir a un trasplante de hígado o la muerte.
- Se debe tener precaución en pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, ya que el producto contiene Acetaminofén y Clorfeniramina.
- Casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con deficiencia en los niveles de glutatión, como aquellos con desnutrición severa, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal o que son grandes consumidores crónicos de alcohol.
- En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática se incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el Acetaminofén.
- En pacientes con estados de deficiencia de glutatión como sepsis, el uso de Acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica.
- En pacientes con afecciones cardíacas, hipertensión, diabetes, hipertiroidismo, hipertrofia de la próstata, aumento de la presión intraocular (ej. glaucoma), feocromocitoma, enfermedad vascular oclusiva (ej., Fenómeno de Raynaud), epilepsia, bronquitis, bronquiectasia y asma bronquial.
- Las propiedades anticolinérgicas de la clorfeniramina pueden provocar somnolencia, mareo, visión borrosa, deterioro psicomotor y en algunos pacientes puede afectar seriamente la capacidad para manejar máquinas.
- Debe evitarse el consumo del alcohol ya que la clorfeniramina puede aumentar sus efectos.
- Debe consultar al médico si está consumiendo medicamentos que causan sedación, como los ansiolíticos o hipnóticos ya que su uso concurrente con la clorfeniramina puede causar un aumento en los efectos sedantes.
- Usar fenilefrina con precaución en pacientes que se encuentran consumiendo beta-bloqueadores u otros antihipertensivos, o antidepresivos tricíclicos.
- Este producto no debe ser usado por pacientes que toman otros simpaticomiméticos (ej. descongestionantes, inhibidores del apetito y psicoestimulantes como las anfetaminas), o que se encuentran consumiendo otros productos que contienen antihistamínicos, incluyendo aquellos para el tratamiento de la tos y el resfriado.

- Los niños y los ancianos son más propensos a experimentar efectos neurológicos anticolinérgicos y excitación paradójica (ej. aumento de energía, inquietud, nerviosismo).
- Si los síntomas persisten más de 7 días, consulte a su médico.
- Manténgase el producto fuera de la vista y el alcance de los niños.

Precauciones y advertencias (Información para el Consumidor – textos para incluir en los empaques o para generar inserto):

Contiene Acetaminofén. Tomar mucho acetaminofén puede causar un serio daño al hígado. No usar si: -está tomando otros medicamentos para el alivio de la gripa y el resfriado, congestión o bloqueo nasal, estimulantes tipo anfetaminas (a veces usados para tratar los desordenes de déficit de atención), supresores del apetito, u otros que contengan antihistamínicos (a veces usados para tratar las alergias); -toma otro, prescrito o no, que contenga acetaminofén como tratamiento del dolor, fiebre, síntomas de gripa o resfriado o para ayudar a dormir. Siempre leer y seguir lo descrito en los empaques. No usar con otros descongestionantes o antihistamínicos, u otros productos para la gripe o el resfriado. Consultar al médico antes de usar el producto si: -tiene problemas en el hígado o en el riñón; está bajo de peso o desnutrido o toma alcohol regularmente (puede que tenga que evitar el uso de este producto en conjunto o limitar la cantidad de acetaminofén que tome). -Tiene una infección severa, esto puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica. Sus signos incluyen: respiración profunda, rápida y con dificultad; sensación de malestar (nauseas) o de estar enfermo (vómito), o pérdida del apetito. Contactar a su doctor inmediatamente si usted presenta una combinación de estos síntomas. -Tiene hipertensión, enfermedad vascular como el fenómeno de Raynaud (puede aparecer como dolor en los dedos de las manos o los pies, en respuesta al frío o estrés), hipertiroidismo, enfermedad del corazón, problemas de próstata, glaucoma (presión excesiva dentro de los ojos), diabetes, feocromocitoma (tumor cerca del riñón) o epilepsia. Tiene asma, bronquitis o una enfermedad pulmonar crónica. Si los síntomas persisten más de 7 días, consultar a su médico. Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustar la dosificación al concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2014 numeral 3.6.1.

Adicionalmente la Sala no encuentra adecuado ni justificado el documento Información adicional para el consumidor Versión 06 (Noviembre de 2015) GDSV4.0.

3.4.5. DOLEX® FORTE DOLEX® FORTE NF

Expediente : 19945074 - 20060304
 Radicado : 2015155512
 Fecha : 23/11/2015
 Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 500mg de acetaminofén + 65mg de Cafeína.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta.

Indicaciones: Analgésico-Antipirético.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al acetaminofén, la cafeína y/o a los componentes de la fórmula.

Para la información para prescribir: en pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento. Si los síntomas persisten, consulte a su médico. Debe evitarse el consumo excesivo de té o de café simultáneamente con este producto. Manténgase el producto fuera del alcance de los niños. Para la información dirigida al consumidor: consulte al médico antes de consumir el producto sí: -tiene problemas en el hígado o en el riñón. - los síntomas no mejoran. Este medicamento contiene cafeína, evite el consumo en exceso de bebidas que contienen cafeína (ejemplo, té, café y algunas bebidas enlatadas), mientras está tomando este producto. La ingesta de grandes cantidades de cafeína puede producir dificultades para dormir, nerviosismo y una sensación desagradable en el pecho producida por palpitaciones. Manténgase el producto fuera del alcance de los niños.

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 las precauciones y advertencias.
- Información para prescribir versión 05 (Noviembre de 2015) GDSV4.0.
- Información dirigida al consumidor (Textos para incluir en los empaques o para generar Inserto).
- Información adicional para el consumidor.

Nuevas precauciones y advertencias:

Precauciones y advertencias (Información para Prescribir):

- Contiene Acetaminofén. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que contienen Acetaminofén puede conducir a una sobredosis.
- La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática lo cual puede conducir a un trasplante de hígado o la muerte.
- Una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el Acetaminofén. En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento.
- Casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con deficiencia en los niveles de glutatión, como aquellos con desnutrición severa, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal o que son grandes consumidores crónicos de alcohol.
- En pacientes con estados de deficiencia de glutatión como sepsis, el uso de Acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica
- Si los síntomas persisten, consulte a su médico.
- Debe evitarse el consumo excesivo de cafeína (ej. café, té y algunas bebidas enlatadas) simultáneamente con este producto.
- Manténgase el producto fuera del alcance y la vista de los niños.

Precauciones y advertencias (Información para el Consumidor – textos para incluir en los empaques o para generar inserto):

Contiene acetaminofén. Tomar mucho acetaminofén puede causar un serio daño al hígado. No usar el medicamento si usted toma otro, prescrito o no, que contenga acetaminofén como tratamiento del dolor, fiebre, síntomas de gripa o resfriado o para ayudar a dormir. Siempre leer y seguir lo descrito en los empaques. Consultar al médico antes de usar si: -tiene problemas en hígado o riñón. -Está bajo de peso o desnutrido. -Toma alcohol regularmente (puede que deba evitar el uso del producto en conjunto o limitar la cantidad de acetaminofén que se tome) -Tiene una infección severa, esto puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica, sus signos incluyen: respiración profunda, rápida y con dificultad; sensación de malestar (nauseas), de estar enfermo (vómito), y pérdida del apetito. Contactar al doctor de inmediato si presenta una combinación de estos síntomas. Este medicamento contiene cafeína, evite el consumo en exceso de bebidas que contienen cafeína (ejemplo, té, café y algunas enlatadas), mientras está tomando este producto. Tomar grandes cantidades de cafeína puede producir dificultad para dormir, nerviosismo y una sensación desagradable en el

pecho producida por palpitations. Consultar al médico si los síntomas no mejora. Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustar la dosificación al concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2014 numeral 3.6.1.

Adicionalmente la Sala no encuentra adecuado ni justificado el documento “Información adicional para el consumidor Versión 05 (Noviembre de 2015) GDSV4.0”.

**3.4.6. DOLEX® NIÑOS 3,2% JARABE
DOLEX ACTIVGEL
DOLEX TABLETAS RECUBIERTAS
DOLEX NIÑOS SUSPENSIÓN
DOLEX DURA+
DOLEX AVANZADO
DOLEX TABLETAS
DOLEX® NIÑOS TABLETAS MASTICABLES
DOLEX 3,2% NIÑOS JARABE**

Expediente : 20058810 / 20068891 / 19904924 / 19994800 / 19977884 / 20001852 / 227348 / 32187 / 19933739

Radicado : 2015155761 / 2015155781 / 2015155778 / 2015155773 / 2015155770 / 2015155767 / 2015155774 / 2015155786 / 2015156229

Fecha : 23/11/2015

Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:

Cada cápsula blanda contiene 500mg de Acetaminofén
Cada tableta recubierta contiene 500mg de Acetaminofén
Cada tableta recubierta contiene 500mg de Acetaminofén
Cada mL contiene 100mg de Acetaminofén
Cada tableta de liberación prolongada contiene 665mg de Acetaminofén
Cada tableta recubierta contiene 500mg de Acetaminofén
Cada tableta contiene 500m de Acetaminofén
Cada tableta masticable contiene 100mg de Acetaminofén
Cada 100mL contiene 5g de Acetaminofén

Formas farmacéuticas:

Solución Oral
 Cápsula Blanda
 Tableta recubierta
 Tableta de liberación prolongada
 Tableta masticable
 Tableta

Indicaciones: Analgesico, Antipiretico.

Contraindicaciones: hipersensibilidad al Acetaminofén.

Precauciones y advertencias: En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento que contiene acetaminofén/paracetamol. Si los síntomas persisten, consulte a su médico. Manténgase el producto fuera del alcance de los niños.

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:

Dolex activgel:

- Modificación de Precauciones y advertencias.
- Información para prescribir Versión 02 (Noviembre de 2015) GDSV4.0
- Información para el consumidor Versión 02 (Noviembre de 2015) GDSV4.0 (textos para incluir en los empaques o para generar inserto)
- Información adicional para el consumidor Versión 02 (Noviembre de 2015) GDSV4.0

- Dolex tabletas recubiertas, dolex tabletas:
- Modificación de Precauciones y advertencias.
- Información para prescribir Versión 07 (Noviembre de 2015) GDSV4.0
- Información para el consumidor Versión 07 (Noviembre de 2015) GDSV4.0 (textos para incluir en los empaques o para generar inserto)
- Información adicional para el consumidor Versión 07 (Noviembre de 2015) GDSV4.0

- Dolex niños suspensión
- Modificación de Precauciones y advertencias.
- Información para prescribir Versión 06 (Noviembre de 2015) GDSV4.0

- Información para el consumidor Versión 06 (Noviembre de 2015) GDSV4.0
- (Textos para incluir en los empaques o para generar inserto)
- Información adicional para el consumidor Versión 06 (Noviembre de 2015) GDSV4.0

- Dolex dura+, Dolex avanzado
- Modificación de Precauciones y advertencias.
- Información para prescribir Versión 04 (Noviembre de 2015) GDSV4.0
- Información para el consumidor Versión 04 (Noviembre de 2015) GDSV4.0
- (Textos para incluir en los empaques o para generar inserto)
- Información adicional para el consumidor Versión 04 (Noviembre de 2015) GDSV4.0

- Dolex® niños tabletas masticables, dolex 3,2% niños jarabe

- Modificación de Precauciones y advertencias.
- Información para prescribir Versión 10 (Noviembre de 2015) GDSV4.0
- Información para el consumidor Versión 10 (Noviembre de 2015) GDSV4.0 (Textos para incluir en los empaques o para generar inserto)
- Información adicional para el consumidor Versión 10 (Noviembre de 2015) GDSV4.0

Nuevas contraindicaciones:

Precauciones y Advertencias:

- Contiene Acetaminofén. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que contienen Acetaminofén puede conducir a una sobredosis.
- La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática lo cual puede conducir a un trasplante de hígado o la muerte.
- Una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el Acetaminofén. En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento.
- Casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con deficiencia en los niveles de glutatión, como aquellos con desnutrición severa, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal o que son grandes consumidores crónicos de alcohol.
- En pacientes con estados de deficiencia de glutatión como sepsis, el uso de Acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica.
- Si los síntomas persisten, consulte a su médico.

- Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños.

Precauciones y advertencias:

Contiene acetaminofén. Tomar mucho acetaminofén puede causar un serio daño al hígado. No usar el medicamento si usted toma otro, prescrito o no, que contenga acetaminofén como tratamiento del dolor, fiebre, síntomas de gripa o resfriado o para ayudar a dormir. Siempre leer y seguir lo descrito en los empaques. Consultar al médico antes de usar si: -tiene problemas en hígado o riñón. -Está bajo de peso o desnutrido. -Toma alcohol regularmente (puede que deba evitar el uso del producto en conjunto o limitar la cantidad de acetaminofén que se tome) -Tiene una infección severa, esto puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica, sus signos incluyen: respiración profunda, rápida y con dificultad; sensación de malestar (nauseas), de estar enfermo (vómito), y pérdida del apetito. Contactar al doctor de inmediato si presenta una combinación de estos síntomas o si no mejoran. Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustar la dosificación al concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2014, numeral 3.6.1.

Adicionalmente la Sala no encuentra adecuado ni justificado los documentos “Información adicional para el consumidor”.

3.4.7. DOLEX® SINUS TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 19963142
 Radicado : 2015158348
 Fecha : 26/11/2015
 Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 500mg de Acetaminofén + 5mg de Fenilefrina HCl + 25mg de Cafeína.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Alivio de la congestión nasal asociada a sinusitis. Alivio de los principales síntomas de la gripa y resfriado común: fiebre, dolor de cabeza, dolor de cuerpo, dolor de garganta, dolor de senos paranasales, nariz tapada, escalofrío.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al acetaminofén y a los componentes de la fórmula. Adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia renal o hepática, afecciones cardíacas severas, hipertensión, hipertiroidismo. Advertencias: consulte a su médico antes de tomar el producto si usted tiene un diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, si tiene tiroides hiperactiva, si es hipertenso o sufre de enfermedad cardíaca, si está tomando medicamentos para el corazón incluyendo beta bloqueadores, si está tomando antidepresores (inhibidores de la monoaminooxidasa-maosa) o los ha tomado en las dos últimas semanas, si está tomando metoclopramida, domperidona o colestiramina, si está embarazada, o en periodo de lactancia, si los síntomas persisten o empeoran. El uso regular diario y prolongado del acetaminofén potencializa el efecto anticoagulante de la warfarina y otras cumarinas, incrementando el riesgo de sangrado. Dosis ocasionales no tienen efectos significativos.

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 para prescribir Versión 07 (Noviembre de 2015) GDSV4.0
- Información para el consumidor Versión 07 (Noviembre de 2015) GDSV4.0 (textos para incluir en los empaques o para generar inserto)
- Información adicional para el consumidor Versión 07 (Noviembre de 2015) GDSV4.0

Nuevas Precauciones y advertencias:

Precauciones y Advertencias:

- Contiene Acetaminofén. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que contienen Acetaminofén puede conducir a una sobredosis.
- La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática lo cual puede conducir a un trasplante de hígado o la muerte.
- Casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con deficiencia en los niveles de glutatión, como aquellos con desnutrición severa, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal o que son grandes consumidores crónicos de alcohol.
- Se debe consultar al médico si el producto va a ser usado en pacientes con hipertensión, enfermedad cardiovascular, diabetes, hipertiroidismo, glaucoma de ángulo cerrado, feocromocitoma, hipertrofia prostática, enfermedad vascular oclusiva (ejemplo

fenómeno de Raynaud), insuficiencia renal o hepática, una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el Acetaminofén, estados de deficiencia de glutatión como sepsis, el uso de acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica.

- Use con precaución en pacientes que están tomando betabloqueadores u otros antihipertensivos, o antidepresivos tricíclicos.
- Este producto no debe ser usado por pacientes que están tomando otros medicamentos simpaticomiméticos (tales como descongestivos, supresores del apetito y estimulantes tipo secundarios anfetamínicos).
- Debe evitarse el consumo excesivo de cafeína (ejemplo té, café o algunas bebidas enlatadas), simultáneamente con este producto.
- Si los síntomas persisten consulte a su médico.
- Manténgase el producto fuera del alcance y la vista de los niños.

Precauciones y Advertencias:

No tomar con otros productos para el alivio de la gripa y el resfriado, y la congestión o bloqueo nasal. Contiene acetaminofén. Tomar mucho acetaminofén puede causar un serio daño al hígado. No usar el medicamento si usted toma otro, prescrito o no, que contenga acetaminofén como tratamiento del dolor, fiebre, síntomas de gripa o resfriado o para ayudar a dormir. Siempre leer y seguir lo descrito en los empaques. Consultar al médico antes de usar si: -tiene problemas en hígado o riñón. -Está bajo de peso o desnutrido. -Toma alcohol regularmente (puede que deba evitar el uso del producto en conjunto o limitar la cantidad de acetaminofén que se tome) -Tiene una infección severa, esto puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica, sus signos incluyen: respiración profunda, rápida y con dificultad; sensación de malestar (nauseas), de estar enfermo (vómito), y pérdida del apetito. Contactar al doctor de inmediato si presenta una combinación de estos síntomas o si no mejoran. -Tiene hipertensión, enfermedad vascular como el fenómeno de Raynaud (puede aparecer como dolor en los dedos de las manos y los pies en respuesta al frío o el estrés), diabetes, hipertiroidismo, glaucoma (presión excesiva dentro del ojo), feocromocitoma (tumor cerca al riñón), o problemas de la próstata. Contiene cafeína, evitar el consumo excesivo de cafeína (ejemplo té, café o algunas bebidas enlatadas), simultáneamente con este producto. Consultar al médico si los síntomas persisten. Mantener fuera del alcance y la vista de los niños.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustar la dosificación al concepto emitido mediante Acta No. 3 de 2014 numeral 3.6.1.

Adicionalmente la Sala no encuentra adecuado ni justificado el documento “Información adicional para el consumidor Versión 07 (Noviembre de 2015) GDSV4.0”.

3.4.8. DOLEX G® NIÑOS

Expediente : 19948272
 Radicado : 2015158345
 Fecha : 26/11/2015
 Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición: Cada 5mL contiene 150mg de Acetaminofén + 1mg de Clorfeniramina Maleato.

Forma farmacéutica: Jarabe

Indicaciones: Manejo sintomático del resfriado común.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al acetaminofén, clorfeniramina, antihistamínicos o a cualquier otro componente de la fórmula. Pacientes que están tomando o han tomado en las últimas dos semanas, medicamentos con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO), toda vez que la actividad anticolinérgica de la clorfeniramina se intensifica por los este tipo de sustancias. Niños menores de 2 años.

Precauciones y Advertencias: En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento. Se debe tener precaución en pacientes ya que el producto contiene acetaminofén y clorfeniramina; en pacientes que padecen afecciones cardiacas, hipertensión, hipertrofia de la próstata, aumento de la presión intraocular (ejemplo glaucoma), epilepsia, bronquitis, bronquiectasia y asma bronquial. Las propiedades anticolinérgicas de la clorfeniramina pueden provocar somnolencia, mareo, visión borrosa, deterioro psicomotor y en algunos pacientes puede afectar seriamente la capacidad para manejar máquinas. Debe evitarse el consumo del alcohol ya que la clorfeniramina puede aumentar sus efectos. Debe consultar al médico si está consumiendo medicamentos que causan sedación, tales como los ansiolíticos o hipnóticos ya que su uso concurrente con la clorfeniramina puede causar un aumento en los efectos sedantes. Los niños y los ancianos son más propensos a experimentar efectos neurológicos anticolinérgicos y excitación paradójica (por ejemplo, aumento de

energía, inquietud, nerviosismo). Si los síntomas persisten, consulte a su médico. Manténgase el producto fuera del alcance de los niños.

Contraindicaciones: No usar si: es alérgico al acetaminofén, la clorfeniramina, otros antihistamínicos o a cualquier otro componente de la fórmula, esta o ha tomado durante las dos últimas semanas, inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO).

Precauciones y Advertencias: no use si: el niño está tomando otros medicamentos para el alivio de la gripe, el resfriado común, la tos u otros medicamentos que contienen antihistamínicos (a veces se utilizan para tratar alergias) o acetaminofén.

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 para prescribir versión 06 (Noviembre de 2015) GDSV4.0 CFV1.0
- Información dirigida al consumidor versión 06 (Noviembre de 2015) GDSV4.0 CFV1.0 (Textos para incluir en los empaques o para generar Inserto)
- Información adicional para el consumidor versión 06 (Noviembre de 2015) GDSV4.0 CFV1.0

Nuevas Precauciones y advertencias:

Precauciones y advertencias:

- Contiene Acetaminofén. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que contienen Acetaminofén puede conducir a una sobredosis.
- La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática lo cual puede conducir a un trasplante de hígado o la muerte.
- Una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el Acetaminofén. En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento.
- Casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con deficiencia en los niveles de glutatión, como aquellos con desnutrición severa, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal o que son grandes consumidores crónicos de alcohol.
- En pacientes con estados de deficiencia de glutatión como sepsis, el uso de Acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica.

- Se debe tener precaución en pacientes ya que el producto contiene acetaminofén y clorfeniramina; en pacientes que padecen afecciones cardiacas, hipertensión, hipertrofia de la próstata, aumento de la presión intraocular (ejemplo glaucoma), epilepsia, bronquitis, bronquiectasia y asma bronquial.
- Las propiedades anticolinérgicas de la clorfeniramina pueden provocar somnolencia, mareo, visión borrosa, deterioro psicomotor y en algunos pacientes puede afectar seriamente la capacidad para manejar máquinas.
- Debe evitarse el consumo del alcohol ya que la clorfeniramina puede aumentar sus efectos.
- Debe consultar al médico si está consumiendo medicamentos que causan sedación, tales como los ansiolíticos o hipnóticos ya que su uso concurrente con la clorfeniramina puede causar un aumento en los efectos sedantes
- Los niños y los ancianos son más propensos a experimentar efectos neurológicos anticolinérgicos y excitación paradójica (por ejemplo, aumento de energía, inquietud, nerviosismo)
- Si los síntomas persisten, consulte a su médico.
- Manténgase el producto fuera del alcance y la vista de los niños.

Precauciones y advertencias:

Contiene acetaminofén. Tomar mucho acetaminofén puede causar un serio daño al hígado. No usar el medicamento si usted toma otro, prescrito o no, que contenga acetaminofén como tratamiento del dolor, fiebre, síntomas de gripa o resfriado o para ayudar a dormir. Está tomando antihistaminicos, incluyendo productos para el alivio de la tos y el resfriado. Siempre leer y seguir lo descrito en los empaques. Consultar al médico antes de usar si: -tiene problemas en hígado o riñón. -Está bajo de peso o desnutrido. -Toma alcohol regularmente (puede que deba evitar el uso del producto en conjunto o limitar la cantidad de acetaminofén que se tome), evitar el consumo de alcohol con este medicamento. -Tiene una infección severa, esto puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica, sus signos incluyen: respiración profunda, rápida y con dificultad; sensación de malestar (nauseas), de estar enfermo (vómito), y pérdida del apetito, contactar al doctor de inmediato si presenta una combinación de estos síntomas o si no mejoran. -Tiene hipertensión, enfermedad cardiaca, epilepsia (convulsiones), hipertrofia de la próstata, glaucoma, (excesiva presión intraocular), asma, bronquitis, o enfermedad pulmonar crónica. -Está embarazada o lactando. El producto puede causar mareo, somnolencia o visión borrosa; no manejar máquinas hasta asegurarse que no presenta estos síntomas. Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños.

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

interesado debe ajustar los documentos allegados al esquema posológico conceptualizado mediante Acta No. 03 de 2014, numeral 3.6.1

Adicionalmente la Sala no encuentra adecuado ni justificado el documento “Información adicional para el consumidor Versión 06 (Noviembre de 2015) GDSV4.0 CFV1.0”.

3.4.9. DUODART® CAPSULAS

Expediente : 20020466
 Radicado : 2015166047
 Fecha : 11/12/2015
 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 eventos adversos
- Modificación de información relacionada con propiedades farmacológicas
- Inserto versión GDS14/IPI011 de 17 de Agosto de 2015
- Información para prescribir versión GDS14/IPI011 de 17 de Agosto de 2015

Nuevos eventos adversos:

Reacciones Adversas

No se han realizado estudios clínicos con Duodart; sin embargo, a partir del estudio CombAT (Combinación de Avodart y Tamsulosina), una comparación de dutasterida 0.5mg y tamsulosina 0.4mg, administrados una vez al día durante cuatro años de manera concomitante o como monoterapia, existe información disponible sobre la administración concomitante.

También se presenta información sobre los perfiles de eventos adversos de los componentes individuales (dutasterida y tamsulosina).

Coadministración de Dutasterida y Tamsulosina

Datos de Estudios Clínicos

Durante el estudio CombAT, se han reportado los siguientes eventos adversos relacionados con el fármaco, a juicio del investigador (con una incidencia acumulada mayor o igual a 1%).

Reacción Adversa	Incidencia durante el periodo de tratamiento			
	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4

Combinación ^a (n)	(n=1610)	(n=1428)	(n=1283)	(n=1200)
Dutasterida	(n=1623)	(n=1464)	(n=1325)	(n=1200)
Tamsulosina	(n=1611)	(n=1468)	(n=1281)	(n=1112)
Disfunción Eréctil ^b				
Combinación ^a	6%	2%	<1%	<1%
Dutasterida	5%	2%	<1%	<1%
Tamsulosina	3%	1%	<1%	1%
Alteración (disminución) de la libido ^b				
Combinación ^a	5%	<1%	<1%	0%
Dutasterida	4%	1%	<1%	0%
Tamsulosina	2%	<1%	<1%	<1%
Trastornos eyaculatorios ^b				
Combinación ^a	9%	1%	<1%	<1%
Dutasterida	1%	<1%	<1%	<1%
Tamsulosina	3%	<1%	<1%	<1%
Trastornos mamarios ^c				
Combinación ^a	2%	<1%	<1%	<1%
Dutasterida	2%	1%	<1%	<1%
Tamsulosina	<1%	<1%	<1%	0%
Mareos				
Combinación ^a	1%	<1%	<1%	<1%
Dutasterida	<1%	<1%	<1%	<1%
Tamsulosina	1%	<1%	<1%	0%

^A Combinación = dutasterida 0.5 mg una vez al día más tamsulosina 0.4 mg una vez al día.

- ^b Estos eventos adversos de tipo sexual están asociados al tratamiento con dutasterida (incluyendo la monoterapia y la combinación con tamsulosina). Estos eventos adversos pueden persistir después de la discontinuación del tratamiento. Se desconoce el papel de la dutasterida en esta persistencia.
- ^c Incluye hipersensibilidad e ingurgitación mamarias.

Monoterapia con Dutasterida

Datos de Estudios Clínicos

En tres estudios controlados con placebo, en fase III, para evaluar el tratamiento con dutasterida (n=2167) en comparación con el placebo (n=2158), los eventos adversos relacionados con el fármaco, a juicio del investigador, que se observaron uno y dos años después de la terapia, fueron similares en cuanto a tipo y frecuencia que los observados en el grupo que recibió monoterapia con dutasterida en el estudio CombAT.

En una fase de extensión abierta de estos estudios, no hubo cambios aparentes en el perfil de eventos adversos observados durante un periodo adicional de 2 años.

Datos Posteriores a la Comercialización

Además de los eventos adversos reportados a partir de los datos de estudios clínicos, a continuación se enlistan, por clase de sistema de órganos y frecuencia de incidencia, las reacciones adversas posteriores a la comercialización. Las frecuencias se definen como: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), no común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$) y muy rara ($< 1/10,000$), incluyendo reportes aislados. Las categorías de frecuencia, determinadas por datos posteriores a la comercialización, se refieren a tasas de reporte más que a una frecuencia verdadera.

Trastornos del sistema inmunitario

Muy raros: Reacciones alérgicas, incluyendo exantema, prurito, urticaria, edema localizado y angioedema.

Alteraciones psiquiátricas

Muy raro: estado de ánimo depresivo

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Raros: Alopecia (pérdida de vello corporal, principalmente), Hipertrichosis

Alteraciones del aparato reproductor y de la mama
Muy raros: Dolor testicular e hinchazón testicular

Monoterapia con Tamsulosina

Datos de Estudios Clínicos y Datos Posteriores a la Comercialización

GSK no cuenta con la base de datos de seguridad de ningún producto con tamsulosina como único ingrediente, por lo cual las reacciones adversas y las categorías de frecuencia que se enlistan a continuación están sustentadas en información disponible para todo el público. En la siguiente tabla, las reacciones comunes y no comunes coinciden con aquellas que fueron identificadas en un conjunto de estudios clínicos, y las categorías de frecuencia generalmente reflejan la incidencia en comparación con el placebo. Las reacciones raras y muy raras coinciden con aquellas que fueron identificadas a partir de reportes posteriores a la comercialización, y las categorías de frecuencia reflejan las tasas de reporte.

Clase de Sistema de Órganos	Categoría de Frecuencia			
	Común ($\geq 1/100$ <1/10)	No común ($\geq 1/1000$ <1/100)	Rara ($\geq 1/10,000$ <1/1000)	Muy rara (<1/10,000) incluyendo casos aislados
Trastornos cardiacos		Palpitaciones		
Trastornos gastrointestinales		Estreñimiento Diarrea Vómito		

Trastornos generales y en el sitio de administración		Astenia		
Trastornos del sistema nervioso	Mareos		Síncope	
Trastornos mamarios y del sistema reproductivo	Eyacuación anormal			Priapismo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Rinitis		
Trastornos del sistema inmunitario		Exantema Prurito Urticaria	Angioedema	Síndrome de Stevens-Johnson
Trastornos vasculares		Hipotensión postural ortostática		

Durante la vigilancia posterior a la comercialización, los reportes de síndrome intraoperatorio de iris flácido (IFIS), una variante del síndrome de pupila pequeña, durante la cirugía de cataratas, han sido asociados con la terapia con bloqueadores adrenérgicos alfa-1, incluyendo tamsulosina.

Experiencia post-mercadeo: Además en asociación con el uso de tamsulosina, se ha reportado fibrilación auricular, arritmia, taquicardia, disnea, epistaxis, visión borrosa, trastornos visuales, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa y boca seca.

Propiedades Farmacológicas

Farmacodinamia

Duodart es una combinación de dos fármacos, con mecanismos de acción complementarios, para mejorar los síntomas en pacientes con BPH: dutasterida, un inhibidor dual de la 5 α -reductasa (5 ARI, del inglés 5 α -reductase inhibitor) y clorhidrato de tamsulosina, un antagonista de los receptores adrenérgicos α 1a.

El perfil farmacodinámico de Duodart como combinación fija no se esperaría que los efectos fueran diferentes de aquellos producidos por la dutasterida y la tamsulosina co-administradas como componentes separados.

Dutasterida

La dutasterida es un inhibidor dual de la 5 alfa-reductasa. Inhibe a las isoenzimas tipo 1 y tipo 2 de la 5 alfa-reductasa, las cuales son responsables de la conversión de testosterona a 5 alfa-dihidrotestosterona (DHT). La DHT es el andrógeno responsable principalmente de la hiperplasia del tejido glandular prostático.

La dutasterida disminuye las concentraciones de DHT, reduce el volumen prostático, mejora los síntomas de las vías urinarias inferiores y el flujo urinario, y reduce el riesgo de AUR o cirugía relacionada con BPH.

El efecto máximo de las dosis diarias de dutasterida en la reducción de la concentración de DHT depende de la dosis y se observa dentro de 1 a 2 semanas. Después de 1 semana y 2 semanas de dosificación diaria de 0.5 mg de dutasterida, las concentraciones séricas medias de DHT se vieron reducidas en 85% y 90%, respectivamente.

En pacientes con BPH tratados con 0.5 mg de dutasterida al día, la reducción mediana en la concentración de DHT fue de 94% a 1 año y de 93% a 2 años; asimismo, el incremento mediano en la concentración sérica de testosterona fue de 19%, tanto a 1 y 2 años. Esta es una consecuencia esperada de la inhibición de la 5 alfa-reductasa, la cual no dio lugar a eventos adversos conocidos.

Tamsulosina

La tamsulosina inhibe los receptores adrenérgicos α_1 en el músculo liso del estroma prostático y el cuello de la vejiga. Aproximadamente el 75% de los receptores prostáticos α_1 son del subtipo α_{1a} .

La tamsulosina incrementa la velocidad de flujo urinario máximo al reducir la tensión del músculo liso en la próstata y la uretra, liberando así la obstrucción. También mejora el complejo de síntomas irritantes y obstructivos en los que desempeñan un papel importante la inestabilidad de la vejiga y la tensión de los músculos lisos de las vías urinarias inferiores. Los bloqueadores adrenérgicos alfa-1 son capaces de reducir la presión arterial al disminuir la resistencia periférica.

Naturaleza y Contenido del Empaque

Duodart cápsulas es empaquetado en los siguientes sistemas de empaque-cierre: Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) de color blanco opaco con cierres de polipropileno a prueba de niños, con forros de sellado por inducción.

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:

- Inserto versión GDS14/IPI011 de 17 de Agosto de 2015
- Información para prescribir versión GDS14/IPI011 de 17 de Agosto de 2015
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de información relacionada con propiedades farmacológicas

Los cuales en adelante figurarán:

Reacciones Adversas

No se han realizado estudios clínicos con DUODART; sin embargo, a partir del estudio CombAT (Combinación de Avodart y Tamsulosina), una comparación de dutasterida 0.5mg y tamsulosina 0.4mg, administrados una vez al día durante cuatro años de manera concomitante o como monoterapia, existe información disponible sobre la administración concomitante.

También se presenta información sobre los perfiles de eventos adversos de los componentes individuales (dutasterida y tamsulosina).

Coadministración de Dutasterida y Tamsulosina

Datos de Estudios Clínicos

Durante el estudio CombAT, se han reportado los siguientes eventos adversos relacionados con el fármaco, a juicio del investigador (con una incidencia acumulada mayor o igual a 1%).

Reacción Adversa	Incidencia durante el periodo de tratamiento			
	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4

Combinación^a (n)	(n=1610)	(n=1428)	(n=1283)	(n=1200)
Dutasterida	(n=1623)	(n=1464)	(n=1325)	(n=1200)
Tamsulosina	(n=1611)	(n=1468)	(n=1281)	(n=1112)
Disfunción Eréctil^b				
Combinación^a	6%	2%	<1%	<1%
Dutasterida	5%	2%	<1%	<1%
Tamsulosina	3%	1%	<1%	1%
Alteración (disminución) de la libido^b				
Combinación^a	5%	<1%	<1%	0%
Dutasterida	4%	1%	<1%	0%
Tamsulosina	2%	<1%	<1%	<1%
Trastornos eyaculatorios^b				
Combinación^a	9%	1%	<1%	<1%
Dutasterida	1%	<1%	<1%	<1%
Tamsulosina	3%	<1%	<1%	<1%
Trastornos mamarios^c				
Combinación^a	2%	<1%	<1%	<1%
Dutasterida	2%	1%	<1%	<1%
Tamsulosina	<1%	<1%	<1%	0%
Mareos				
Combinación^a	1%	<1%	<1%	<1%
Dutasterida	<1%	<1%	<1%	<1%
Tamsulosina	1%	<1%	<1%	0%

^A Combinación = dutasterida 0.5 mg una vez al día más tamsulosina 0.4 mg una vez al día.

^b Estos eventos adversos de tipo sexual están asociados al tratamiento con dutasterida (incluyendo la monoterapia y la combinación con tamsulosina). Estos eventos adversos pueden persistir después de la discontinuación del tratamiento. Se desconoce el papel de la dutasterida en esta persistencia.

^c Incluye hipersensibilidad e ingurgitación mamarias.

Monoterapia con Dutasterida

Datos de Estudios Clínicos

En tres estudios controlados con placebo, en fase III, para evaluar el tratamiento con dutasterida (n=2167) en comparación con el placebo (n=2158), los eventos adversos relacionados con el fármaco, a juicio del investigador, que se observaron uno y dos años después de la terapia, fueron similares en cuanto a tipo y frecuencia que los observados en el grupo que recibió monoterapia con dutasterida en el estudio CombAT.

En una fase de extensión abierta de estos estudios, no hubo cambios aparentes en el perfil de eventos adversos observados durante un periodo adicional de 2 años.

Datos Posteriores a la Comercialización

Además de los eventos adversos reportados a partir de los datos de estudios clínicos, a continuación se enlistan, por clase de sistema de órganos y frecuencia de incidencia, las reacciones adversas posteriores a la comercialización. Las frecuencias se definen como: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), no común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$) y muy rara ($< 1/10,000$), incluyendo reportes aislados. Las categorías de frecuencia, determinadas por datos posteriores a la comercialización, se refieren a tasas de reporte más que a una frecuencia verdadera.

Trastornos del sistema inmunitario

Muy raros: Reacciones alérgicas, incluyendo exantema, prurito, urticaria, edema localizado y angioedema.

Alteraciones psiquiátricas

Muy raro: estado de ánimo depresivo

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Raros: Alopecia (pérdida de vello corporal, principalmente), Hipertrichosis

Alteraciones del aparato reproductor y de la mama

Muy raros: Dolor testicular e hinchazón testicular

Monoterapia con Tamsulosina

Datos de Estudios Clínicos y Datos Posteriores a la Comercialización

GSK no cuenta con la base de datos de seguridad de ningún producto con tamsulosina como único ingrediente, por lo cual las reacciones adversas y las categorías de frecuencia que se enlistan a continuación están sustentadas en información disponible para todo el público. En la siguiente tabla, las reacciones comunes y no comunes coinciden con aquellas que fueron identificadas en un conjunto de estudios clínicos, y las categorías de frecuencia generalmente reflejan la incidencia en comparación con el placebo. Las reacciones raras y muy raras coinciden con aquellas que fueron identificadas a partir de reportes posteriores a la comercialización, y las categorías de frecuencia reflejan las tasas de reporte.

Clase de Sistema de Órganos	Categoría de Frecuencia			
	Común ($\geq 1/100$ <1/10)	No común ($\geq 1/1000$ <1/100)	Rara ($\geq 1/10,000$ <1/1000)	Muy rara ($< 1/10,000$) incluyendo casos aislados
Trastornos cardiacos		Palpitaciones		

Trastornos gastrointestinales		Estreñimiento Diarrea Vómito		
Trastornos generales y en el sitio de administración		Astenia		
Trastornos del sistema nervioso	Mareos		Síncope	
Trastornos mamarios y del sistema reproductivo	Eyacuación anormal			Priapismo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Rinitis		
Trastornos del sistema inmunitario		Exantema Prurito Urticaria	Angioedema	Síndrome de Stevens-Johnson
Trastornos vasculares		Hipotensión postural ortostática		

Durante la vigilancia posterior a la comercialización, los reportes de síndrome intraoperatorio de iris flácido (IFIS), una variante del síndrome de pupila pequeña, durante la cirugía de cataratas, han sido asociados con la terapia con bloqueadores adrenérgicos alfa-1, incluyendo tamsulosina.

Experiencia post-mercadeo: Además en asociación con el uso de tamsulosina, se ha reportado fibrilación auricular, arritmia, taquicardia, disnea, epistaxis, visión borrosa, trastornos visuales, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa y boca seca.

Propiedades Farmacológicas:

Farmacodinamia

Duodart es una combinación de dos fármacos, con mecanismos de acción complementarios, para mejorar los síntomas en pacientes con BPH: dutasterida, un inhibidor dual de la 5 α -reductasa (5 ARI, del inglés 5 α -reductase inhibitor) y clorhidrato de tamsulosina, un antagonista de los receptores adrenérgicos α 1a.

El perfil farmacodinámico de Duodart como combinación fija no se esperaría que los efectos fueran diferentes de aquellos producidos por la dutasterida y la tamsulosina co-administradas como componentes separados.

Dutasterida

La dutasterida es un inhibidor dual de la 5 alfa-reductasa. Inhibe a las isoenzimas tipo 1 y tipo 2 de la 5 alfa-reductasa, las cuales son responsables de la conversión de testosterona a 5 alfa-dihidrotestosterona (DHT). La DHT es el andrógeno responsable principalmente de la hiperplasia del tejido glandular prostático.

La dutasterida disminuye las concentraciones de DHT, reduce el volumen prostático, mejora los síntomas de las vías urinarias inferiores y el flujo urinario, y reduce el riesgo de AUR o cirugía relacionada con BPH.

El efecto máximo de las dosis diarias de dutasterida en la reducción de la concentración de DHT depende de la dosis y se observa dentro de 1 a 2 semanas. Después de 1 semana y 2 semanas de dosificación diaria de 0.5 mg de dutasterida, las concentraciones séricas medias de DHT se vieron reducidas en 85% y 90%, respectivamente.

En pacientes con BPH tratados con 0.5 mg de dutasterida al día, la reducción mediana en la concentración de DHT fue de 94% a 1 año y de 93% a 2 años; asimismo, el incremento mediano en la concentración sérica de testosterona fue de 19%, tanto a 1 y 2 años. Esta es una consecuencia esperada de la inhibición de la 5 alfa-reductasa, la cual no dio lugar a eventos adversos conocidos.

Tamsulosina

La tamsulosina inhibe los receptores adrenérgicos α 1a en el músculo liso del estroma prostático y el cuello de la vejiga. Aproximadamente el 75% de los receptores prostáticos α 1 son del subtipo α 1a.

La tamsulosina incrementa la velocidad de flujo urinario máximo al reducir la tensión del músculo liso en la próstata y la uretra, liberando así la obstrucción. También mejora el complejo de síntomas irritantes y obstructivos en los que desempeñan un papel importante la inestabilidad de la vejiga y la tensión de los músculos lisos de las vías urinarias inferiores. Los bloqueadores adrenérgicos alfa-1 son capaces de reducir la presión arterial al disminuir la resistencia periférica.

3.4.10 NEO QUIPENYL®

Expediente : 57641
 Radicado : 2015162300
 Fecha : 03/12/2015
 Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene 26.3 mg de Primaquina Fosfato equivalente a 15 mg de Primaquina Base

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Antipaludico, antimalarico, uso específico en casos de plasmodium vivax como preventivo de recidias.

Contraindicaciones: Adminístrese con precaución a pacientes con tendencia a granulocitopenia, embarazo. No debe administrarse conjuntamente con quinacrina por incrementarse los riesgos de toxicidad. Durante el tratamiento deben hacerse controles periódicos del cuadro hemático.

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
- Información para prescribir Neo quipenyl® - PRIMAQUINA FOSFATO Versión: CCDS V2 LRC 23 de Octubre 2.015 .Revisión Noviembre 2.015

Nuevas contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la primaquina.

- Deficiencia severa de G6PD
- Embarazo.
- No debe administrarse conjuntamente con quinacrina por incrementarse los riesgos de toxicidad

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:

- Información para prescribir Neo quiPENyl® - primaquina fosfato Versión: CCDS V2 LRC 23 de Octubre 2.015. Revisión Noviembre 2.015
- Modificación de contraindicaciones las cuales figurarán en adelante:

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la primaquina.
- Deficiencia severa de G6PD
- Embarazo.
- No debe administrarse conjuntamente con quinacrina por incrementarse los riesgos de toxicidad

3.4.11 TRAMADOL CÁPSULAS 50mg

Expediente : 51716
 Radicado : 2015162314
 Fecha : 03/12/2015
 Interesado : Winthrop Pharmaceuticals de Colombia

Composición: Cada cápsula contiene 50mg de Tramadol clorhidrato

Forma farmacéutica: Cápsulas

Indicaciones: Tratamiento del dolor de intensidad moderada a severa

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento y a los analgésicos moderadamente narcóticos de acción central, embarazo y lactancia, pacientes con trastornos renales, hepáticos o shock, depresión respiratoria, cianosis, asma bronquial, en niños menores de 18 años. No administrar conjuntamente con inhibidores de la MAO o que los hayan tomado durante los últimos 14 días. En situaciones de intoxicaciones agudas por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros psicotrópicos, y para el tratamiento del síndrome de abstinencia a opioides. Evítese ejecutar actividades que requieren animo vigilante.

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 1.0 Fecha de revisión 21-Octubre 2015
- Información prescriptiva Versión 1.0 Fecha de la revisión 21 Octubre 2015.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento y a los analgésicos moderadamente narcóticos de acción central. Embarazo y lactancia. Pacientes con trastornos renales, hepáticos. Depresión respiratoria, cianosis, asma bronquial. Niños menores de 18 años. No administrar conjuntamente con inhibidores de la monoamino oxidasa o que los hayan tomado durante los últimos 14 días. En situaciones de Intoxicaciones agudas por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros psicotrópicos. Pacientes con epilepsia no controlada. Para el tratamiento del síndrome de abstinencia a opioides. Evítese ejecutar actividades que requieren ánimo vigilante.

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:

- **Inserto Versión 1.0 Fecha de revisión 21-Octubre 2015**
- **Información prescriptiva Versión 1.0 Fecha de la revisión 21 Octubre 2015.**
- **Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y advertencias, las cuales en adelante figurarán:**

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento y a los analgésicos moderadamente narcóticos de acción central. Embarazo y lactancia. Pacientes con trastornos renales,

hepáticos. Depresión respiratoria, cianosis, asma bronquial. Niños menores de 18 años. No administrar conjuntamente con inhibidores de la monoamino oxidasa o que los hayan tomado durante los últimos 14 días. En situaciones de Intoxicaciones agudas por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros psicotrópicos. Pacientes con epilepsia no controlada. Para el tratamiento del síndrome de abstinencia a opioides. Evítese ejecutar actividades que requieren ánimo vigilante.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Tramadol solo puede ser administrado con precaución especial en pacientes con dependencia a opioides que presentan traumatismo craneoencefálico, shock, nivel de consciencia disminuido de origen desconocido, trastornos en el centro respiratorio o de la función respiratoria, o con presión intracraneal elevada.

En pacientes especialmente sensibles a opioides, el medicamento sólo debe administrarse con precaución.

Debe administrarse con la mayor precaución en pacientes con depresión respiratoria, o si se está administrando concomitantemente con algún medicamento depresor del Sistema Nervioso Central (SNC), o si se superan de forma significativa las dosis recomendadas, ya que no se puede descartar la posibilidad de que ocurra una depresión respiratoria en estas situaciones.

Se han presentado convulsiones en pacientes tratados con tramadol en los niveles de dosis recomendados. Este riesgo puede aumentar si se supera el límite superior de la dosis máxima diaria recomendada de clorhidrato de tramadol (400 mg). Adicionalmente, el tramadol puede incrementar el riesgo de que el paciente presente crisis epilépticas si está recibiendo otra medicación que reduzca el umbral convulsivo. Los pacientes epilépticos o susceptibles de presentar crisis epilépticas, sólo deberán ser tratados con tramadol si las circunstancias lo requieren.

Tramadol tiene un potencial de dependencia bajo. Un tratamiento a largo plazo puede inducir tolerancia así como dependencia psíquica y física. En los pacientes con tendencia al abuso o a la dependencia de medicamentos, tramadol sólo debería ser administrado durante períodos cortos y bajo estricto control médico.

Tramadol no es un sustituto apropiado en los pacientes con dependencia a opioides porque aunque es un agonista opioide, tramadol no suprime los síntomas del síndrome de abstinencia a la morfina.

Cabe mencionar, que la FDA establece que para las cápsulas y tabletas que contienen como principio activo Clorhidrato de Tramadol, la seguridad y eficacia no se ha demostrado en pacientes menores de 18 años.

3.4.12 XIGDUO®XR 5mg/1000mg XIGDUO®XR 5mg/1000mg

Expediente : 20082658 / 20093349
Radicado : 2015173058 / 2015173106
Fecha : 18/12/2015
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene: 12.3 mg de dapagliflozina propanodiol monohidrato equivalente a 10 mg de dapagliflozina y 1000 mg de clorhidrato de metformina.
- Cada tableta recubierta contiene: 6.15 mg de dapagliflozina propanodiol monohidrato equivalente a 5 mg de dapagliflozina y 1000 mg de clorhidrato de metformina.

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada.

Indicaciones: Dapagliflozina y metformina HCL (de liberación prolongada) tabletas recubiertas está indicado en adultos de 18 años en adelante que padezcan de diabetes mellitus del tipo 2 como complemento de la dieta y del ejercicio para mejorar el control glucémico: - en pacientes que no están controlados de manera adecuada en sus dosis máximas toleradas de metformina sola. - en pacientes que ya reciben el tratamiento con la combinación de dapagliflozina y metformina como tabletas separados.

Contraindicaciones:

- Pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (niveles de creatinina sérica mayor o igual a 1,5 mg/dl (hombres), mayor o igual a 1,4 mg/dl (mujeres) o TFGE < 60 ml/min/ 1,73 m² o DEPCR <60 ml/min depuración anormal de creatinina).
- Acidosis metabólica aguda o crónica, incluyendo cetoacidosis diabética, con o sin coma. - Hipersensibilidad a alguno de los principios activos o a cualquiera de los excipientes. - menores de 18 años.

Precauciones y advertencias:

No debe usarse en pacientes con diabetes tipo 1 ni para tratar la cetoacidosis diabética. En caso de presentar síntomas de acidosis láctica durante el tratamiento, interrumpirlo de inmediato. Evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante el mismo. No usar en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ETET). Considerar la interrupción temporal del producto en pacientes que desarrollan hipovolemia, puede ser necesario reducir la dosis de insulina y los secretagogos de insulina cuando se coadministra con dapagliflozina y metformina HCL (de liberación prolongada). No usar durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. Si se detecta un embarazo, suspender el tratamiento. No usar durante la lactancia. No recomendado en pacientes pediátricos. No recomendado en pacientes mayores de 75 años. No se recomienda ajuste de dosis en función de la edad. Si se presentan síntomas de infecciones del tracto urinario consultar con su médico. La experiencia en pacientes con falla cardíaca es limitada. No administrar en pacientes con enfermedad hepática. No consumir alcohol en exceso. Interrumpir temporalmente antes de cualquier estudio con medios de contraste intravasculares y antes de cualquier intervención quirúrgica. Suspender en presencia de cualquier afección asociada a hipoxemia, sepsis o deshidratación.

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.
- Información para prescribir clave 3-2015. Fecha de preparación de la versión Diciembre de 2015.

Nuevas Precauciones y advertencias:

- No debe usarse en pacientes con diabetes tipo 1 ni para tratar la cetoacidosis diabética.
- En caso de presentar síntomas de acidosis láctica durante el tratamiento, interrumpirlo de inmediato.
- Evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante el mismo.
- No usar en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ETET).
- Considerar la interrupción temporal del producto en pacientes que desarrollan hipovolemia
- Puede ser necesario reducir la dosis de insulina y los secretagogos de insulina cuando se coadministra con Dapagliflozina y Metformina HCl (de liberación prolongada)

- No usar durante el 2° y 3er trimestre del embarazo. Si se detecta un embarazo, suspender el tratamiento.
- No usar durante la lactancia.
- No recomendado en pacientes pediátricos.
- No recomendado en pacientes mayores de 75 años.
- No se recomienda ajuste de dosis en función de la edad.
- Si se presentan síntomas de infecciones del tracto urinario consultar con su médico.
- La experiencia en pacientes con falla cardiaca es limitada.
- No administrar en pacientes con enfermedad hepática.
- No consumir alcohol en exceso
- Interrumpir temporalmente antes de cualquier estudio con medios de contraste intravasculares y antes de cualquier intervención quirúrgica.
- Suspender en presencia de cualquier afección asociada a hipoxemia, sepsis o deshidratación.
- Úsese con precaución en pacientes con factores predisponentes a la cetoacidosis

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:

- Información para prescribir clave 3-2015. Fecha de preparación de la versión Diciembre de 2015.
- Modificación de Precauciones y advertencias las cuales en adelante figurarán:

Precauciones y advertencias:

- **No debe usarse en pacientes con diabetes tipo 1 ni para tratar la cetoacidosis diabética.**
- **En caso de presentar síntomas de acidosis láctica durante el tratamiento, interrumpirlo de inmediato.**
- **Evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante el mismo.**
- **No usar en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ETET).**
- **Considerar la interrupción temporal del producto en pacientes que desarrollan hipovolemia**
- **Puede ser necesario reducir la dosis de insulina y los secretagogos de insulina cuando se coadministra con Dapagliflozina y Metformina HCl (de liberación prolongada)**
- **No usar durante el 2° y 3er trimestre del embarazo. Si se detecta un embarazo, suspender el tratamiento.**

- **No usar durante la lactancia.**
- **No recomendado en pacientes pediátricos.**
- **No recomendado en pacientes mayores de 75 años.**
- **No se recomienda ajuste de dosis en función de la edad.**
- **Si se presentan síntomas de infecciones del tracto urinario consultar con su médico.**
- **La experiencia en pacientes con falla cardiaca es limitada.**
- **No administrar en pacientes con enfermedad hepática.**
- **No consumir alcohol en exceso**
- **Interrumpir temporalmente antes de cualquier estudio con medios de contraste intravasculares y antes de cualquier intervención quirúrgica.**
- **Suspender en presencia de cualquier afección asociada a hipoxemia, sepsis o deshidratación.**
- **Úsese con precaución en pacientes con factores predisponentes a la cetoacidosis**

3.4.13 FOMAXIN 1g FOMAXIN 4g

Expediente : 20071227 / 20071230
 Radicado : 2015168507 / 2015168514
 Fecha : 15/12/2015
 Interesado : RP Pharma S.A.

Composición:

- Cada vial de polvo para reconstituir a solución inyectable contiene Fosfomicina Disodica estéril 1.320g equivalente a Fosfomicina 1g.
- Cada vial de polvo para solución inyectable contiene Fosfomicina Disodica 5.280g equivalente a Fosfomicina 4g

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Fosfomicina intravenosa está indicada en el tratamiento de infecciones complicadas o graves urinarias, dermatológicas, ginecológicas, respiratorias, del aparato locomotor, quirúrgicas, septicemias, endocarditis y meningitis producidas por microorganismos sensibles a la fosfomicina. En casos de infecciones hospitalarias graves (septicemias, endocarditis, meningitis), es imprescindible utilizar fosfomicina en asociación con otros antibióticos. La fosfomicina se puede utilizar en la meningitis staphylocócica meticilin-resistente en asociación con otros antibióticos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a la fosfomicina o a cualquiera de los componentes de este producto y en niños menores de 12 años. **Advertencias:** en casos de infecciones hospitalarias graves es indispensable utilizar la fosfomicina en asociación para evitar al máximo la selección de mutantes resistentes (resistencia adquirida de carácter cromosómico). **precauciones:** antes de la administración de fosfomicina se investigara la posible existencia previa en el paciente de manifestaciones de hipersensibilidad a la fosfomicina.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la modificación de Contraindicaciones, precauciones y advertencias, para los productos de la referencia.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a la Fosfomicina o a cualquiera de los componentes de este producto y en niños menores de 2 años.

Advertencias:

En casos de infecciones hospitalarias graves es indispensable utilizar la Fosfomicina en asociación para evitar al máximo la selección de mutantes resistentes (resistencia adquirida de carácter cromosómico).

Precauciones:

Antes de la administración de Fosfomicina se investigara la posible existencia previa en el paciente de manifestaciones de hipersensibilidad a la Fosfomicina.

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, Advertencias y precauciones, las cuales figurarán en adelante:**

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a la Fosfomicina o a cualquiera de los componentes de este producto y en niños menores de 2 años.

Advertencias:

En casos de infecciones hospitalarias graves es indispensable utilizar la Fosfomicina en asociación para evitar al máximo la selección de mutantes resistentes (resistencia adquirida de carácter cromosómico).

Precauciones:

Antes de la administración de Fosfomicina se investigara la posible existencia previa en el paciente de manifestaciones de hipersensibilidad a la Fosfomicina.

3.4.14 GAVISCON LÍQUIDO SUSPENSION ORAL GAVISCON ® LIQUIDO SACHET SUSPENSION ORAL

Expediente : 20010354 / 20010745
 Radicado : 2015167732 / 2015167735
 Fecha : 15/12/2015
 Interesado : Reckitt Benckiser Colombia S.A.

Composición:

- Cada 100 ml de suspensión contiene Alginato de Sodio 5g + Bicarbonato de Sodio 2.67g + Carbonato de Sodio 1.6g.
- Cada Sachet 10 mL contiene Alginato de Sodio 500mg + Bicarbonato de Sodio 267mg + Carbonato de Calcio 160mg

Forma farmacéutica: Suspensión oral

Indicaciones: Indicado en el tratamiento coadyuvante del reflujo gastroesofágico, hiperacidez gástrica, flatulencia, dolor epigástrico o retroesternal siempre y cuando la causa subyacente sea el reflujo gastroesofágico. Acidez gástrica durante el embarazo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, insuficiencia renal, desequilibrio electrolítico. El sodio contenido en una dosis de 10 ml es de 141 mg, (6,2 MMOL). Cuidado especial deben tener pacientes con afecciones renales o cardiovasculares, sometidos a dietas bajas o restringidas de sal. Antecedentes de reacción alérgica alguno de los componentes de la fórmula.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de las nuevas precauciones y advertencias para los productos de la referencia.

Nuevas precauciones y advertencias:

El sodio contenido en una dosis de 10 mL es de 141 mg (6.2 mmol). Cuidado especial deben tener pacientes con afecciones renales o cardiovasculares, sometidos a dietas bajas o restringidas de sal. Antecedentes de reacción alérgica a alguno de los componentes de la fórmula. Cada dosis máxima recomendada del medicamento contiene 320 mg de carbonato de calcio, por lo tanto se debe tener cuidado en el tratamiento de pacientes con hipercalcemia, nefrocalcinosis y cálculos renales de calcio recurrentes. Contiene metilparahidroxibenzoato y propilparahidroxibenzoato que pueden causar reacciones alérgicas. Se debe considerar un intervalo de 2 horas entre el uso de Gaviscon y la administración de otros medicamentos.

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 las cuales en adelante figurarán:

El sodio contenido en una dosis de 10 mL es de 141 mg (6.2 mmol). Cuidado especial deben tener pacientes con afecciones renales o cardiovasculares, sometidos a dietas bajas o restringidas de sal. Antecedentes de reacción alérgica a alguno de los componentes de la fórmula. Cada dosis máxima recomendada del medicamento contiene 320 mg de carbonato de calcio, por lo tanto se debe tener cuidado en el tratamiento de pacientes con hipercalcemia, nefrocalcinosis y cálculos renales de calcio recurrentes. Contiene metilparahidroxibenzoato y propilparahidroxibenzoato que pueden causar reacciones alérgicas. Se debe considerar un intervalo de 2 horas entre el uso de Gaviscon y la administración de otros medicamentos.

3.4.15 CLOLAR®

Expediente : 20011363
 Radicado : 2015168493
 Fecha : 15/12/2015
 Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A

Composición: Cada mL contiene 1mg de Clofarabina

Forma farmacéutica: Solución Concentrada Para Infusión

Indicaciones: Clolar® (Clofarabina) está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en pacientes pediátricos que han presentado una recaída o

son refractarios al tratamiento tras haber recibido un mínimo de dos regímenes de tratamiento previos y para los que no existe ninguna otra opción terapéutica con la que se prevea una respuesta duradera. La seguridad y la eficacia del fármaco se han evaluado en estudios con pacientes de una edad menor o igual a 21 años en el momento del diagnóstico inicial

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a clofarabina o a alguno de los excipientes. Pacientes con insuficiencia renal grave o con deterioro grave de la función hepática. Se debe interrumpir la lactancia antes, durante y después del tratamiento con clolar®

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 CCDS v 8 LRC 15 de abril de 2015 Revisión de septiembre de 2015
- Información para prescribir versión CCDS v 8 LRC 15 de abril de 2015 Revisión de septiembre de 2015

Nuevas Advertencias:

La terapia debe ser administrada bajo la supervisión de un médico calificado con experiencia en terapia antineoplásica.

Precauciones especiales de empleo

Se debe anticipar la supresión de la función de la médula ósea. Esta normalmente es reversible y parece ser dependiente de la dosis. Se ha observado supresión severa de la médula ósea, incluyendo neutropenia, anemia, y trombocitopenia, en pacientes tratados con clofarabina, la cual puede ser prolongada. Se ha reportado hemorragia, incluyendo hemorragia cerebral, gastrointestinal y pulmonar, la cual puede ser fatal. La mayoría de los casos estuvieron asociados a trombocitopenia

Al inicio del tratamiento, la mayoría de los pacientes en los estudios clínicos presentaron deterioro hematológico como manifestación de la leucemia. Debido a la condición pre-existente de inmunocompromiso de estos pacientes y la prolongada neutropenia que puede resultar del tratamiento con clofarabina, los pacientes se encuentran en un mayor riesgo de infecciones oportunistas severas.

Es probable que el uso de clofarabina aumente el riesgo de infección, incluyendo sepsis severa, como resultado de la supresión de la médula ósea. Las infecciones pueden estar asociadas con un desenlace fatal.

La administración de clofarabina resulta en una rápida reducción de las células leucémicas periféricas. Se recomienda evaluación y monitoreo en los pacientes sometidos a tratamiento con clofarabina para signos y síntomas de síndrome de lisis tumoral, al igual que para signos y síntomas de liberación de citocinas (p.ej., taquipnea, taquicardia, hipotensión, edema pulmonar) que pueden desencadenar síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), síndrome de filtración capilar y/o disfunción orgánica. Considere administrar líquidos por infusión IV a lo largo de los cinco días de administración de clofarabina, para reducir los efectos de la lisis tumoral y otros eventos adversos. Considere administrar alopurinol en caso de que se espere hiperuricemia (lisis tumoral). Considere el uso de esteroides profilácticos (p.ej., 100 mg/m² hidrocortisona durante los días 1 a 3) para prevenir los signos y síntomas de SRIS o filtración capilar. Se recomienda suspender inmediatamente clofarabina en el evento de signos o síntomas clínicamente significativos de SRIS o síndrome de filtración capilar, cualquiera de los cuales puede ser fatal. Se puede reanudar clofarabina cuando el paciente esté estable, por lo general a una dosis más baja.

Considere medicamentos antieméticos profilácticos ya que la clofarabina es emetogénica.

Los pacientes que reciben clofarabina pueden experimentar vómito y diarrea; por lo tanto se les debe aconsejar acerca de las medidas adecuadas para evitar la deshidratación. Se debe instruir a los pacientes para que busquen ayuda médica si experimentan síntomas de mareo, aturdimiento, desmayos o disminución de la producción de orina. Se debe suspender la administración de clofarabina si el paciente desarrolla hipotensión por cualquier motivo durante los 5 días de administración.

Los pacientes que han recibido trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) con anterioridad, pueden estar en mayor riesgo de hepatotoxicidad sugerente de enfermedad venooclusiva (EVO) después del tratamiento con clofarabina (40 mg/m²) cuando se usa en combinación con etopósido (100 mg/m²) y ciclofosfamida (440 mg/m²). Se han reportado eventos hepatotóxicos severos en un estudio en curso Fase 1/2 de combinación de clofarabina en pacientes pediátricos con leucemia aguda con recaída o refractaria. Se han reportado casos de hepatitis e insuficiencia hepática, incluyendo desenlaces fatales, con el tratamiento con clofarabina. Se debe monitorear a los pacientes en sus funciones hepáticas, y signos y síntomas de hepatitis y de insuficiencia hepática. Se debe suspender clofarabina de inmediato si se observan aumentos sustanciales en las enzimas hepáticas y/o en la bilirrubina.

Se ha reportado la ocurrencia de enterocolitis, incluyendo colitis neutropénica, cecitis, y colitis *C. difficile*, durante el tratamiento con clofarabina. Esto se ha presentado con mayor frecuencia dentro de los 30 días de tratamiento, y en el contexto de quimioterapia combinada. La enterocolitis puede llevar a complicaciones por necrosis, perforación, hemorragia o sepsis y puede estar asociada con resultados fatales. Los pacientes deben ser monitoreados para signos y síntomas de enterocolitis.

Se ha reportado síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), incluyendo casos fatales. Se debe suspender clofarabina si se presenta sarpullido exfoliativo o bulloso, o si se sospecha de SJS o NET.

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:

- Inserto versión CCDS v 8 LRC 15 de abril de 2015 Revisión de septiembre de 2015
- Información para prescribir versión CCDS v 8 LRC 15 de abril de 2015 Revisión de septiembre de 2015
- Modificación de Precauciones y Advertencias las cuales en adelante figurarán:

Precauciones y advertencias:

La terapia debe ser administrada bajo la supervisión de un médico calificado con experiencia en terapia antineoplásica.

Precauciones especiales de empleo

Se debe anticipar la supresión de la función de la médula ósea. Esta normalmente es reversible y parece ser dependiente de la dosis. Se ha observado supresión severa de la médula ósea, incluyendo neutropenia, anemia, y trombocitopenia, en pacientes tratados con clofarabina, la cual puede ser prolongada. Se ha reportado hemorragia, incluyendo hemorragia cerebral, gastrointestinal y pulmonar, la cual puede ser fatal. La mayoría de los casos estuvieron asociados a trombocitopenia

Al inicio del tratamiento, la mayoría de los pacientes en los estudios clínicos presentaron deterioro hematológico como manifestación de la leucemia. Debido a la condición pre-existente de inmunocompromiso de estos pacientes y la prolongada neutropenia que puede resultar del tratamiento con clofarabina, los

pacientes se encuentran en un mayor riesgo de infecciones oportunistas severas.

Es probable que el uso de clofarabina aumente el riesgo de infección, incluyendo sepsis severa, como resultado de la supresión de la médula ósea. Las infecciones pueden estar asociadas con un desenlace fatal.

La administración de clofarabina resulta en una rápida reducción de las células leucémicas periféricas. Se recomienda evaluación y monitoreo en los pacientes sometidos a tratamiento con clofarabina para signos y síntomas de síndrome de lisis tumoral, al igual que para signos y síntomas de liberación de citocinas (p.ej., taquipnea, taquicardia, hipotensión, edema pulmonar) que pueden desencadenar síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), síndrome de filtración capilar y/o disfunción orgánica. Considere administrar líquidos por infusión IV a lo largo de los cinco días de administración de clofarabina, para reducir los efectos de la lisis tumoral y otros eventos adversos. Considere administrar alopurinol en caso de que se espere hiperuricemia (lisis tumoral). Considere el uso de esteroides profilácticos (p.ej., 100 mg/m² hidrocortisona durante los días 1 a 3) para prevenir los signos y síntomas de SRIS o filtración capilar. Se recomienda suspender inmediatamente clofarabina en el evento de signos o síntomas clínicamente significativos de SRIS o síndrome de filtración capilar, cualquiera de los cuales puede ser fatal. Se puede reanudar clofarabina cuando el paciente esté estable, por lo general a una dosis más baja.

Considere medicamentos antieméticos profilácticos ya que la clofarabina es emetogénica.

Los pacientes que reciben clofarabina pueden experimentar vómito y diarrea; por lo tanto se les debe aconsejar acerca de las medidas adecuadas para evitar la deshidratación. Se debe instruir a los pacientes para que busquen ayuda médica si experimentan síntomas de mareo, aturdimiento, desmayos o disminución de la producción de orina. Se debe suspender la administración de clofarabina si el paciente desarrolla hipotensión por cualquier motivo durante los 5 días de administración.

Los pacientes que han recibido trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) con anterioridad, pueden estar en mayor riesgo de hepatotoxicidad sugerente de enfermedad venooclusiva (EVO) después del tratamiento con clofarabina (40 mg/m²) cuando se usa en combinación con etopósido (100 mg/m²) y ciclofosfamida (440 mg/m²). Se han reportado eventos hepatotóxicos severos en un estudio en curso Fase 1/2 de combinación de clofarabina en pacientes

pediátricos con leucemia aguda con recaída o refractaria. Se han reportado casos de hepatitis e insuficiencia hepática, incluyendo desenlaces fatales, con el tratamiento con clofarabina. Se debe monitorear a los pacientes en sus funciones hepáticas, y signos y síntomas de hepatitis y de insuficiencia hepática. Se debe suspender clofarabina de inmediato si se observan aumentos sustanciales en las enzimas hepáticas y/o en la bilirrubina.

Se ha reportado la ocurrencia de enterocolitis, incluyendo colitis neutropénica, cecitis, y colitis *C. difficile*, durante el tratamiento con clofarabina. Esto se ha presentado con mayor frecuencia dentro de los 30 días de tratamiento, y en el contexto de quimioterapia combinada. La enterocolitis puede llevar a complicaciones por necrosis, perforación, hemorragia o sepsis y puede estar asociada con resultados fatales. Los pacientes deben ser monitoreados para signos y síntomas de enterocolitis.

Se ha reportado síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), incluyendo casos fatales. Se debe suspender clofarabina si se presenta sarpullido exfoliativo o bulloso, o si se sospecha de SJS o NET.

3.4.16 PRAMOKLINE 10 mg

Expediente : 20037390
 Radicado : 2015171472
 Fecha : 17/12/2015
 Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene 10mg de Escitalopram

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Para el tratamiento de:

- Depresión mayor
- Trastorno de ansiedad social (fobia social)
- Trastorno de ansiedad generalizado
- Trastorno obsesivo-compulsivo
- Trastorno de pánico con o sin agorafobia.

Contraindicaciones: Escitalopram está contraindicado en:

- Hipersensibilidad a Escitalopram o a cualquiera de los excipientes,

- Tratamiento concomitante con inhibidores no selectivos irreversibles de la monoamino oxidasa (inhibidores de la MAO)
- Tratamiento concomitante con inhibidores reversibles de la MAO-a (p.ej., moclobemida), o con el inhibidor no selectivo reversible de la mao linezolid
- Pacientes con prolongación conocida del intervalo QT o síndrome congénito de QT prolongado,
- Tratamiento concomitante con productos medicinales que se sabe que prolongan el intervalo QT
- uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad: escitalopram no debe utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años de edad.
- Embarazo y lactancia
- Embarazo: escitalopram no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario, y solo después de haber considerado cuidadosamente el riesgo/beneficio.
- Lactancia: se espera que escitalopram se excrete en la leche humana. En consecuencia, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento.

Precauciones y advertencias

Las siguientes advertencias y precauciones especiales aplican a la clase terapéutica de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIS).

Ansiedad paradójica: algunos pacientes con trastorno de pánico pueden experimentar síntomas incrementados de ansiedad al inicio del tratamiento con antidepresivos. Esta reacción paradójica usualmente se desvanece en un plazo de dos semanas durante el tratamiento continuo. Se recomienda una dosis de inicio baja para reducir la probabilidad de un efecto ansiogénico.

Convulsiones/epilepsia: escitalopram deberá ser suspendido si cualquier paciente desarrolla convulsiones por primera vez, o si existe un incremento en la frecuencia de las crisis (en pacientes con un diagnóstico previo de epilepsia). Se deberán evitar los ssris en pacientes con epilepsia inestable, y los pacientes con epilepsia controlada deberán ser monitoreados muy de cerca.

Manía: los SSRIS se deberán usar con cuidado en pacientes con un historial de manía/hipomanía. Los SSRIS se deberán discontinuar en cualquier paciente que entre en un fase maníaca.

Diabetes: en pacientes con diabetes, el tratamiento con un SSRI puede alterar el control glucémico (hipoglucemia o hiperglucemia). Puede ser necesario ajustar la dosis de insulina y/o de los hipoglucémicos orales.

Uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad: escitalopram no debe utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años de edad. Los comportamientos relacionados con suicidio (intentos de suicidio e ideación suicida), y hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento opositorista, y reacción de ira), se observaron con mayor frecuencia en los estudios clínicos en niños y adolescentes tratados con antidepresivos en comparación con aquellos tratados con placebo. Si, con base en una necesidad clínica, se toma la decisión de tratar al paciente, éste debe ser monitoreado cuidadosamente vigilando la aparición de síntomas suicidas. Además, no existen datos en niños y adolescentes acerca de la seguridad a largo plazo concernientes al crecimiento, la maduración y el desarrollo cognitivo y del comportamiento.

Suicidio/ideación suicida o empeoramiento clínico: la depresión se asocia con mayor riesgo de ideación suicida, autoagresión y suicidio (eventos relacionados con suicidio). Este riesgo persiste hasta que se presenta una remisión significativa. Debido a que puede no presentarse mejoría durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser monitoreados estrechamente hasta que dicha mejoría ocurra. La experiencia clínica general indica que el riesgo de suicidio puede aumentar en las fases tempranas de la recuperación.

Otras enfermedades psiquiátricas para las que se prescribe escitalopram, también pueden asociarse con mayor riesgo de eventos relacionados con suicidio. Además, estas condiciones pueden ser comórbidas con trastorno depresivo mayor. Por lo tanto, al tratar pacientes con otros trastornos psiquiátricos, deben observarse las mismas precauciones observadas al tratar pacientes con trastorno depresivo mayor.

Se sabe que los pacientes con historia de eventos relacionados con suicidio, o aquellos que exhiban algún grado significativo de ideación suicida antes de iniciar el tratamiento, tienen mayor riesgo de ideación suicida o de intentos suicidas, y por lo tanto deben recibir monitoreo cuidadoso durante el tratamiento.

Un meta-análisis de estudios clínicos comparativos con placebo de fármacos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos, mostró un mayor riesgo de comportamiento suicida con fármacos antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años de edad. El tratamiento con el fármaco debe estar acompañado de la supervisión estrecha de los pacientes y en particular de aquellos con alto riesgo, especialmente en las fases iniciales del tratamiento y después de realizar cambios de dosis.

Debe alertarse a los pacientes (y a sus cuidadores) acerca de la necesidad de monitorear cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o ideación suicida, y

cambios inusuales del comportamiento, y si alguno de estos síntomas se presenta, debe buscarse atención médica inmediatamente.

Acatisia/inquietud psicomotora: el uso de SSRI/SNRI se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente molesta o estresante, y la necesidad de moverse continuamente, acompañada de incapacidad para sentarse o quedarse quieto. Esto es más probable que ocurra en las primeras semanas de tratamiento. En pacientes que desarrollan estos síntomas, aumentar la dosis puede ser perjudicial.

Hiponatremia: en rara ocasión, se ha reportado hiponatremia, probablemente por secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH) con el uso de SSRI, y generalmente se resuelve al suspender el tratamiento. Debe tenerse precaución en pacientes en riesgo, como ancianos, pacientes cirróticos, o pacientes tratados concomitantemente con medicamentos que se sabe que causan hiponatremia.

Hemorragia: se han presentado reportes de anomalías de sangrado cutáneo, tales como equimosis y púrpura, con SSRI. Se recomienda precaución en pacientes que estén tomando SSRI, particularmente con el uso concomitante de anticoagulantes orales, con productos medicinales que se sabe que afectan la función plaquetaria (p.ej., antipsicóticos atípicos y fenotiazinas, la mayoría de los antidepresivos tricíclicos, ácido acetilsalicílico, y productos medicinales anti-inflamatorios no esteroideos (aines), ticlopidina y dipiridamol), así como en pacientes con tendencia conocida al sangrado.

ECT (tratamiento de electrochoque): existe poca experiencia clínica con la administración concurrente de ssri y ect, por lo que se recomienda precaución.

Síndrome serotoninérgico: se recomienda precaución si escitalopram se utiliza de manera concomitante con productos medicinales con efectos serotoninérgicos tales como sumatriptan u otros triptanos, tramadol y triptófano.

En casos raros, se ha reportado síndrome serotoninérgico en pacientes que utilizan SSRI de manera concomitante con productos medicinales serotoninérgicos. Una combinación de síntomas, tales como agitación, temblor, mioclono e hipertermia, pueden indicar el desarrollo de esta enfermedad. Si esto ocurre, el tratamiento con el SSRI y con el producto medicinal serotoninérgico debe suspenderse de inmediato, y debe iniciarse tratamiento sintomático.

Síntomas de abstinencia observados al suspender el tratamiento: los síntomas de abstinencia al suspender el tratamiento son comunes, particularmente si la suspensión es abrupta. En estudios clínicos, los eventos adversos observados al suspender el tratamiento ocurrieron en aproximadamente 25% de los pacientes tratados con escitalopram, y en 15% de los pacientes tratados con placebo.

El riesgo de síntomas de abstinencia depende de varios factores, incluyendo la duración y dosis del tratamiento, y la tasa de reducción de la dosis. Los mareos, trastornos sensoriales (incluidas parestesia y sensaciones de choque eléctrico), trastornos del sueño (incluidos insomnio y sueños intensos), agitación o ansiedad, náusea y/o vómitos, temblores, confusión, sudoración, dolor de cabeza, diarrea, palpitations, inestabilidad emocional, irritabilidad y trastornos visuales son las reacciones reportadas con mayor frecuencia. Generalmente estos síntomas son de leves a moderados, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser de intensidad severa. Usualmente ocurren en los primeros días después de suspender el tratamiento, pero han existido reportes muy raros de dichos síntomas en pacientes que han omitido una dosis de manera inadvertida.

Generalmente, estos síntomas son autolimitantes y usualmente se resuelven en el lapso de 2 semanas, aunque en algunos individuos pueden prolongarse (2-3 meses o más). Por lo tanto, se aconseja que cuando se desee suspender el tratamiento, escitalopram se disminuya gradualmente en un periodo de varias semanas o meses, de acuerdo con las necesidades del paciente.

Cardiopatía coronaria: debido a la poca experiencia clínica, se recomienda precaución en pacientes con cardiopatía coronaria.

Prolongación del intervalo QT: escitalopram ha demostrado causar una prolongación dependiente de la dosis en el intervalo QT. Los casos de prolongación del intervalo qt y arritmia ventricular, incluido torsade de pointes, han sido reportados durante el periodo de post-comercialización, predominantemente en pacientes de sexo femenino, con hipocalcemia o con prolongación preexistente del intervalo QT u otras enfermedades cardiacas (ver secciones: contraindicaciones; interacciones; reacciones adversas). Se recomienda precaución en pacientes con bradicardia significativa; o en pacientes con infarto agudo de miocardio reciente o insuficiencia cardiaca sin compensar. Los trastornos de electrolitos tales como hipocalcemia e hipomagnesemia aumentan el riesgo de arritmias malignas y deben corregirse antes de iniciar el tratamiento con escitalopram.

Si los pacientes con enfermedad cardiaca estable son tratados, se deberá considerar una revisión del ECG antes de iniciar el tratamiento. Si ocurren signos de arritmia cardiaca durante el tratamiento con escitalopram, el tratamiento debe retirarse y se debe hacer un ECG.

Hierba de san juan: el uso concomitante de SSRIS y remedios herbolarios que contienen la hierba de san juan (*hypericum perforatum*) puede resultar en una incidencia mayor de reacciones adversas.

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

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

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto versión NCDS 04
- Información para prescribir versión NCDS 04

Nuevas contraindicaciones:

Escitalopram está contraindicado en:

- Hipersensibilidad a escitalopram o a cualquiera de los excipientes,
- Tratamiento concomitante con inhibidores no selectivos irreversibles de la monoamino oxidasa (inhibidores de la MAO), debido al riesgo de síndrome serotoninérgico con agitación, temblor e hipertermia
- Tratamiento concomitante con inhibidores reversibles de la MAO-A (p.ej., moclobemida), o con el inhibidor no selectivo reversible de la MAO linezolid, debido al riesgo de comienzo de síndrome serotoninérgico
- Pacientes con prolongación conocida del intervalo QT o síndrome congénito de QT prolongado,
- Tratamiento concomitante con productos medicinales que se sabe que prolongan el intervalo QT.

Advertencias y Precauciones

Las siguientes advertencias y precauciones especiales aplican a la clase terapéutica de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs).

Ansiedad paradójica

Algunos pacientes con trastorno de pánico pueden experimentar síntomas incrementados de ansiedad al inicio del tratamiento con antidepresivos. Esta reacción

paradójica usualmente se desvanece en un plazo de dos semanas durante el tratamiento continuo. Se recomienda una dosis de inicio baja para reducir la probabilidad de un efecto ansiogénico.

Convulsiones/epilepsia

Escitalopram deberá ser suspendido si cualquier paciente desarrolla convulsiones por primera vez, o si existe un incremento en la frecuencia de las crisis (en pacientes con un diagnóstico previo de epilepsia). Se deberán evitar los SSRIs en pacientes con epilepsia inestable, y los pacientes con epilepsia controlada deberán ser monitoreados muy de cerca.

Manía

Los SSRIs se deberán usar con cuidado en pacientes con un historial de manía/hipomanía. Los SSRIs se deberán descontinuar en cualquier paciente que entre en un fase maníaca.

Diabetes

En pacientes con diabetes, el tratamiento con un SSRI puede alterar el control glucémico (hipoglucemia o hiperglucemia). Puede ser necesario ajustar la dosis de insulina y/o de los hipoglucémicos orales.

Uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad

Escitalopram no debe utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años de edad. Los comportamientos relacionados con suicidio (intentos de suicidio e ideación suicida), y hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento oposicionista, y reacción de ira), se observaron con mayor frecuencia en los estudios clínicos en niños y adolescentes tratados con antidepresivos en comparación con aquellos tratados con placebo. Si, con base en una necesidad clínica, se toma la decisión de tratar al paciente, éste debe ser monitoreado cuidadosamente vigilando la aparición de síntomas suicidas. Además, no existen datos en niños y adolescentes acerca de la seguridad a largo plazo concernientes al crecimiento, la maduración y el desarrollo cognitivo y del comportamiento.

Suicidio / ideación suicida o empeoramiento clínico

La depresión se asocia con mayor riesgo de ideación suicida, autoagresión y suicidio (eventos relacionados con suicidio). Este riesgo persiste hasta que se presenta una

remisión significativa. Debido a que puede no presentarse mejoría durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser monitoreados estrechamente hasta que dicha mejoría ocurra. La experiencia clínica general indica que el riesgo de suicidio puede aumentar en las fases tempranas de la recuperación.

Otras enfermedades psiquiátricas para las que se prescribe escitalopram, también pueden asociarse con mayor riesgo de eventos relacionados con suicidio. Además, estas condiciones pueden ser comórbidas con trastorno depresivo mayor. Por lo tanto, al tratar pacientes con otros trastornos psiquiátricos, deben observarse las mismas precauciones observadas al tratar pacientes con trastorno depresivo mayor.

Se sabe que los pacientes con historia de eventos relacionados con suicidio, o aquellos que exhiban algún grado significativo de ideación suicida antes de iniciar el tratamiento, tienen mayor riesgo de ideación suicida o de intentos suicidas, y por lo tanto deben recibir monitoreo cuidadoso durante el tratamiento.

Un meta-análisis de estudios clínicos comparativos con placebo de fármacos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos, mostró un mayor riesgo de comportamiento suicida con fármacos antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años de edad. El tratamiento con el fármaco debe estar acompañado de la supervisión estrecha de los pacientes y en particular de aquellos con alto riesgo, especialmente en las fases iniciales del tratamiento y después de realizar cambios de dosis.

Debe alertarse a los pacientes (y a sus cuidadores) acerca de la necesidad de monitorear cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o ideación suicida, y cambios inusuales del comportamiento, y si alguno de estos síntomas se presenta, debe buscarse atención médica inmediatamente.

Acatisia/inquietud psicomotora

El uso de SSRI/SNRI se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente molesta o estresante, y la necesidad de moverse continuamente, acompañada de incapacidad para sentarse o quedarse quieto. Esto es más probable que ocurra en las primeras semanas de tratamiento. En pacientes que desarrollan estos síntomas, aumentar la dosis puede ser perjudicial.

Hiponatremia

En rara ocasión, se ha reportado hiponatremia, probablemente por secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH) con el uso de SSRI, y generalmente se

resuelve al suspender el tratamiento. Debe tenerse precaución en pacientes en riesgo, como ancianos, pacientes cirróticos, o pacientes tratados concomitantemente con medicamentos que se sabe que causan hiponatremia.

Hemorragia

Se han presentado reportes de anomalías de sangrado cutáneo, tales como equimosis y púrpura, con SSRI. Se recomienda precaución en pacientes que estén tomando SSRI, particularmente con el uso concomitante de anticoagulantes orales, con productos medicinales que se sabe que afectan la función plaquetaria (p.ej., antipsicóticos atípicos y fenotiazinas, la mayoría de los antidepresivos tricíclicos, ácido acetilsalicílico, y productos medicinales anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs), ticlopidina y dipyridamol), así como en pacientes con tendencia conocida al sangrado.

ECT (tratamiento de electrochoque)

Existe poca experiencia clínica con la administración concurrente de SSRI y ECT, por lo que se recomienda precaución.

Síndrome serotoninérgico

Se recomienda precaución si escitalopram se utiliza de manera concomitante con productos medicinales con efectos serotoninérgicos tales como sumatriptán u otros triptanos, tramadol y triptófano.

En casos raros, se ha reportado síndrome serotoninérgico en pacientes que utilizan SSRI de manera concomitante con productos medicinales serotoninérgicos. Una combinación de síntomas, tales como agitación, temblor, mioclono e hipertermia, pueden indicar el desarrollo de esta enfermedad. Si esto ocurre, el tratamiento con el SSRI y con el producto medicinal serotoninérgico debe suspenderse de inmediato, y debe iniciarse tratamiento sintomático.

Síntomas de abstinencia observados al suspender el tratamiento

Los síntomas de abstinencia al suspender el tratamiento son comunes, particularmente si la suspensión es abrupta. En estudios clínicos, los eventos adversos observados al suspender el tratamiento ocurrieron en aproximadamente 25% de los pacientes tratados con escitalopram, y en 15% de los pacientes tratados con placebo.

El riesgo de síntomas de abstinencia depende de varios factores, incluyendo la duración y dosis del tratamiento, y la tasa de reducción de la dosis. Los mareos,

trastornos sensoriales (incluidas parestesias y sensaciones de choque eléctrico), trastornos del sueño (incluidos insomnios y sueños intensos), agitación o ansiedad, náusea y/o vómitos, temblores, confusión, sudoración, dolor de cabeza, diarrea, palpitaciones, inestabilidad emocional, irritabilidad y trastornos visuales son las reacciones reportadas con mayor frecuencia. Generalmente estos síntomas son de leves a moderados, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser de intensidad severa. Usualmente ocurren en los primeros días después de suspender el tratamiento, pero han existido reportes muy raros de dichos síntomas en pacientes que han omitido una dosis de manera inadvertida.

Generalmente, estos síntomas son autolimitantes y usualmente se resuelven en el lapso de 2 semanas, aunque en algunos individuos pueden prolongarse (2-3 meses o más). Por lo tanto, se aconseja que cuando se desee suspender el tratamiento, escitalopram se disminuya gradualmente en un periodo de varias semanas o meses, de acuerdo con las necesidades del paciente.

Cardiopatía coronaria

Debido a la poca experiencia clínica, se recomienda precaución en pacientes con cardiopatía coronaria.

Prolongación del intervalo QT

Escitalopram ha demostrado causar una prolongación dependiente de la dosis en el intervalo QT. Los casos de prolongación del intervalo QT y arritmia ventricular, incluido torsade de pointes, han sido reportados durante el periodo de post-comercialización, predominantemente en pacientes de sexo femenino, con hipocalcemia o con prolongación preexistente del intervalo QT u otras enfermedades cardíacas.

Se recomienda precaución en pacientes con bradicardia significativa; o en pacientes con infarto agudo de miocardio reciente o insuficiencia cardíaca sin compensar.

Los trastornos de electrolitos tales como hipocalcemia e hipomagnesemia aumentan el riesgo de arritmias malignas y deben corregirse antes de iniciar el tratamiento con escitalopram.

Si los pacientes con enfermedad cardíaca estable son tratados, se deberá considerar una revisión del ECG antes de iniciar el tratamiento.

Si ocurren signos de arritmia cardíaca durante el tratamiento con escitalopram, el tratamiento debe retirarse y se debe hacer un ECG.

ECG

Considere la posibilidad de electrocardiogramas más frecuentes (ECG) de seguimiento en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias, o pacientes sobre los medicamentos concomitantes que prolonguen el intervalo QT.

Hierba de San Juan

El uso concomitante de SSRIs y remedios herbolarios que contienen la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) puede resultar en una incidencia mayor de reacciones adversas.

Glaucoma de ángulo cerrado

Incluyendo SSRIs, el escitalopram puede tener algún efecto en el tamaño de la pupila resultando en midriasis. Este efecto midriático tiene el riesgo de reducir el ángulo del ojo que resulta en el aumento de la presión intraocular y en glaucoma de ángulo cerrado, especialmente en pacientes predispuestos. Escitalopram debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado o antecedentes de glaucoma.

Lactosa

Este producto contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp, o malabsorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.

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:

- **Inserto versión NCDS 04**
- **Información para prescribir versión NCDS 04**
- **Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y advertencias, las cuales en adelante figurarán:**

Contraindicaciones:

Escitalopram está contraindicado en:

- **Hipersensibilidad a escitalopram o a cualquiera de los excipientes,**

- Tratamiento concomitante con inhibidores no selectivos irreversibles de la monoamino oxidasa (inhibidores de la MAO), debido al riesgo de síndrome serotoninérgico con agitación, temblor e hipertermia
- Tratamiento concomitante con inhibidores reversibles de la MAO-A (p.ej., moclobemida), o con el inhibidor no selectivo reversible de la MAO linezolidina, debido al riesgo de comienzo de síndrome serotoninérgico
- Pacientes con prolongación conocida del intervalo QT o síndrome congénito de QT prolongado,
- Tratamiento concomitante con productos medicinales que se sabe que prolongan el intervalo QT.

Advertencias y Precauciones:

Las siguientes advertencias y precauciones especiales aplican a la clase terapéutica de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs).

Ansiedad paradójica

Algunos pacientes con trastorno de pánico pueden experimentar síntomas incrementados de ansiedad al inicio del tratamiento con antidepresivos. Esta reacción paradójica usualmente se desvanece en un plazo de dos semanas durante el tratamiento continuo. Se recomienda una dosis de inicio baja para reducir la probabilidad de un efecto ansiogénico.

Convulsiones/epilepsia

Escitalopram deberá ser suspendido si cualquier paciente desarrolla convulsiones por primera vez, o si existe un incremento en la frecuencia de las crisis (en pacientes con un diagnóstico previo de epilepsia). Se deberán evitar los SSRIs en pacientes con epilepsia inestable, y los pacientes con epilepsia controlada deberán ser monitoreados muy de cerca.

Manía

Los SSRIs se deberán usar con cuidado en pacientes con un historial de manía/hipomanía. Los SSRIs se deberán discontinuar en cualquier paciente que entre en un fase maníaca.

Diabetes

En pacientes con diabetes, el tratamiento con un SSRI puede alterar el control glucémico (hipoglucemia o hiperglucemia). Puede ser necesario ajustar la dosis de insulina y/o de los hipoglucémicos orales.

Uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad

Escitalopram no debe utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años de edad. Los comportamientos relacionados con suicidio (intentos de suicidio e ideación suicida), y hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento opositor, y reacción de ira), se observaron con mayor frecuencia en los estudios clínicos en niños y adolescentes tratados con antidepresivos en comparación con aquellos tratados con placebo. Si, con base en una necesidad clínica, se toma la decisión de tratar al paciente, éste debe ser monitoreado cuidadosamente vigilando la aparición de síntomas suicidas. Además, no existen datos en niños y adolescentes acerca de la seguridad a largo plazo concernientes al crecimiento, la maduración y el desarrollo cognitivo y del comportamiento.

Suicidio / ideación suicida o empeoramiento clínico

La depresión se asocia con mayor riesgo de ideación suicida, autoagresión y suicidio (eventos relacionados con suicidio). Este riesgo persiste hasta que se presenta una remisión significativa. Debido a que puede no presentarse mejoría durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser monitoreados estrechamente hasta que dicha mejoría ocurra. La experiencia clínica general indica que el riesgo de suicidio puede aumentar en las fases tempranas de la recuperación.

Otras enfermedades psiquiátricas para las que se prescribe escitalopram, también pueden asociarse con mayor riesgo de eventos relacionados con suicidio. Además, estas condiciones pueden ser comórbidas con trastorno depresivo mayor. Por lo tanto, al tratar pacientes con otros trastornos psiquiátricos, deben observarse las mismas precauciones observadas al tratar pacientes con trastorno depresivo mayor.

Se sabe que los pacientes con historia de eventos relacionados con suicidio, o aquellos que exhiban algún grado significativo de ideación suicida antes de

iniciar el tratamiento, tienen mayor riesgo de ideación suicida o de intentos suicidas, y por lo tanto deben recibir monitoreo cuidadoso durante el tratamiento.

Un meta-análisis de estudios clínicos comparativos con placebo de fármacos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos, mostró un mayor riesgo de comportamiento suicida con fármacos antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años de edad. El tratamiento con el fármaco debe estar acompañado de la supervisión estrecha de los pacientes y en particular de aquellos con alto riesgo, especialmente en las fases iniciales del tratamiento y después de realizar cambios de dosis.

Debe alertarse a los pacientes (y a sus cuidadores) acerca de la necesidad de monitorear cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o ideación suicida, y cambios inusuales del comportamiento, y si alguno de estos síntomas se presenta, debe buscarse atención médica inmediatamente.

Acatisia/inquietud psicomotora

El uso de SSRI/SNRI se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente molesta o estresante, y la necesidad de moverse continuamente, acompañada de incapacidad para sentarse o quedarse quieto. Esto es más probable que ocurra en las primeras semanas de tratamiento. En pacientes que desarrollan estos síntomas, aumentar la dosis puede ser perjudicial.

Hiponatremia

En rara ocasión, se ha reportado hiponatremia, probablemente por secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH) con el uso de SSRI, y generalmente se resuelve al suspender el tratamiento. Debe tenerse precaución en pacientes en riesgo, como ancianos, pacientes cirróticos, o pacientes tratados concomitantemente con medicamentos que se sabe que causan hiponatremia.

Hemorragia

Se han presentado reportes de anomalías de sangrado cutáneo, tales como equimosis y púrpura, con SSRI. Se recomienda precaución en pacientes que estén tomando SSRI, particularmente con el uso concomitante de anticoagulantes orales, con productos medicinales que se sabe que afectan la función plaquetaria (p.ej., antipsicóticos atípicos y fenotiazinas, la mayoría de los antidepresivos tricíclicos, ácido acetilsalicílico, y productos medicinales anti-inflamatorios no

esteroideos (AINEs), ticlopidina y dipyridamol), así como en pacientes con tendencia conocida al sangrado.

ECT (tratamiento de electrochoque)

Existe poca experiencia clínica con la administración concurrente de SSRI y ECT, por lo que se recomienda precaución.

Síndrome serotoninérgico

Se recomienda precaución si escitalopram se utiliza de manera concomitante con productos medicinales con efectos serotoninérgicos tales como sumatriptán u otros triptanos, tramadol y triptófano.

En casos raros, se ha reportado síndrome serotoninérgico en pacientes que utilizan SSRI de manera concomitante con productos medicinales serotoninérgicos. Una combinación de síntomas, tales como agitación, temblor, mioclono e hipertermia, pueden indicar el desarrollo de esta enfermedad. Si esto ocurre, el tratamiento con el SSRI y con el producto medicinal serotoninérgico debe suspenderse de inmediato, y debe iniciarse tratamiento sintomático.

Síntomas de abstinencia observados al suspender el tratamiento

Los síntomas de abstinencia al suspender el tratamiento son comunes, particularmente si la suspensión es abrupta. En estudios clínicos, los eventos adversos observados al suspender el tratamiento ocurrieron en aproximadamente 25% de los pacientes tratados con escitalopram, y en 15% de los pacientes tratados con placebo.

El riesgo de síntomas de abstinencia depende de varios factores, incluyendo la duración y dosis del tratamiento, y la tasa de reducción de la dosis. Los mareos, trastornos sensoriales (incluidas parestesias y sensaciones de choque eléctrico), trastornos del sueño (incluidos insomnios y sueños intensos), agitación o ansiedad, náusea y/o vómitos, temblores, confusión, sudoración, dolor de cabeza, diarrea, palpitations, inestabilidad emocional, irritabilidad y trastornos visuales son las reacciones reportadas con mayor frecuencia. Generalmente estos síntomas son de leves a moderados, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser de intensidad severa. Usualmente ocurren en los primeros días después de suspender el tratamiento, pero han existido reportes muy raros de dichos síntomas en pacientes que han omitido una dosis de manera inadvertida.

Generalmente, estos síntomas son autolimitantes y usualmente se resuelven en el lapso de 2 semanas, aunque en algunos individuos pueden prolongarse (2-3 meses o más). Por lo tanto, se aconseja que cuando se desee suspender el tratamiento, escitalopram se disminuya gradualmente en un periodo de varias semanas o meses, de acuerdo con las necesidades del paciente.

Cardiopatía coronaria

Debido a la poca experiencia clínica, se recomienda precaución en pacientes con cardiopatía coronaria.

Prolongación del intervalo QT

Escitalopram ha demostrado causar una prolongación dependiente de la dosis en el intervalo QT. Los casos de prolongación del intervalo QT y arritmia ventricular, incluido torsade de pointes, han sido reportados durante el periodo de post-comercialización, predominantemente en pacientes de sexo femenino, con hipocalcemia o con prolongación preexistente del intervalo QT u otras enfermedades cardíacas.

Se recomienda precaución en pacientes con bradicardia significativa; o en pacientes con infarto agudo de miocardio reciente o insuficiencia cardíaca sin compensar.

Los trastornos de electrolitos tales como hipocalcemia e hipomagnesemia aumentan el riesgo de arritmias malignas y deben corregirse antes de iniciar el tratamiento con escitalopram.

Si los pacientes con enfermedad cardíaca estable son tratados, se deberá considerar una revisión del ECG antes de iniciar el tratamiento.

Si ocurren signos de arritmia cardíaca durante el tratamiento con escitalopram, el tratamiento debe retirarse y se debe hacer un ECG.

ECG

Considere la posibilidad de electrocardiogramas más frecuentes (ECG) de seguimiento en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias, o pacientes sobre los medicamentos concomitantes que prolonguen el intervalo QT.

Hierba de San Juan

El uso concomitante de SSRIs y remedios herbolarios que contienen la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) puede resultar en una incidencia mayor de reacciones adversas.

Glaucoma de ángulo cerrado

Incluyendo SSRIs, el escitalopram puede tener algún efecto en el tamaño de la pupila resultando en midriasis. Este efecto midriático tiene el riesgo de reducir el ángulo del ojo que resulta en el aumento de la presión intraocular y en glaucoma de ángulo cerrado, especialmente en pacientes predispuestos. Escitalopram debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado o antecedentes de glaucoma

Lactosa

Este producto contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp, o malabsorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.

3.4.17 PRIMENE 10%

Expediente : 208141
 Radicado : 2015170663
 Fecha : 17/12/2015
 Interesado : Laboratorios Baxter S.A

Composición: Cada 100 ml de solución contiene:

L-ISOLEUCINA 0.670 g, L-LEUCINA 1 g,, L-VALINA 0.760 g, L-LISINA 1.1 g, L-METIONINA 0.24 g, L-FENILALANINA 0.42 g, L-TREONINA 0.370 g, L-TRIPTOFANO 0.2 g, L-ARGININA 0.84 g, L-HISTIDINA 0.38 g, L-ALANINA 0.8 g, L-ACIDO ASPARTICO 0.6 g, L-CISTEINA 0.189 g, L-ACIDO GLUTAMICO 1 g, GLICINA 0.4 g, L-PROLINA 0.3 g, L-SERINA 0.4 g, L-TIROSINA 0.045 g, L-CLORHIDRATO DE ORNITINA 0.318 g , TAURINA 0.06 g.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Nutrición parenteral de neonatos a término, prematuros, infantes y niños. Cuando la alimentación oral o enteral no es posible. Insuficiente o contraindicada.

Contraindicaciones: En niños con anomalía congénita en el metabolismo de uno o más aminoácidos. Se debe tener monitoreo cuidadoso de la infusión. Usar con precaución cuando hay restricción severa de ingestión de agua, falla cardíaca, respiratoria o renal.

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 versión: 2014-0000300-N, 09 Dic 2015.

Nuevas contraindicaciones:

PRIMENE está contraindicado en casos de hipersensibilidad conocida a algunos de los componentes, en niños que presenten alguna anomalía congénita del metabolismo de uno o varios aminoácidos, enfermedad hepática grave, estados de acidosis y en estados de hiperhidratación.

Precauciones

Controles generales

El control debe estar adaptado a la situación y la condición clínica del paciente y debe incluir las determinaciones de agua y el equilibrio de electrolitos, la osmolalidad de suero, el equilibrio ácido / base, los niveles de glucosa en la sangre, los niveles amoníaco en la sangre, y la función del hígado y el riñón

Efectos metabólicos

Las complicaciones metabólicas pueden ocurrir si la ingesta de nutrientes no se adapta a las necesidades del paciente o si no se ha evaluado con precisión la capacidad metabólica de un componente de la dieta administrada.

Efectos metabólicos adversos pueden ocurrir después de la administración de los nutrientes inadecuados o excesivos o de la administración de una solución con la composición inapropiada para un paciente con necesidades especiales.

Función hepática

Los pacientes con nutrición parenteral pueden experimentar complicaciones hepáticas (incluyendo colestasis, esteatosis hepática, fibrosis y cirrosis, que puede conducir a una insuficiencia hepática, así como colecistitis y coledolitiasis) y en consecuencia deben ser

monitoreados. La etiología de estos trastornos se cree que es debido a múltiples factores y puede variar de acuerdo a los pacientes.

Los pacientes que desarrollen valores de laboratorio anormales u otros síntomas de trastornos hepato biliares deben ser evaluados inicialmente por un hepatólogo para que pueda identificar los posibles factores causales o contribuyentes y si es necesario prescribir un tratamiento o profilaxis adecuada.

Las soluciones con aminoácidos se deben utilizar con precaución en pacientes con enfermedad hepática subyacente o insuficiencia renal.

Los parámetros de la función hepática deben ser monitorizados estrechamente en estos pacientes, y deben ser monitoreados por posibles síntomas de la hiperamonemia.

Un aumento en los niveles de amoniaco en la sangre y la hiperamonemia puede desarrollarse en pacientes que reciben soluciones de aminoácidos. En algunos pacientes esto puede indicar la presencia de un trastorno congénito del metabolismo de los aminoácidos o insuficiencia hepática.

El amoniaco en la sangre se debe medir con frecuencia en los lactantes y los niños por lo menos hasta los dos años de edad para identificar hiperamonemia.

Posibles síntomas (por ejemplo. El letargo, irritabilidad, falta de apetito, hiperventilación, escalofríos y convulsiones) que pueden conducir a complicaciones, incluyendo retraso en el desarrollo y discapacidades mentales pueden ser difíciles de identificar en este grupo de edad.

Dependiendo de la magnitud y la etiología la hiperamonemia puede requerir una acción inmediata.

Efectos renales

Un valor alto de BUN se ha informado en pacientes tratados con soluciones que contienen aminoácidos, en particular, puede ocurrir en pacientes con insuficiencia renal. Utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal (por ejemplo. Uremia). La tolerancia al nitrógeno puede ser alterada y la dosis puede necesitar ser modificada. El estado de los fluidos y electrolitos debe ser controlada cuidadosamente en estos pacientes.

Riesgo de embolismo aéreo

No conecte en serie los contenedores a fin de evitar una embolia gaseosa debido a la posible presencia de aire residual en el recipiente primario.

Precauciones adicionales

- Se reportaron reacciones en el sitio de la inyección con el uso de la nutrición parenteral. Estos incluyen tromboflebitis en el sitio de la infusión e irritación venosa, así como reacciones graves (por ejemplo., Necrosis y ampollas) cuando

se asocia con la extravasación. En consecuencia, los pacientes deben ser monitoreados.

- Desequilibrios de agua y electrolitos graves, estados de sobrecarga de líquidos grave y trastornos metabólicos graves, deben corregirse antes de iniciar la infusión.
- Utilizar con precaución en pacientes con edema pulmonar o insuficiencia cardíaca. El estado de los fluidos debe ser cuidadosamente controlado.

Al iniciar cualquier infusión intravenosa es necesaria una monitorización clínica especial, manteniendo un control constante en los valores de la glicemia, pruebas de función hepática y renal, ionograma, osmolaridad del suero, el nivel sanguíneo de amoníaco, pH y contenido de CO₂. En caso de producirse alguna anomalía debe interrumpirse la infusión.

Condiciones tales como la hipoalbuminemia también deben evaluarse en relación con el uso contemporáneo con las drogas para las que se conoce una tasa de unión de alta con las proteínas plasmáticas.

Utilizar con precaución cuando sea necesaria una restricción importante del aporte hídrico: insuficiencia cardíaca, respiratoria o renal.

En pacientes con problemas cardíacos, el producto debe utilizarse con precaución para evitar la sobrecarga circulatoria, especialmente si existe el riesgo de edema agudo de pulmón.

El uso de soluciones de aminoácidos para la nutrición parenteral debe ir acompañado de cantidades adecuadas de sustratos fisiológicamente utilizados para la producción de energía libre para ser utilizados en las reacciones de síntesis de proteínas.

La glucosa en una concentración adecuada puede representar una fuente adecuada de calorías; Sin embargo, con el uso simultáneo de soluciones de glucosa el paciente puede experimentar hiperglucemia, glucosuria y síndrome hiperosmolar. Además, la interrupción del tratamiento debe ser gradual para evitar los efectos de la insulina inducidos por la hipersecreción de la carga de carbohidratos.

El uso simultáneo de soluciones de electrolitos debe ser evaluado y controlado con datos sobre los niveles séricos de sodio, potasio y otros electrolitos para prevenir cualquier efecto no deseado sobre la función cardíaca, renal, pulmonar o el sistema central.

Por la posibilidad de acidosis metabólica y azotemia en caso de insuficiencia renal, adaptar el aporte de nitrógeno a la capacidad de eliminación renal del niño.

Habida cuenta de su osmolaridad, PRIMENE no debe ser infundido solo en una vena superficial.

La infusión de aminoácidos puede producir un ligero aumento de la urea (BUN). El BUN puede llegar a ser elevado en pacientes con la función renal y hepática alterada. Debe interrumpirse la infusión si los niveles exceden los límites Post-prandiales.

Advertencias

Reacciones alérgicas/hipersensibilidad:

Reacciones anafilácticas/anafilactoides y otras reacciones hipersensibilidad/infusión han sido reportados con soluciones de aminoácidos administrados como componentes de la nutrición parenteral. La infusión debe interrumpirse inmediatamente ante cualquier signo o síntoma de la reacción.

Precipitación en pacientes que reciben nutrición parenteral:

Precipitados vasculares pulmonares han sido reportados en pacientes que reciben nutrición parenteral. En algunos casos se han reportado resultados fatales. Una adición excesiva de calcio y fosfato aumenta el riesgo de formación de precipitados de fosfato de calcio. Los precipitados se han reportado incluso en ausencia de sales de fosfato en la solución. También se han reportado casos de precipitación distal al filtro en línea y sospecha de la formación de precipitado in vivo

En caso de insuficiencia pulmonar, la perfusión debe interrumpirse y debe iniciarse una evaluación médica.

Además de la inspección de la solución, el equipo de infusión y el catéter también deben ser revisados periódicamente para comprobar la formación de precipitados.

Complicaciones infecciosas:

La infección y la sepsis son complicaciones que pueden ocurrir con el uso de catéteres intravenosos en pacientes que reciben nutrición parenteral, especialmente en caso de un mal mantenimiento de catéteres o soluciones contaminadas.

La inmunosupresión y otros factores tales como la hiperglucemia, la desnutrición y / o su enfermedad subyacente podrían predisponer a los pacientes a las complicaciones infecciosas.

El monitoreo cuidadoso de los síntomas y los resultados de las pruebas de laboratorio para la fiebre / escalofríos, leucocitosis, complicaciones técnicas con el dispositivo de acceso, y la hiperglucemia pueden ayudar a reconocer las infecciones tempranas.

La aparición de complicaciones sépticas se puede reducir al prestar una mayor atención en el posicionamiento y la retención del catéter y en la preparación de la formulación nutricional durante el uso de técnicas asépticas.

Síndrome de realimentación en pacientes que reciben nutrición parenteral
Realimentar a los pacientes con desnutrición severa puede conducir al síndrome de realimentación, que se caracteriza por el cambio de potasio, fósforo y magnesio intracelular ya que el paciente se convierte en anabólico. Ellos pueden desarrollar deficiencia de tiamina y la retención de líquidos. El monitoreo cuidadoso y un aumento lento en la ingesta de nutrientes y evitar comer en exceso puede prevenir estas complicaciones

Soluciones hipertónicas

La infusión de soluciones hipertónicas puede causar irritación de las venas, daño a las venas y trombosis cuando se administra en vena periférica.

Embarazo y lactancia

No procede, considerando el tipo particular de paciente al que se destina este medicamento.

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:

- **Inserto versión CCDS versión: 2014-0000300-N, 09 Dic 2015.**
- **Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y advertencias, las cuales en adelante figurarán:**

Contraindicaciones:

PRIMENE está contraindicado en casos de hipersensibilidad conocida a algunos de los componentes, en niños que presenten alguna anomalía congénita del metabolismo de uno o varios aminoácidos, enfermedad hepática grave, estados de acidosis y en estados de hiperhidratación.

Precauciones:

Controles generales

El control debe estar adaptado a la situación y la condición clínica del paciente y debe incluir las determinaciones de agua y el equilibrio de electrolitos, la osmolalidad de suero, el equilibrio ácido / base, los niveles de glucosa en la sangre, los niveles amoníaco en la sangre, y la función del hígado y el riñón.

Efectos metabólicos

Las complicaciones metabólicas pueden ocurrir si la ingesta de nutrientes no se adapta a las necesidades del paciente o si no se ha evaluado con precisión la capacidad metabólica de un componente de la dieta administrada.

Efectos metabólicos adversos pueden ocurrir después de la administración de los nutrientes inadecuados o excesivos o de la administración de una solución con la composición inapropiada para un paciente con necesidades especiales.

Función hepática

Los pacientes con nutrición parenteral pueden experimentar complicaciones hepáticas (incluyendo colestasis, esteatosis hepática, fibrosis y cirrosis, que puede conducir a una insuficiencia hepática, así como colecistitis y colelitiasis) y en consecuencia deben ser monitoreados. La etiología de estos trastornos se cree que es debido a múltiples factores y puede variar de acuerdo a los pacientes.

Los pacientes que desarrollen valores de laboratorio anormales u otros síntomas de trastornos hepatobiliares deben ser evaluados inicialmente por un hepatólogo para que pueda identificar los posibles factores causales o contribuyentes y si es necesario prescribir un tratamiento o profilaxis adecuada.

Las soluciones con aminoácidos se deben utilizar con precaución en pacientes con enfermedad hepática subyacente o insuficiencia renal.

Los parámetros de la función hepática deben ser monitorizados estrechamente en estos pacientes, y deben ser monitoreados por posibles síntomas de la hiperamonemia.

Un aumento en los niveles de amoníaco en la sangre y la hiperamonemia puede desarrollarse en pacientes que reciben soluciones de aminoácidos. En algunos pacientes esto puede indicar la presencia de un trastorno congénito del metabolismo de los aminoácidos o insuficiencia hepática.

El amoniaco en la sangre se debe medir con frecuencia en los lactantes y los niños por lo menos hasta los dos años de edad para identificar hiperamonemia.

Posibles síntomas (por ejemplo. El letargo, irritabilidad, falta de apetito, hiperventilación, escalofríos y convulsiones) que pueden conducir a complicaciones, incluyendo retraso en el desarrollo y discapacidades mentales pueden ser difíciles de identificar en este grupo de edad.

Dependiendo de la magnitud y la etiología la hiperamonemia puede requerir una acción inmediata.

Efectos renales

Un valor alto de BUN se ha informado en pacientes tratados con soluciones que contienen aminoácidos, en particular, puede ocurrir en pacientes con insuficiencia renal.

Utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal (por ejemplo. Uremia). La tolerancia al nitrógeno puede ser alterada y la dosis puede necesitar ser modificada. El estado de los fluidos y electrolitos debe ser controlada cuidadosamente en estos pacientes.

Riesgo de embolismo aéreo

No conecte en serie los contenedores a fin de evitar una embolia gaseosa debido a la posible presencia de aire residual en el recipiente primario.

Precauciones adicionales:

- Se reportaron reacciones en el sitio de la inyección con el uso de la nutrición parenteral. Estos incluyen tromboflebitis en el sitio de la infusión e irritación venosa, así como reacciones graves (por ejemplo., Necrosis y ampollas) cuando se asocia con la extravasación. En consecuencia, los pacientes deben ser monitoreados.
- Desequilibrios de agua y electrolitos graves, estados de sobrecarga de líquidos grave y trastornos metabólicos graves, deben corregirse antes de iniciar la infusión.
- Utilizar con precaución en pacientes con edema pulmonar o insuficiencia cardíaca. El estado de los fluidos debe ser cuidadosamente controlado.

Al iniciar cualquier infusión intravenosa es necesaria una monitorización clínica especial, manteniendo un control constante en los valores de la glicemia, pruebas

de función hepática y renal, ionograma, osmolaridad del suero, el nivel sanguíneo de amoníaco, pH y contenido de CO₂. En caso de producirse alguna anomalía debe interrumpirse la infusión.

Condiciones tales como la hipoalbuminemia también deben evaluarse en relación con el uso contemporáneo con las drogas para las que se conoce una tasa de unión de alta con las proteínas plasmáticas.

Utilizar con precaución cuando sea necesaria una restricción importante del aporte hídrico: insuficiencia cardíaca, respiratoria o renal.

En pacientes con problemas cardíacos, el producto debe utilizarse con precaución para evitar la sobrecarga circulatoria, especialmente si existe el riesgo de edema agudo de pulmón.

El uso de soluciones de aminoácidos para la nutrición parenteral debe ir acompañado de cantidades adecuadas de sustratos fisiológicamente utilizados para la producción de energía libre para ser utilizados en las reacciones de síntesis de proteínas.

La glucosa en una concentración adecuada puede representar una fuente adecuada de calorías; Sin embargo, con el uso simultáneo de soluciones de glucosa el paciente puede experimentar hiperglucemia, glucosuria y síndrome hiperosmolar. Además, la interrupción del tratamiento debe ser gradual para evitar los efectos de la insulina inducidos por la hipersecreción de la carga de carbohidratos.

El uso simultáneo de soluciones de electrolitos debe ser evaluado y controlado con datos sobre los niveles séricos de sodio, potasio y otros electrolitos para prevenir cualquier efecto no deseado sobre la función cardíaca, renal, pulmonar o el sistema central.

Por la posibilidad de acidosis metabólica y azotemia en caso de insuficiencia renal, adaptar el aporte de nitrógeno a la capacidad de eliminación renal del niño.

Habida cuenta de su osmolaridad, PRIMENE no debe ser infundido solo en una vena superficial.

La infusión de aminoácidos puede producir un ligero aumento de la urea (BUN). El BUN puede llegar a ser elevado en pacientes con la función renal y hepática

alterada. Debe interrumpirse la infusión si los niveles exceden los límites Post-prandiales.

Advertencias:

Reacciones alérgicas/hipersensibilidad:

Reacciones anafilácticas/anafilactoides y otras reacciones hipersensibilidad/infusión han sido reportados con soluciones de aminoácidos administrados como componentes de la nutrición parenteral. La infusión debe interrumpirse inmediatamente ante cualquier signo o síntoma de la reacción.

Precipitación en pacientes que reciben nutrición parenteral:

Precipitados vasculares pulmonares han sido reportados en pacientes que reciben nutrición parenteral. En algunos casos se han reportado resultados fatales. Una adición excesiva de calcio y fosfato aumenta el riesgo de formación de precipitados de fosfato de calcio. Los precipitados se han reportado incluso en ausencia de sales de fosfato en la solución. También se han reportado casos de precipitación distal al filtro en línea y sospecha de la formación de precipitado in vivo

En caso de insuficiencia pulmonar, la perfusión debe interrumpirse y debe iniciarse una evaluación médica.

Además de la inspección de la solución, el equipo de infusión y el catéter también deben ser revisados periódicamente para comprobar la formación de precipitados.

Complicaciones infecciosas:

La infección y la sepsis son complicaciones que pueden ocurrir con el uso de catéteres intravenosos en pacientes que reciben nutrición parenteral, especialmente en caso de un mal mantenimiento de catéteres o soluciones contaminadas.

La inmunosupresión y otros factores tales como la hiperglucemia, la desnutrición y / o su enfermedad subyacente podrían predisponer a los pacientes a las complicaciones infecciosas.

El monitoreo cuidadoso de los síntomas y los resultados de las pruebas de laboratorio para la fiebre / escalofríos, leucocitosis, complicaciones técnicas con

el dispositivo de acceso, y la hiperglucemia pueden ayudar a reconocer las infecciones tempranas.

La aparición de complicaciones sépticas se puede reducir al prestar una mayor atención en el posicionamiento y la retención del catéter y en la preparación de la formulación nutricional durante el uso de técnicas asépticas.

Síndrome de realimentación en pacientes que reciben nutrición parenteral
Realimentar a los pacientes con desnutrición severa puede conducir al síndrome de realimentación, que se caracteriza por el cambio de potasio, fósforo y magnesio intracelular ya que el paciente se convierte en anabólico. Ellos pueden desarrollar deficiencia de tiamina y la retención de líquidos. El monitoreo cuidadoso y un aumento lento en la ingesta de nutrientes y evitar comer en exceso puede prevenir estas complicaciones

Soluciones hipertónicas

La infusión de soluciones hipertónicas puede causar irritación de las venas, daño a las venas y trombosis cuando se administra en vena periférica.

Embarazo y lactancia

No procede, considerando el tipo particular de paciente al que se destina este medicamento.

3.4.18 LIPITOR® TABLETAS 10 mg LIPITOR® TABLETAS 20 mg LIPITOR® 40 mg TABLETAS LIPITOR® 80 mg TABLETAS

Expediente : 212446 / 212444 / 19919867 / 19935527
Radicado : 2015170342 / 2015170356 / 2015170348 / 2015170351
Fecha : 17/12/2015
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 10,85 mg de atorvastatina cálcica, equivalente a 10 mg de atorvastatina.

Cada tableta recubierta contiene 21,69 mg de atorvastatina cálcica, equivalente a 20 mg de atorvastatina.

Cada tableta recubierta contiene 43,38 mg de atorvastatina cálcica, equivalente a 40 mg de atorvastatina.

Cada tableta recubierta contiene 86,76 mg de atorvastatina cálcica, equivalente a 80 mg de atorvastatina.

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones: La atorvastatina está indicada como coadyuvante de la dieta en el manejo de las dislipoproteinemias. Útil en pacientes con múltiples factores de riesgo para enfermedad cardíaca coronaria, las cuales pueden incluir diabetes mellitus, historia de trombosis u otra enfermedad cerebrovascular o enfermedad cardíaca coronaria asintomática, para disminuir el riesgo de infarto de miocardio no fatal y trombosis no fatal.

Atorvastatina también está indicada para la reducción del colesterol total y colesterol ldl en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica y heterocigótica. Reduce el riesgo de infarto del miocardio no fatal, eventos cerebrales fatales y no fatales, angina, procedimientos de revascularización y necesidad de hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva en adultos con enfermedad coronaria clínicamente evidente, con niveles de colesterol controlado. Está indicada en pacientes con enfermedad vascular periférica o enfermedad cardíaca coronaria asintomática para disminuir el riesgo de infarto al miocardio no fatal y trombosis no fatal. Uso pediátrico para niños mayores de 6 años.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a sus componentes, enfermedad hepática o elevación persistente de las transaminasas séricas (más de tres veces el límite normal superior), embarazo y lactancia. Utilícese con precaución en pacientes con historia de enfermedad hepática o de consumo importante de alcohol, las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo adecuado y no tener planes de quedar embarazadas.

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 y advertencias
- Información para prescribir basada en CDS versión 15.0 de Octubre 09 de 2015.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad a sus componentes, enfermedad hepática o elevación persistente de las transaminasas séricas (más de tres veces el límite normal superior), embarazo y lactancia.

Advertencias:

Utilícese con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática y/o que consuman cantidades sustanciales de alcohol. Pacientes con niveles elevados de CPK o sospecha de miopatía. No se recomienda el uso concomitante con ácido fusídico. Las mujeres de edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo adecuado y no tener planes de quedar embarazadas.

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:

- Información para prescribir basada en CDS versión 15.0 de Octubre 09 de 2015.
- Modificación de Contraindicaciones y Advertencias las cuales en adelante figurarán:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a sus componentes, enfermedad hepática o elevación persistente de las transaminasas séricas (más de tres veces el límite normal superior), embarazo y lactancia.

Advertencias:

Utilícese con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática y/o que consuman cantidades sustanciales de alcohol. Pacientes con niveles elevados de CPK o sospecha de miopatía. No se recomienda el uso concomitante con ácido fusídico. Las mujeres de edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo adecuado y no tener planes de quedar embarazadas.

3.4.19 FORXIGA®

Expediente : 20067183
 Radicado : 2015173033
 Fecha : 18/12/2015
 Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 10mg de Dapagliflozina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta.

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:

- Está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones graves de hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Insuficiencia renal severa
- Menores de 18 años.

Precauciones y advertencias:

No debe usarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 ni para tratar la cetoacidosis diabética. no debe usarse en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (definida como una TFGE < 45 ml/min/1.73 m² persistente calculada con la fórmula MDRD o una DEPCR < 60 ml/min persistente calculada con la fórmula de cockcroft-gault) o enfermedad renal en etapa terminal (ERET). Se debe evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento con Forxiga[®] y luego periódicamente durante el mismo. Forxiga[®] no se ha investigado en pacientes con insuficiencia renal grave (TFGE < 30 ml/min/1.73 m² calculada con la fórmula MDRD o DEPCR ≤ 30 ml/min calculada con la fórmula de cockcroft-gault) o enfermedad renal en etapa terminal (ETET), por lo que no debe usarse en esta población. En los pacientes que desarrollan hipovolemia, debe considerarse la interrupción temporal de Forxiga[®]. La insulina y los secretagogos de insulina, como las sulfonilureas, causan hipoglucemia. En consecuencia, en caso de coadministración con forxiga[®], puede ser necesario reducir la dosis de insulina o del secretagogo de insulina. no debe usarse durante el segundo y tercer trimestres del embarazo. No se han realizado estudios adecuados y bien controlados con forxiga[®] en mujeres embarazadas. Si se detecta un embarazo, debe suspenderse el tratamiento con forxiga[®]. las mujeres que amamantan no deben usar forxiga[®]. No se han establecido la seguridad y la eficacia de forxiga[®] en pacientes pediátricos. No se recomienda en pacientes mayores de 75 años debido a la limitada experiencia terapéutica. no se recomienda ningún ajuste de la dosis en función de la edad. teniendo en cuenta la potencial ocurrencia de infecciones urinarias se debe advertir a los paciente s de consultar con su médico si presentan síntomas de infecciones del tracto urinario. la experiencia en pacientes con falla cardíaca y falla hepática es limitada. No se recomienda el uso de dapagliflozina en pacientes con terapia concomitante con

pioglitazona por un incremento menor en el riesgo de cáncer de vejiga en pacientes diabéticos tratados con pioglitazona.

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:

- Precauciones y advertencias.
- Inserto profesional: Fuente: Doc ID-002317773. Versión 4.0. Fecha de revisión del texto: Diciembre 2015.
- Información para prescribir Clave: 1-2015, Fecha de preparación de la versión: Diciembre de 2015.

Nuevas Precauciones y advertencias:

No debe usarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 ni para tratar la cetoacidosis diabética.

Úsese con precaución en pacientes con factores predisponentes a la cetoacidosis.

No debe usarse en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (definida como una TFG_e < 45 mL/min/1.73 m² persistente calculada con la fórmula MDRD o una DEPC_r < 60 mL/min persistente calculada con la fórmula de Cockcroft-Gault) o enfermedad renal en etapa terminal (ERET).

Se debe evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento con Forxiga[®] y luego periódicamente durante el mismo. Forxiga[®] no se ha investigado en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG_e < 30 mL/min/1.73 m² calculada con la fórmula MDRD o DEP_{Cr} ≤ 30 mL/min calculada con la fórmula de Cockcroft-Gault) o enfermedad renal en etapa terminal (ETET), por lo que no debe usarse en esta población.

En los pacientes que desarrollan hipovolemia, debe considerarse la interrupción temporal de Forxiga[®].

La insulina y los secretagogos de insulina, como las sulfonilureas, causan hipoglucemia. En consecuencia, en caso de coadministración con Forxiga[®], puede ser necesario reducir la dosis de insulina o del secretagogo de insulina.

No debe usarse durante el segundo y tercer trimestres del embarazo.

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados con Forxiga® en mujeres embarazadas. Si se detecta un embarazo, debe suspenderse el tratamiento con Forxiga®.

Las mujeres que amamantan no deben usar Forxiga®.

No se han establecido la seguridad y la eficacia de Forxiga® en pacientes pediátricos.

No se recomienda en pacientes mayores de 75 años debido a la limitada experiencia terapéutica.

No se recomienda ningún ajuste de la dosis en función de la edad.

Teniendo en cuenta la potencial ocurrencia de infecciones urinarias se debe advertir a los pacientes de consultar con su médico si se presentan síntomas de infecciones del tracto urinario.

La experiencia en pacientes con falla cardíaca y falla hepática es limitada.

No se recomienda el uso de dapagliflozina en pacientes con terapia concomitante con pioglitazona por un incremento menor en el riesgo de cáncer de vejiga en pacientes diabéticos tratados con pioglitazona.

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:

- **Inserto profesional: Fuente: Doc ID-002317773. Versión 4.0. Fecha de revisión del texto: Diciembre 2015.**
- **Información para prescribir Clave: 1-2015, Fecha de preparación de la versión: Diciembre de 2015.**
- **Modificación de Precauciones y advertencias, las cuales en adelante figurarán:**

Precauciones y advertencias:

No debe usarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 ni para tratar la cetoacidosis diabética.

Úsese con precaución en pacientes con factores predisponentes a la cetoacidosis.

No debe usarse en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (definida como una TFG_e < 45 mL/min/1.73 m² persistente calculada con la fórmula MDRD o una DEPC_r < 60 mL/min persistente calculada con la fórmula de Cockcroft-Gault) o enfermedad renal en etapa terminal (ERET).

Se debe evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento con Forxiga[®] y luego periódicamente durante el mismo. Forxiga[®] no se ha investigado en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG_e < 30 mL/min/1.73 m² calculada con la fórmula MDRD o DEP_{Cr} ≤ 30 mL/min calculada con la fórmula de Cockcroft-Gault) o enfermedad renal en etapa terminal (ETET), por lo que no debe usarse en esta población.

En los pacientes que desarrollan hipovolemia, debe considerarse la interrupción temporal de Forxiga[®].

La insulina y los secretagogos de insulina, como las sulfonilureas, causan hipoglucemia. En consecuencia, en caso de coadministración con Forxiga[®], puede ser necesario reducir la dosis de insulina o del secretagogo de insulina.

No debe usarse durante el segundo y tercer trimestres del embarazo.

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados con Forxiga[®] en mujeres embarazadas. Si se detecta un embarazo, debe suspenderse el tratamiento con Forxiga[®].

Las mujeres que amamantan no deben usar Forxiga[®].

No se han establecido la seguridad y la eficacia de Forxiga[®] en pacientes pediátricos.

No se recomienda en pacientes mayores de 75 años debido a la limitada experiencia terapéutica.

No se recomienda ningún ajuste de la dosis en función de la edad.

Teniendo en cuenta la potencial ocurrencia de infecciones urinarias se debe advertir a los pacientes de consultar con su médico si se presentan síntomas de infecciones del tracto urinario.

La experiencia en pacientes con falla cardíaca y falla hepática es limitada.

No se recomienda el uso de dapagliflozina en pacientes con terapia concomitante con pioglitazona por un incremento menor en el riesgo de cáncer de vejiga en pacientes diabéticos tratados con pioglitazona.

3.4.20 SPIRIVA® RESPIMAT®

Expediente : 19991309
 Radicado : 2015171751
 Fecha : 18/12/2015
 Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición: Cada dosis contiene bromuro de tiotropio monohidrato 0,6247 mg equivalente tiotropio 0,005 mg

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 prescribir 0269-07 del 02 de Julio de 2015

Nuevas 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.

Riesgo de muerte con el uso de beta estimulantes de vida media larga (LABA).

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 ≤ 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:

- Inserto versión 20150702 del 02 de Julio de 2015
- Información para prescribir 0269-07 del 02 de Julio de 2015
- Modificación de Contraindicaciones, precauciones y advertencias, las cuales en adelante figurarán:

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.

Riesgo de muerte con el uso de beta estimulantes de vida media larga (LABA).

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 ≤ 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®

3.4.21 ZYRTEC JARABE ZYRTEC SOLUCION ORAL GOTAS ZYRTEC TABLETAS

Expediente : 19913172 / 50806 / 38734
Radicado : 2015172908 / 2015172913 / 2015172919
Fecha : 18/12/2015
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:

Cada 100mL de solución oral contiene 100mg de Cetirizina Diclorhidrato
Cada mL contiene 10mg de Cetirizina Diclorhidrato
Cada tableta contiene 10mg de Cetirizina Diclorhidrato

Forma farmacéutica:
Solución oral
Tabletas

Indicaciones: Alivio de los síntomas nasales y oculares de la rinitis alérgica estacional y perenne. Alivio de los síntomas de urticaria

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los constituyentes de esta formulación, a hidroxizina o a cualquier derivado de la piperazina. Pacientes con insuficiencia renal severa, con una depuración de creatinina menor a 10 ml/min.

Precauciones y advertencias:

- alcohol: a dosis terapéuticas, no se han demostrado interacciones clínicamente significativas con el alcohol (para un nivel de alcohol en sangre de 0.5 g/l). Sin embargo, se recomienda tener precaución si se ingiere alcohol de manera concomitante.
- aumento del riesgo de retención urinaria. Debe tenerse precaución en pacientes con factores predisponentes para retención urinaria (ej., lesión de la médula espinal, hiperplasia prostática), ya que cetirizina puede aumentar el riesgo de retención urinaria.
- pacientes con riesgo de sufrir convulsiones. Se recomienda tener precaución en pacientes epilépticos y pacientes con riesgo de sufrir convulsiones.
- niños: el uso de la formulación de comprimidos recubiertos no se recomienda para niños de menos de 6 años de edad, ya que ésta formulación no permite el ajuste adecuado de la dosis. Se recomienda utilizar la formulación pediátrica de cetirizina.
- pruebas cutáneas para alergia: las pruebas cutáneas para alergia son inhibidas por los antihistamínicos, y se recomienda un periodo de lavado de 3 días antes de realizarlas.
- alimentos: la extensión de la absorción de cetirizina no disminuye con los alimentos, aunque la velocidad de absorción disminuye.
- excipientes: - sorbitol: (diclorhidrato de cetirizina, 1 mg/ml, solución oral): este producto contiene sorbitol. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deberán tomar este medicamento. - parabenos: (diclorhidrato de cetirizina, 1 mg/ml, solución oral y diclorhidrato de cetirizina, 10 mg/ml, gotas orales, solución): estos productos contienen metilparahidroxibenzoato o propilparahidroxibenzoato, los cuales pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

- embarazo: fertilidad: no existen datos relevantes disponibles. Embarazo: se debe tener cuidado cuando se prescriba a una mujer embarazada. Para cetirizina se tiene muy poca información clínica sobre la exposición durante el embarazo. Los estudios con animales no indican efectos nocivos directos o indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal.
- lactancia: se debe tener precaución cuando se prescriba cetirizina a una mujer que amamanta. La cetirizina es excretada en la leche humana a concentraciones que representan de 25% a 90% de la medida en plasma, dependiendo del tiempo transcurrido después de la administración.

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 03 del 30 de Septiembre de 2015
- Información para prescribir Versión 03 del 30 de Septiembre de 2015

Nuevas Precauciones y advertencias:

Excipientes

Lactosa

Comprimido recubierto 10 mg

Este producto contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa (deficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa) no deben tomar este medicamento.

Sorbitol

Solución oral 1 mg/ml,

Este producto contiene sorbitol. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deberán tomar este medicamento.

Sucrosa

Solución oral 1 mg/ml

Este producto contiene sucrosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, mala-absorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sucrosa-isomaltasa no deberán tomar este medicamento.

Parabenos

Solución oral, 1 mg/ml

Gotas orales, solución 10 mg/ml

Este producto contiene metilparahidroxibenzoato o propilparahidroxibenzoato, los cuales pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas)

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:

- Inserto Versión 03 del 30 de Septiembre de 2015
- Información para prescribir Versión 03 del 30 de Septiembre de 2015
- Modificación de Precauciones y advertencias en el sentido de incluir:

Precauciones y advertencias:

Excipientes

Lactosa

Comprimido recubierto 10 mg

Este producto contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa (deficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa) no deben tomar este medicamento.

Sorbitol

Solución oral 1 mg/ml,

Este producto contiene sorbitol. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deberán tomar este medicamento.

Sucrosa

Solución oral 1 mg/ml

Este producto contiene sucrosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, mala-absorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sucrosa-isomaltasa no deberán tomar este medicamento.

Parabenos

Solución oral, 1 mg/ml

Gotas orales, solución 10 mg/ml

Este producto contiene metilparahidroxibenzoato o propilparahidroxibenzoato, los cuales pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas)

3.4.21. TRAMADOL CLORHIDRATO 100 mg/2 mL

Expediente : 19964023
 Radicado : 2015158967
 Fecha : 27/11/2015
 Interesado : Fresenius Kabi Colombia S.A.S.

Composición: Cada 2 mL contienen 100 mg de tramadol clorhidrato

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Analgésico Moderadamente Narcótico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento y a los analgésicos de acción central, embarazo lactancia, intoxicación aguda por alcohol, somníferos, analgésicos y sicofarmacos.

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 01 de Noviembre de 2015

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento y a los analgésicos moderadamente narcóticos de acción central, embarazo y lactancia, pacientes con trastornos renales, hepáticos o shock, depresión respiratoria, cianosis, asma bronquial, en ni en niños menores de 18 años. No administrar conjuntamente con inhibidores de la MAO o que los hayan tomado durante los últimos 14 días. En situaciones de intoxicaciones agudas por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros psicótopos, y para el tratamiento del síndrome de abstinencia a opioides. Evítese ejecutar actividades que requieren animo vigilante.

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:

- **Inserto versión 01 de Noviembre de 2015**
- **Modificación de Contraindicaciones, las cuales en adelante figurarán:**

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento y a los analgésicos moderadamente narcóticos de acción central, embarazo y lactancia, pacientes con trastornos renales, hepáticos o shock, depresión respiratoria, cianosis, asma bronquial, en ni en niños menores de 18 años. No administrar conjuntamente con inhibidores de la MAO o que los hayan tomado durante los últimos 14 días. En situaciones de intoxicaciones agudas por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros psicótropos, y para el tratamiento del síndrome de abstinencia a opioides. Evítese ejecutar actividades que requieren animo vigilante.

3.4.22. TRAMADOL + ACETAMINOFÉN 37,5mg / 325mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 19977328
 Radicado : 2015157332
 Fecha : 25/11/2015
 Interesado : Genfar S.A

Composición: Cada tableta recubierta contiene tramadol clorhidrato 37.5mg + acetaminofén 325mg.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Analgésico. Está indicado para el tratamiento sintomático de dolor moderado a severo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a sus componentes. Hipersensibilidad a los opioides, está contraindicado en caso de intoxicación aguda por hipnóticos, analgésicos de acción central, opioides y otras drogas sicotrópicas. No debe ser coadministrado en pacientes que reciben imaos o los han recibido en los 14 días previos a la indicación del medicamento. Pacientes con insuficiencia hepática.

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 1.0 Fecha de la revisión 20 Noviembre 2015
- Información para prescribir versión 1.0 Fecha de la revisión 20 Noviembre 2015

Nuevas contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento y a los analgésicos moderadamente narcóticos de acción central. Embarazo y lactancia. Pacientes con trastornos renales, hepáticos. Depresión respiratoria. Cianosis. Asma bronquial. Niños menores de 18 años. No administrar conjuntamente con inhibidores de la MAO o que los hayan tomado durante los últimos 14 días. En situaciones de intoxicaciones agudas por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros psicótopos, y para el tratamiento del síndrome de abstinencia a opioides. Epilepsia no controlada con tratamiento.

Evítese ejecutar actividades que requieren animo vigilante

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:

- **Inserto versión 1.0 Fecha de la revisión 20 Noviembre 2015**
- **Información para prescribir versión 1.0 Fecha de la revisión 20 Noviembre 2015**
- **Modificación de Contraindicaciones, las cuales en adelante figurarán:**

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento y a los analgésicos moderadamente narcóticos de acción central. Embarazo y lactancia. Pacientes con trastornos renales, hepáticos. Depresión respiratoria. Cianosis. Asma bronquial. Niños menores de 18 años. No administrar conjuntamente con inhibidores de la MAO o que los hayan tomado durante los últimos 14 días. En situaciones de intoxicaciones agudas por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros psicótopos, y para el tratamiento del síndrome de abstinencia a opioides. Epilepsia no controlada con tratamiento.

3.5. MODIFICACION DE CONDICION DE VENTA

3.5.1 STREPSILS INTENSIVE® MIEL & LIMON

Expediente : 20071641
 Radicado : 2015165747
 Fecha : 11/12/2015
 Interesado : Reckitt Benckiser Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene 8,75 mg de Flurbiprofeno

Forma farmacéutica: Tableta para disolución bucal

Indicaciones: Antiinflamatorio de uso tópico bucofaríngeo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Pacientes que previamente han mostrado reacciones de hipersensibilidad (como asma, rinitis, angioedema o urticaria) en respuesta a la aspirina u otro antiinflamatorio no esteroide. Historia o activa úlcera péptica/hemorrágica recurrente (dos o más episodios probados de hemorragia o ulceración). Antecedentes de sangrado gastrointestinal o perforación relacionadas con anteriores terapias con aines, insuficiencia cardíaca severa, falla renal o falla hepática. Embarazo.

Precauciones: no tome si usted ha tenido o tiene úlcera estomacal, perforación o hemorragias, es alérgico al flurbiprofeno o algunos de los ingredientes o a la aspirina u otros analgésicos, no tome si está tomando otros aines para el dolor o aspirina con una dosis diaria por encima de 75 mg. Consulte con el médico si tiene o ha tenido asma, diabetes, colesterol alto, presión arterial alta, derrame cerebral, problemas del corazón, hígado, riñones o intestino.

Advertencias: manténgase fuera del alcance de los niños. Si los síntomas persisten consulte al médico. No usarse en niños menores de 12 años. Consultar al médico si está en embarazo o está lactando.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la reclasificación de la condición de venta a Medicamento DE venta libre (OTC), 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 los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de condición de venta la cual en adelante figurará: Medicamento de venta libre.**

3.8. RECURSOS DE REPOSICIÓN

3.8.1 DULOXETINA SANDOZ 30 mg DULOXETINA SANDOZ 60 mg

Expediente : 20078029
 Radicado : 2014068194 / 2014160841 / 2015159701
 Fecha : 30/11/2015
 Interesado : Novartis de Colombia S.A
 Fabricante : Alembic Pharmaceuticals Limited

Composición:

Duloxetine Sandoz 30 mg cápsulas de liberación retardada
 Duloxetine Sandoz 60 mg cápsulas de liberación retardada

Forma farmacéutica: Cápsula de liberación retardada

Indicaciones: Duloxetine es un Inhibidor de la Recaptura de Serotonina y Norepinefrina (IRSNs) indicado para el tratamiento de:

1. Trastorno Depresivo Mayor: implica un prominente y relativamente persistente (casi todos los días durante al menos 2 semanas) estado de ánimo deprimido o disfórico que normalmente interfiere con el funcionamiento diario, e incluye por lo menos 5 de los 9 síntomas siguientes: estado de ánimo depresivo, pérdida de interés en actividades habituales, el cambio significativo en el peso y/o apetito, insomnio o hipersomnía, agitación o retardo psicomotor, aumento de la fatiga, sentimientos de culpa o inutilidad, pensamiento lento o con problemas de concentración, o un intento de suicidio o ideación suicida.
2. Trastorno de Ansiedad Generalizada: ansiedad excesiva y preocupación que se presenta por lo menos durante 6 meses, difíciles de controlar y debe causar malestar o deterioro significativo de las actividades cotidianas. Debe estar asociada con al menos 3 de los 6 siguientes síntomas: inquietud o sensación de excitación o nerviosismo, fatigarse con facilidad, dificultad para concentrarse o tener la mente en blanco, irritabilidad, tensión muscular y/o trastornos del sueño.
3. Dolor Neuropático Periférico Diabético

Contraindicaciones: No tome Duloxetine si:

- Está en tratamiento con inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs). El uso de IMAOs dentro de los 5 días posteriores a la suspensión del tratamiento con

Duloxetina está contraindicado debido a un mayor riesgo de síndrome serotoninérgico. El uso de Duloxetina dentro de los 14 días posteriores a la suspensión de IMAOs también está contraindicado.

- Está siendo tratado con linezolid o azul de metileno intravenoso.
- Está en tratamiento con inhibidores de CYP1A2 o tioridazina (agente antipsicótico). Sufre de glaucoma de ángulo cerrado no controlado. En ensayos clínicos, la Duloxetina se asoció con un mayor riesgo de midriasis, por lo tanto, su uso debe evitarse en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado no controlado.
- No tome Duloxetina si los anteriores aplican a su caso.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2015016290, mediante la cual se niega la solicitud de concesión de estudios farmacocinéticos para los productos de la referencia, en el sentido de indicar:

1. que de acuerdo a la norma compendial USP <1125> no se requiere validar la exactitud y fiabilidad; únicamente verificar su idoneidad bajo las condiciones de uso.
2. La ICH Q7, sección 12.80, establece expresamente que los métodos analíticos deben ser siempre validados, salvo que el método empleado esté incluido en la farmacopea relevante u otro estándar de referencia conocido
3. Según los estándares internacionales, si el método es oficial, no requiere ser validado, aunque si conviene demostrar que las condiciones reales de trabajo son las adecuadas para el cumplimiento de los estándares pertinentes. Aclaramos que el fabricante cuenta con reportes de validación de los métodos analíticos, que dan garantía de que las pruebas de disolución, bajo las condiciones reales de trabajo, son adecuadas.

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

3.8.2 ENTRESTO®

Expediente : 20088574
 Radicado : 2015009496/2015089413
 Fecha : 13/07/2015
 Interesado : Novartis de Colombia S.A

El interesado presenta recurso de reposición parcial frente a la Resolución 2015043541, generada por concepto emitido mediante Acta No. 19 de 2015, numeral 3.1.1.5., en el sentido que se declare como nueva entidad química al principio activo sacubitrilo valsartan según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002. Lo anterior debido a que se considera que hay pruebas suficientes de que los efectos farmacodinámicos beneficiosos del principio activo son impulsados por la nueva entidad molecular sacubitril. Estos efectos beneficiosos se distinguen de los efectos de valsartán, y por lo tanto merecen la protección de datos contemplada en el Decreto 2085 de 2002

Basado en las anteriores consideraciones es claro que el desarrollo de Entresto® y su nuevo compuesto sacubitrilo valsartán sódico hidratado, implicó un esfuerzo considerable y un programa de desarrollo completo que llevó más de 25 años para la compañía. También consideramos que queda claro que la opción de desarrollar un inhibidor de la neprilisina, tal como sacubitril, por si solo no era viable, ya que el beneficio de compensación completa de la inhibición de NEP solamente se puede aprovechar si ambos sistemas RAS y NEP con inhibidas simultáneamente.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda declarar el principio activo sacubitrilo como nueva entidad química la cual debe ser comercializada en asociación con valsartan en las condiciones recomendadas mediante Acta No. 19 de 2015, numeral 3.1.1.5.

3.8.3 POMALYST

Expediente : 20086750
 Radicado : 2014163559/2015068301/2015157334
 Fecha : 2015/11/25
 Interesado : Tecnofarma S.A
 Fabricante : Celgene International Sarl

El interesado presenta recurso de reposición parcial frente a la Resolución 2015043541, generada por concepto emitido mediante Acta No. 17 de 2015, numeral 3.1.1.1., en el sentido que se declare como nueva entidad química al principio activo pomalidomida según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002. Lo anterior debido a que ya pomalidomida no es un isómero de la lenalidomida

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que si bien el principio activo pomalidomida no es un isómero de la lenalidomida, si tiene una estructura análoga a la misma, es decir que comparten el mismo farmacóforo y mecanismo de acción, por lo que se ratifica la recomendación de negar declarar la molécula pomalidomida como nueva entidad química.

3.8.4. FLONORM SUSPENSIÓN

Expediente : 229979
 Radicado : 2014136900 / 2015037802 / 2015158748
 Fecha : 27/11/2015
 Interesado : Zambon Colombia S.A.

Composición: Cada 40,63 g de polvo para reconstituir a 100 mL de suspensión contiene rifaximina 2 g

Forma farmacéutica: Suspensión

Indicaciones: Infecciones intestinales agudas y crónicas por bacterias gram (+) gram (-) sensibles a la rifaximina. Profilaxia pre y post quirúrgica de infección durante cirugía del tracto gastrointestinal coadyuvante en el tratamiento de hiperamonemia (encefalopatía hepática)

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la rifamixina. Casos de obstrucción intestinal con posible lesión ulcerosa intestinal (parcial o severa). En caso de embarazo y durante la primera infancia el producto deberá ser administrado solo en caso de extrema necesidad y bajo estrecha supervisión médica. Durante tratamientos prolongados a altas dosis y cuando existan lesiones de la mucosa intestinal, una pequeña parte del producto puede ser absorbida (1%) produciendo coloración roja de la orina mientras se hace la eliminación total del producto.

El interesado presenta a la Sala especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2015041631 con el fin de solicitar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Se revoque toda y cada una de sus partes la Resolución No. 2015041631 del 16 de Octubre de 2015
- Se revoque en toda y cada una de sus partes el Auto No. 2015003886 del 30 de Marzo de 2015
- Por economía procesal, se tenga en cuenta la documentación que se allega con la presente solicitud a fin de que se autorice el inserto para el producto Flonorm tabletas recubiertas.
- Se evalúe la información allegada por la Comisión Revisora para el producto Flonorm tabletas recubiertas y se autorice el inserto solicitado.

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 (Ampliación)
- Información para el prescribir versión 6 del 18 de junio de 2014

Nuevas Indicaciones (Ampliación):

- Infecciones intestinales causadas por bacterias susceptibles a rifaximina, tales como la diarrea del viajero causada por cepas no invasivas de Escherichia coli. No se debe usar rifaximina en pacientes con diarrea complicada con fiebre o sangre en heces.
- Enfermedad diverticular del colon sintomática, no complicada aguda.
- Diarrea causada por crecimiento excesivo de microflora endógena normal en el intestino.
- Colitis pseudomembranosa causada por Clostridium difficile resistente a vancomicina.
- Profilaxis pre y posoperatoria de complicaciones infecciosas en cirugía del tracto gastrointestinal.
- Disminución de hiperamonemia en encefalopatía hepática.

- Síndrome del intestino irritable con crecimiento bacteriano excesivo.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido mediante Acta No. 19 de 2015, numeral 3.3.12., ya que se debe ajustar a las indicaciones aprobadas en el Registro Sanitario.

3.8.5. KEYTRUDA®

Expediente : 20085509
 Radicado : 2014152170 / 2015077375 / 2015169961
 Fecha : 17/12/2015
 Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S
 Fabricante : Schering-Plough (Brinny) Co.

Composición: Cada vial contiene pembrolizumab 50 mg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para solución para Infusión

Indicaciones: Keytruda® (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no-resecable o metastásico.

Contraindicaciones: Keytruda® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a pembrolizumab o a alguno de sus excipientes.

Precauciones y Advertencias:

Reacciones adversas inmunomediadas:

Reacciones adversas inmunomediadas ocurrieron en pacientes que recibieron Keytruda®. En estudios clínicos, la mayoría de las reacciones adversas inmunomediadas fueron reversibles y manejadas con interrupciones de Keytruda®, administración de corticosteroides y cuidado de soporte.

Para las reacciones adversas inmunomediadas sospechadas, garantice una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Basado en la severidad de la reacción adversa, suspenda provisionalmente Keytruda® y administre corticosteroides. Luego de la mejoría a Grado 1 o menos, inicie la disminución gradual del corticosteroide y continúe su disminución durante al menos 1 mes. Reinicie la administración de Keytruda® si la reacción adversa continúa en Grado 1 o menos

después de la discontinuación de los corticosteroides. Si ocurre otro episodio de una reacción adversa severa, descontinúe Keytruda® de forma permanente.

Neumonitis inmuno-mediada:

La neumonitis se ha reportado en pacientes recibiendo Keytruda®. Monitoree a los pacientes para signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evalúe con imágenes radiográficas. Excluya otras causas de neumonitis, y maneje el tratamiento de acuerdo con las guías proporcionadas anteriormente. Administre corticosteroides, detenga la administración de Keytruda® por neumonitis moderada (Grado 2), y descontinúe de forma permanente Keytruda® por neumonitis severa (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4).

Colitis inmuno-mediada:

La colitis se ha reportado en pacientes recibiendo Keytruda®. Monitoree a los pacientes para signos y síntomas de colitis. Excluya otras causas de colitis, y maneje el tratamiento de acuerdo con las guías proporcionadas anteriormente. Administre corticosteroides, detenga la administración de Keytruda® por colitis moderada (Grado 2) o severa (grado 3), y descontinúe de forma permanente Keytruda® por colitis que amenace la vida (Grado 4).

Hepatitis inmuno-mediada:

La hepatitis se ha reportado en pacientes que recibieron Keytruda®. Monitoree los pacientes para cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según se indique basado en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis. Excluya otras causas de hepatitis, y maneje el tratamiento de acuerdo con las guías proporcionadas anteriormente. Administre corticosteroides y, basado en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, detenga o descontinúe Keytruda®.

Trastornos tiroideos inmuno-mediados:

Se han reportado trastornos tiroideos en pacientes recibiendo Keytruda® y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por lo tanto, monitoree a los pacientes para cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado basado en la evaluación clínica) y signos clínicos y síntomas de trastornos tiroideos. Administre corticosteroides, detenga la administración de Keytruda® por hipertiroidismo severo (Grado 3), y descontinúe de forma permanente el Keytruda® por hipertiroidismo que amenace la vida (Grado 4). Trate los síntomas de hipertiroidismo como corresponda. El hipotiroidismo aislado se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticosteroides.

Reacciones adversas:

Experiencia de estudios clínicos:

La seguridad y eficacia de Keytruda® se investigó en un estudio abierto, no controlado (tres cohortes definidos de P001) para el tratamiento del melanoma no-resecable o metastásico. La seguridad se describe para una población agrupada de 411 pacientes (estudiados a través de tres dosis; 2 mg/kg cada 3 semanas y 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas) que fueron tratados previamente con ipilimumab (n=221) o sin experiencia al tratamiento con ipilimumab (n=190). La duración promedio del tratamiento fue de 239 días (rango 1-750 días) incluyendo 115 pacientes tratados durante más de un año.

Keytruda® se discontinuó debido a las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 3% de los pacientes que recibieron una dosis de 2 mg/kg cada 3 semanas.

Los eventos adversos serios (EAS) relacionados con el tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis ocurrieron en el 10% de los pacientes que recibieron Keytruda® en una dosis de 2 mg/kg cada 3 semanas. De estos EAS relacionados con el tratamiento, aquellos que ocurrieron en más de un paciente (de 162) fueron: hipofisitis (n=2) y colitis (n=2). Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento más comunes (reportadas en >10% de pacientes) incluyeron artralgia, diarrea, fatiga, náuseas, prurito y erupción cutánea.

La tabla 1 presenta las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 5% de los pacientes que recibieron Keytruda® en una dosis de 2 mg/kg cada 3 semanas.

Todas las dosis estudiadas:

En los 411 pacientes estudiados a través de las tres dosis (2 mg/kg cada 3 semanas y 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas), el perfil de seguridad agrupado fue generalmente similar al observado para el subconjunto de pacientes que recibieron la dosis recomendada de 2 mg/kg cada 3 semanas. En esta población de dosis agrupada, Keytruda® se discontinuó por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 4% de los pacientes y los eventos adversos serios (EAS) relacionados con el tratamiento reportados hasta los 90 días después de la última dosis ocurrieron en el 9% de los pacientes. De estos EAS relacionados con el tratamiento, aquellos que ocurrieron en más de 1 paciente fueron: hipertiroidismo (n=2), hipofisitis (n=2), colitis (incluyendo colitis microscópica) (n=5), náuseas (n=2), vómito (n=2), pirexia (n=4), deshidratación (n=2), estado confusional (n=2), insuficiencia renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) (n=4), disnea (n=2) y neumonitis (n=3).

En general, el perfil de seguridad fue similar entre los pacientes tratados previamente con ipilimumab y los pacientes sin experiencia al tratamiento con ipilimumab.

Reacciones adversas potencialmente inmuno-mediadas seleccionadas:

La tabla 2 presenta las reacciones adversas potencialmente inmuno-mediadas, seleccionadas relacionadas con el tratamiento que ocurrieron en pacientes que recibieron Keytruda®.

En el grupo de 411 pacientes, algunos reportaron erupciones cutáneas que pudieron ser inmunomediadas. Las siguientes reacciones adversas potencialmente inmuno-mediadas adicionales se reportaron en menos del 1% de los pacientes: nefritis, hipofisitis, y uveítis.

Interacciones:

No se han realizado estudios formales de interacciones farmacocinéticas de medicamentos con Keytruda®. Debido a que pembrolizumab se elimina de la circulación a través de catabolismo, no se esperan interacciones farmacológicas metabólicas.

El uso de corticosteroides sistémicos o inmunosupresores antes de iniciar el Keytruda® se debería evitar debido a su potencial interferencia con la actividad farmacodinámica y eficacia de Keytruda®. Sin embargo, los corticosteroides sistémicos u otros inmunosupresores se pueden utilizar después del inicio de Keytruda® para tratar las reacciones adversas inmunomediadas.

Dosificación y Grupo Etario:

General:

La dosis recomendada de Keytruda® es de 2 mg/kg administrada por vía intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. Los pacientes se deberían tratar con Keytruda® hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Se han observado respuestas atípicas (es decir, un aumento inicial transitorio en el tamaño del tumor o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses seguido por la reducción del tumor). Los pacientes estables clínicamente con evidencia inicial de progresión de la enfermedad deberían permanecer en tratamiento hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

Modificaciones de la dosis:

Detener la administración de Keytruda® en caso de reacciones adversas potencialmente inmuno-mediadas, incluyendo:

- Neumonitis - moderada (Grado 2; Instituto Nacional de Cancerología de EE.UU.- Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (NCI-CTCAE v.3))
- Colitis - moderada o severa (Grado 2 o 3)
- Hipertiroidismo - severo (Grado 3)
- Hepatitis asociada con:
 - Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (ULN por sus siglas en inglés) o bilirrubina total >1,5 a 3 veces el ULN.

Reanudar la administración de Keytruda® en pacientes cuyas reacciones adversas se recuperaron a Grado 0-1.

Descontinuar Keytruda® de forma permanente:

- Si la dosis de corticosteroides no se puede reducir a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente por día
- Si una toxicidad relacionada con el tratamiento no se resuelve a Grado 0-1 dentro de las 12 semanas después de la última dosis de Keytruda®.
- Si ocurre otro episodio de alguna toxicidad severa
- Debido a reacciones adversas, incluyendo:
 - Toxicidad que amenaza la vida (Grado 4)
 - Neumonitis potencialmente inmunomediada - severa o que amenaza la vida (Grado 3 o 4)
 - Hepatitis potencialmente inmunomediada asociada con:
 - AST o ALT >5 veces el ULN o bilirrubina total >3 veces el ULN
 - Para pacientes con metástasis hepática que comienzan tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT aumenta $\geq 50\%$ con relación al valor basal y dura ≥ 1 semana
- Reacciones relacionadas con la infusión - severa o que amenaza la vida (Grado 3 o 4)

Preparación y administración:

- Permitir que el vial de Keytruda® alcance la temperatura ambiente.
- Previo a la reconstitución, el vial de polvo liofilizado puede estar por fuera de refrigeración (temperaturas de/o por debajo de 25°C) hasta por 24 horas.
- Agregar de forma aséptica 2,3 mL de agua estéril para inyección para producir una solución de 25 mg/mL (pH 5,2-5,8) de Keytruda®.
- Para evitar la formación de espuma, insertar el agua a lo largo de las paredes del vial y no directamente en el polvo liofilizado.
- Girar lentamente el vial para permitir la reconstitución del polvo liofilizado. Dejar que transcurran hasta 5 minutos para que desaparezcan las burbujas. No agitar los viales.
- Los productos farmacéuticos parenterales se deberían inspeccionar visualmente para material particulado y alteraciones en el color antes de la administración. Keytruda® reconstituido es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Deseche el vial reconstituido si se observan partículas extrañas diferentes a partículas proteínicas traslúcidas a blancas.
- Retirar el volumen requerido hasta 2 mL (50 mg) de Keytruda® y transferir a una bolsa de infusión intravenosa que contiene cloruro de sodio al 0,9% o glucosa al 5% (dextrosa) para preparar una solución diluida con una concentración final que varía de 1 a 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida mediante una inversión suave.
- No congelar la solución de infusión.
- El producto no contiene preservante. El producto reconstituido y/o diluido debe ser usado inmediatamente. Si no se utiliza de inmediato, las soluciones reconstituidas y diluidas de Keytruda® se pueden almacenar a temperatura ambiente durante un tiempo acumulado hasta de 8 horas. Las soluciones reconstituidas y diluidas de Keytruda® también se pueden almacenar bajo refrigeración entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la reconstitución de Keytruda® hasta completar la infusión no debería exceder las 24 horas. Si es refrigerado, permitir que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente previo a su uso.
- Administrar la solución de infusión por vía intravenosa durante 30 minutos utilizando un filtro en línea o de adición estéril, no pirogénico, de baja unión a proteínas de 0,2 a 5 µm.
- No coadministrar con otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
- Desechar cualquier porción no utilizada que quede en el vial debido a que el producto no contiene preservante.

Pacientes pediátricos:

La seguridad y eficacia de Keytruda® en niños menores de 18 años de edad aún no se han establecido.

Pacientes geriátricos:

No se reportaron diferencias generales en la seguridad o eficacia entre los pacientes de edad avanzada (65 años y mayores) y pacientes más jóvenes (menores de 65 años). El ajuste de dosis no es necesario en esta población.

Deterioro renal:

El ajuste de la dosis no es necesario para pacientes con deterioro renal leve a moderado. Keytruda® no ha sido estudiado en pacientes con deterioro renal severo.

Deterioro hepático:

El ajuste de la dosis no es necesario para pacientes con deterioro hepático leve. Keytruda no ha sido estudiado en pacientes con deterioro hepático moderado o severo.

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 recurso de reposición contra la Resolución No. 2015044696, con el fin de que se revoque dicha resolución en su totalidad y en su lugar se resuelva:

- Conceder aprobación de la Evaluación Farmacológica para el medicamento Keytruda® (Pembrolizumab).
- Declarar la molécula Pembrolizumab como nueva entidad química, según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002
- Aprobar el inserto y la información para prescribir del medicamento Keytruda® versión 062014.

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

Composición: Cada vial contiene pembrolizumab 50 mg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para solución para Infusión

Indicaciones: Keytruda® (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no-resecable o metastásico.

Contraindicaciones: Keytruda® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a pembrolizumab o a alguno de sus excipientes.

Precauciones y Advertencias:

Reacciones adversas inmunomediadas:

Reacciones adversas inmunomediadas ocurrieron en pacientes que recibieron Keytruda®. En estudios clínicos, la mayoría de las reacciones adversas inmunomediadas fueron reversibles y manejadas con interrupciones de Keytruda®, administración de corticosteroides y cuidado de soporte.

Para las reacciones adversas inmunomediadas sospechadas, garantice una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Basado en la severidad de la reacción adversa, suspenda provisionalmente Keytruda® y administre corticosteroides. Luego de la mejoría a Grado 1 o menos, inicie la disminución gradual del corticosteroide y continúe su disminución durante al menos 1 mes. Reinicie la administración de Keytruda® si la reacción adversa continúa en Grado 1 o menos después de la discontinuación de los corticosteroides. Si ocurre otro episodio de una reacción adversa severa, descontinúe Keytruda® de forma permanente.

Neumonitis inmuno-mediada:

La neumonitis se ha reportado en pacientes recibiendo Keytruda®. Monitoree a los pacientes para signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evalúe con imágenes radiográficas. Excluya otras causas de neumonitis, y maneje el tratamiento de acuerdo con las guías proporcionadas anteriormente. Administre corticosteroides, detenga la administración de Keytruda® por neumonitis moderada (Grado 2), y descontinúe de forma permanente Keytruda® por neumonitis severa (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4).

Colitis inmuno-mediada:

La colitis se ha reportado en pacientes recibiendo Keytruda®. Monitoree a los pacientes para signos y síntomas de colitis. Excluya otras causas de colitis, y maneje el tratamiento de acuerdo con las guías proporcionadas anteriormente. Administre corticosteroides, detenga la administración de Keytruda® por colitis moderada (Grado 2) o severa (grado 3), y descontinúe de forma permanente Keytruda® por colitis que amenace la vida (Grado 4).

Hepatitis inmuno-mediada:

La hepatitis se ha reportado en pacientes que recibieron Keytruda®. Monitoree los pacientes para cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según se indique basado en la

evaluación clínica) y síntomas de hepatitis. Excluya otras causas de hepatitis, y maneje el tratamiento de acuerdo con las guías proporcionadas anteriormente. Administre corticosteroides y, basado en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, detenga o descontinúe Keytruda®.

Trastornos tiroideos inmuno-mediados:

Se han reportado trastornos tiroideos en pacientes recibiendo Keytruda® y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por lo tanto, monitoree a los pacientes para cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado basado en la evaluación clínica) y signos clínicos y síntomas de trastornos tiroideos. Administre corticosteroides, detenga la administración de Keytruda® por hipertiroidismo severo (Grado 3), y descontinúe de forma permanente el Keytruda® por hipertiroidismo que amenace la vida (Grado 4). Trate los síntomas de hipertiroidismo como corresponda. El hipotiroidismo aislado se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticosteroides.

Reacciones adversas:

Experiencia de estudios clínicos:

La seguridad y eficacia de Keytruda® se investigó en un estudio abierto, no controlado (tres cohortes definidos de P001) para el tratamiento del melanoma no-resecable o metastásico. La seguridad se describe para una población agrupada de 411 pacientes (estudiados a través de tres dosis; 2 mg/kg cada 3 semanas y 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas) que fueron tratados previamente con ipilimumab (n=221) o sin experiencia al tratamiento con ipilimumab (n=190). La duración promedio del tratamiento fue de 239 días (rango 1-750 días) incluyendo 115 pacientes tratados durante más de un año.

Keytruda® se descontinuó debido a las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 3% de los pacientes que recibieron una dosis de 2 mg/kg cada 3 semanas.

Los eventos adversos serios (EAS) relacionados con el tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis ocurrieron en el 10% de los pacientes que recibieron Keytruda® en una dosis de 2 mg/kg cada 3 semanas. De estos EAS relacionados con el tratamiento, aquellos que ocurrieron en más de un paciente (de 162) fueron: hipofisitis (n=2) y colitis (n=2). Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento más comunes (reportadas en >10% de pacientes) incluyeron artralgia, diarrea, fatiga, náuseas, prurito y erupción cutánea.

La tabla 1 presenta las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 5% de los pacientes que recibieron Keytruda® en una dosis de 2 mg/kg cada 3 semanas.

Todas las dosis estudiadas:

En los 411 pacientes estudiados a través de las tres dosis (2 mg/kg cada 3 semanas y 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas), el perfil de seguridad agrupado fue generalmente similar al observado para el subconjunto de pacientes que recibieron la dosis recomendada de 2 mg/kg cada 3 semanas. En esta población de dosis agrupada, Keytruda® se discontinuó por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 4% de los pacientes y los eventos adversos serios (EAS) relacionados con el tratamiento reportados hasta los 90 días después de la última dosis ocurrieron en el 9% de los pacientes. De estos EAS relacionados con el tratamiento, aquellos que ocurrieron en más de 1 paciente fueron: hipertiroidismo (n=2), hipofisitis (n=2), colitis (incluyendo colitis microscópica) (n=5), náuseas (n=2), vómito (n=2), pirexia (n=4), deshidratación (n=2), estado confusional (n=2), insuficiencia renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) (n=4), disnea (n=2) y neumonitis (n=3).

En general, el perfil de seguridad fue similar entre los pacientes tratados previamente con ipilimumab y los pacientes sin experiencia al tratamiento con ipilimumab.

Reacciones adversas potencialmente inmuno-mediadas seleccionadas:

La tabla 2 presenta las reacciones adversas potencialmente inmuno-mediadas, seleccionadas relacionadas con el tratamiento que ocurrieron en pacientes que recibieron Keytruda®.

En el grupo de 411 pacientes, algunos reportaron erupciones cutáneas que pudieron ser inmunomediadas. Las siguientes reacciones adversas potencialmente inmuno-mediadas adicionales se reportaron en menos del 1% de los pacientes: nefritis, hipofisitis, y uveitis.

Interacciones:

No se han realizado estudios formales de interacciones farmacocinéticas de medicamentos con Keytruda®. Debido a que pembrolizumab se elimina de la circulación a través de catabolismo, no se esperan interacciones farmacológicas metabólicas.

El uso de corticosteroides sistémicos o inmunosupresores antes de iniciar el Keytruda® se debería evitar debido a su potencial interferencia con la actividad farmacodinámica y eficacia de Keytruda®. Sin embargo, los corticosteroides sistémicos u otros inmunosupresores se pueden utilizar después del inicio de Keytruda® para tratar las reacciones adversas inmunomediadas.

Dosificación y Grupo Etario:

General:

La dosis recomendada de Keytruda® es de 2 mg/kg administrada por vía intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. Los pacientes se deberían tratar con Keytruda® hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Se han observado respuestas atípicas (es decir, un aumento inicial transitorio en el tamaño del tumor o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses seguido por la reducción del tumor). Los pacientes estables clínicamente con evidencia inicial de progresión de la enfermedad deberían permanecer en tratamiento hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

Modificaciones de la dosis:

Detener la administración de Keytruda® en caso de reacciones adversas potencialmente inmuno-mediadas, incluyendo:

- Neumonitis - moderada (Grado 2; Instituto Nacional de Cancerología de EE.UU.-Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (NCI-CTCAE v.3))
- Colitis - moderada o severa (Grado 2 o 3)
- Hipertiroidismo - severo (Grado 3)
- Hepatitis asociada con:
 - Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (ULN por sus siglas en inglés) o bilirrubina total >1,5 a 3 veces el ULN.

Reanudar la administración de Keytruda® en pacientes cuyas reacciones adversas se recuperaron a Grado 0-1.

Descontinuar Keytruda® de forma permanente:

- Si la dosis de corticosteroides no se puede reducir a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente por día

- Si una toxicidad relacionada con el tratamiento no se resuelve a Grado 0-1 dentro de las 12 semanas después de la última dosis de Keytruda®.
- Si ocurre otro episodio de alguna toxicidad severa
- Debido a reacciones adversas, incluyendo:
 - Toxicidad que amenaza la vida (Grado 4)
 - Neumonitis potencialmente inmunomediada - severa o que amenaza la vida (Grado 3 o 4)
 - Hepatitis potencialmente inmunomediada asociada con:
 - AST o ALT >5 veces el ULN o bilirrubina total >3 veces el ULN
 - Para pacientes con metástasis hepática que comienzan tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT aumenta $\geq 50\%$ con relación al valor basal y dura ≥ 1 semana
- Reacciones relacionadas con la infusión - severa o que amenaza la vida (Grado 3 o 4)

Preparación y administración:

- Permitir que el vial de Keytruda® alcance la temperatura ambiente.
- Previo a la reconstitución, el vial de polvo liofilizado puede estar por fuera de refrigeración (temperaturas de/o por debajo de 25°C) hasta por 24 horas.
- Agregar de forma aséptica 2,3 mL de agua estéril para inyección para producir una solución de 25 mg/mL (pH 5,2-5,8) de Keytruda®.
- Para evitar la formación de espuma, insertar el agua a lo largo de las paredes del vial y no directamente en el polvo liofilizado.
- Girar lentamente el vial para permitir la reconstitución del polvo liofilizado. Dejar que transcurran hasta 5 minutos para que desaparezcan las burbujas. No agitar los viales.
- Los productos farmacéuticos parenterales se deberían inspeccionar visualmente para material particulado y alteraciones en el color antes de la administración. Keytruda® reconstituido es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Deseche el vial reconstituido si se observan partículas extrañas diferentes a partículas proteínicas translúcidas a blancas.
- Retirar el volumen requerido hasta 2 mL (50 mg) de Keytruda® y transferir a una bolsa de infusión intravenosa que contiene cloruro de sodio al 0,9% o glucosa

al 5% (dextrosa) para preparar una solución diluida con una concentración final que varía de 1 a 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida mediante una inversión suave.

- No congelar la solución de infusión.
- El producto no contiene preservante. El producto reconstituido y/o diluido debe ser usado inmediatamente. Si no se utiliza de inmediato, las soluciones reconstituidas y diluidas de Keytruda® se pueden almacenar a temperatura ambiente durante un tiempo acumulado hasta de 8 horas. Las soluciones reconstituidas y diluidas de Keytruda® también se pueden almacenar bajo refrigeración entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la reconstitución de Keytruda® hasta completar la infusión no debería exceder las 24 horas. Si es refrigerado, permitir que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente previo a su uso.
- Administrar la solución de infusión por vía intravenosa durante 30 minutos utilizando un filtro en línea o de adición estéril, no pirogénico, de baja unión a proteínas de 0,2 a 5 µm.
- No coadministrar con otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
- Desechar cualquier porción no utilizada que quede en el vial debido a que el producto no contiene preservante.

Pacientes pediátricos:

La seguridad y eficacia de Keytruda® en niños menores de 18 años de edad aún no se han establecido.

Pacientes geriátricos:

No se reportaron diferencias generales en la seguridad o eficacia entre los pacientes de edad avanzada (65 años y mayores) y pacientes más jóvenes (menores de 65 años). El ajuste de dosis no es necesario en esta población.

Deterioro renal:

El ajuste de la dosis no es necesario para pacientes con deterioro renal leve a moderado. Keytruda® no ha sido estudiado en pacientes con deterioro renal severo.

Deterioro hepático:

El ajuste de la dosis no es necesario para pacientes con deterioro hepático leve. Keytruda no ha sido estudiado en pacientes con deterioro hepático moderado o severo.

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto versión 062014 y la Información para prescribir versión 062014, para el producto de la referencia.

Asimismo, la Sala recomienda declarar el principio activo pembrolizumab como nueva entidad química a la luz del Decreto 2085 de 2002.

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

3.8.6. TRAMADOL

Radciado : 15123061 / 15128734
 Fecha : 19/11/2015
 Interesado : Grünenthal Colombia S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora reconsiderar el llamado a revisión de oficio emitido en el Acta No. 01 de 2015, numeral 3.14.40, en el cual se recomienda modificar la información de contraindicaciones, precauciones y advertencias para todos los productos que contienen Tramadol.

Adicionalmente, mediante radicado No. 15128734 el interesado presenta alcance con el fin de allegar una propuesta, en relación a la intención de unificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias y sección de manejo de maquinaria.

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.

3.9. MEDICAMENTOS VITALES NO DISPONIBLES

MVND desde el 18 de Enero de 2016 hasta 29/02/2016

3.9.1. El 15 de Enero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico sobre a respuesta dada al requerimiento ante la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015154044 del 19 de noviembre de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Trihexifenidilo 5 mg tableta.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la información sobre los beneficios obtenidos con el uso del medicamento autorizado y la descripción de hallazgos relevantes al examen físico.

3.9.02. El 21 de Enero de 2016 el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016004482 del 19 de Enero de 2016 allegado por BR Pharma International S.A.S Para el producto Juxtapid 10 mg.

CONCEPTO: Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular. Se requiere monitoreo permanente de función hepática con el uso de este medicamento y realizar el reporte de las sospechas de eventos adversos al Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos –INVIMA (Resolución 1403/2007)

3.9.03. El 21 de Enero de 2016 el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016004612 del 19 de Enero de 2016 allegado por Sociedad Boehringer Ingelheim S.A Para el producto Afatinib 50mg, 40 mg, 30 mg Comprimidos.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para el manejo del Adenocarcinoma de pulmón de célula no pequeña con mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico EGFR, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

3.9.04. El 21 de Enero de 2016 el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016004616 del 19 de Enero de 2016 allegado por Sociedad Boehringer Ingelheim S.A Para el producto Afatinib 50mg, 40 mg, 30 mg Comprimidos.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para el manejo del Adenocarcinoma de pulmón de célula no pequeña con mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico EGFR, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

3.9.05. El 21 de Enero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016004483 del 19 de Enero de 2016 allegado por BR Pharma International S.A.S Para el producto Lomitapide 5 mg y 10 mg.

CONCEPTO. Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la

Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular. Se requiere monitoreo permanente de función hepática con el uso de este medicamento y realizar el reporte de las sospechas de eventos adversos al Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos –INVIMA (Resolución 1403/2007)

3.9.06. El 22 de Enero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016004982 del 20 de Diciembre de 2016 allegado por HB Human Bioscience S.A.S. Para el producto L- Asparaginasa Pegilada 3750 UI.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, se evidencia alergia severa a la Asparaginasa Pegilada, soportada con Historia Clínica y el formato de reporte de la Reacción adversa, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera justificado el uso del medicamento solicitado en este caso particular. Se requiere monitorización de la función hepática, analizar los niveles de amilasa, lipasa y/o insulina en suero para excluir hiperglucemia y pancreatitis grave. Se recuerda que se deben reportar los eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.07. El 25 de Enero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016005510 del 21 de Enero de 2016 allegado por Tecnofarma S.A. Para el producto Enzalutamida 40 mg capsula.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia tolerancia y adecuada respuesta con el uso de la Enzalutamida en el manejo de la patología con que cursa el paciente. Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de eventos adversos a medicamentos y problemas relacionados con Medicamentos (Presuntos fallos Terapéuticos por ejemplo) de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos.

3.9.08. El 25 de Enero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016005684 del 21 de Enero de 2016 allegado por Janssen – Cilag S.A Para el producto Ibrutinib (imbruvica) capsula 140 mg

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia tolerancia y adecuada respuesta clínica con el uso del Ibrutinib. Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.09. El 26 de Enero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión alcance al trámite mediante Correspondencia 16005611 el 22 de Enero de 2016, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015169286 del 16 de Diciembre de 2015 allegado por Global Market Alliance S.A.S. Para el producto Pirfenidona 200 mg.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la información del estado funcional del paciente y los criterios diagnósticos de la

Fibrosis Pulmonar idiopática, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular

3.9.10. El 26 de Enero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante Correo electrónico el 25 de Enero de 2016, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015165319 del 18 de Diciembre de 2015 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A Para el producto Sofosbuvir 400 mg

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, se evidencia que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento al no precisar los criterios o evidencia científica mediante los cuales descarta el uso de Daclatasvir/Asunaprevir medicamentos que cuentan con registro sanitario y está indicado como alternativo para el tratamiento de la infección crónica por el VHC en adultos con enfermedad hepática compensada (incluyendo cirrosis), por lo anterior, la sala especializada de medicamentos y productos biológicos considera que no se encuentra justificado su uso.

3.9.11. El 26 de Enero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante Correo electrónico el 25 de Enero de 2016, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015169476 del 16 de Diciembre de 2015 allegado por Vesalius pharma S.A Para el producto Regorafenib 40 mg

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, se evidencia que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ya que no han presentado evidencia científica robusta que soporte tanto la eficacia como la seguridad en el uso del medicamento Regorafenib en pacientes con Carcinoma Hepatocelular, por lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que no se encuentra justificado su uso.

3.9.12. El 26 de Enero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016006009 del 22 de Enero de 2016 allegado por BR Pharma Internacional S.A.S Para el producto Lomitapide 20 mg.

CONCEPTO. Revisada la información allegada, se evidencian niveles de CPK altos (369) de diciembre 9 de 2015. En virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que al tratarse de paciente pediátrico se requiere se informe el análisis de las causas del incremento de la CPK, adjunten los controles recientes de pruebas de la función hepática y de la CPK frente al plan de escalonamiento a 20 mg. Se requiere realizar el reporte de las sospechas de eventos adversos al Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos –INVIMA (Resolución 1403/2007)

3.9.13. El 26 de Enero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016006225 del 22 de Enero de 2016 allegado por Streenuus Pharmaceutical Marketing S.A.S Para el producto Ubiquinol Liposomal 80 mg/10 ml.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que no se ha confirmado diagnóstico de enfermedad mitocondrial. La Sala Especializada de Medicamentos y Productos biológicos de la Comisión Revisora realizó una evaluación de la seguridad y la eficacia de los productos Coenzima Q – Ubiquinol, Creatina Monohidrato, Riboflavina y Biotina, para establecer si está suficientemente justificado su uso, esta evaluación se basó en la revisión de información obtenida de estudios y guías disponibles en las bases de datos que soportan la medicina basada en la evidencia.

A continuación se resumen algunos de los hallazgos obtenidos en la búsqueda de evidencia para los productos de la referencia: Tratamiento para desordenes mitocondriales (artículo de revisión Cochrane 2012):

Se incluyeron estudios aleatorizados controlados, que incluían participantes de género femenino o masculino de cualquier edad con diagnóstico confirmado de enfermedad mitocondrial, las intervenciones incluían cualquier agente farmacológico, modificación dietaria, suplemento nutricional, terapia física u otro tratamiento. Los resultados primarios estaban orientados a evaluar fuerza muscular, resistencia, características clínicas neurológicas. Los resultados secundarios evaluados incluían calidad de vida, marcadores bioquímicos de la enfermedad y resultados negativos. Los autores revisaron 1335 resúmenes de los cuales 12 cumplían con los criterios establecidos. Como conclusión el autor refiere que no hay evidencia clara que soporte el uso de cualquier intervención en desordenes mitocondriales (1). (1) Pfeffer G, Majamaa K, Turnbull DM, Thorburn D, Chinnery PF. Treatment for mitochondrial disorders. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 4. Art. No.: CD004426. DOI: 10.1002/14651858.CD004426.pub3."

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004426.pub3/abstract>

Mol Genet Metab. 2015 Jun 15. pii: S1096-7192(15)30024-X. doi: 10.1016/j.ymgme.2015.06.004. [Epub ahead of print] MELAS syndrome: Clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options.

El síndrome de encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios tipo ictus síndrome (MELAS) es uno de los trastornos mitocondriales de herencia materna más frecuentes. El síndrome MELAS es una enfermedad multiorgánica con amplias manifestaciones que incluyen episodios tipo ictus, demencia, epilepsia, acidemia láctica, miopatía, dolores de cabeza recurrentes, deterioro de la audición, diabetes y la estatura baja. La mutación más común asociada con el síndrome de MELAS es la mutación m.3243A> G en el gen MT-TL1 que codifica el ARNt mitocondrial (Leu (UUR)). La mutación m.3243A> G en deterioro de traducción mitocondrial y la síntesis de proteínas incluyendo las subunidades de complejos de electrones mitocondrial cadena de transporte que conducen al deterioro de la producción de energía mitocondrial. La incapacidad de las mitocondrias disfuncionales para generar energía suficiente para satisfacer las necesidades de diversos órganos como resultado la disfunción de múltiples

órganos observada en el síndrome de MELAS. La deficiencia de energía también puede estimular la proliferación mitocondrial en el músculo liso y las células endoteliales de pequeños vasos sanguíneos que conducen a la angiopatía y deterioro de la perfusión de la sangre en la microvasculatura de varios órganos. Estos eventos contribuirán a las complicaciones observadas en el síndrome MELAS, particularmente los episodios tipo ictus. Además, la deficiencia de óxido nítrico se produce en el síndrome MELAS y puede contribuir a sus complicaciones. No hay un enfoque de consenso específica para el tratamiento del síndrome MELAS. La administración es en gran medida sintomático y debe incluir un equipo multidisciplinario. Los estudios no cegados mostraron que el tratamiento con L-arginina mejora los síntomas de episodios tipo ictus y disminuye la frecuencia y severidad de estos episodios. Además, la carnitina y la coenzima Q10 se usan comúnmente en el síndrome MELAS sin eficacia probada. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26095523>

Por lo anterior no se recomienda el uso del producto para este caso particular.

3.9.14. El 26 de Enero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016006221 del 22 de Enero de 2016 allegado por Global Market Alliance S.A.S Para el producto Pirfenidona 200 mg Tabletadas.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que se han agotado las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente: Fibrosis Pulmonar Idiopática, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso de la Pirfenidona, (medicamento con aprobación de la evaluación farmacológica según acta 17 de 2015) en este caso particular. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.15. El 27 de Enero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016007206 del 25 de Enero de 2016 allegado por Nutricia Colombia Ltda. Para el producto Mezcla de Aminoácidos esenciales (Essential Amino Acid mix)

CONCEPTO. Revisada la información allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evidencia que el producto Dieta libre de aminoácidos no esenciales corresponde al ítem incluido en el listado de Medicamentos vitales no disponibles. (Acta 25/2006), sin embargo no se describen los criterios diagnósticos que confirman el diagnóstico de Síndrome de hiperornitinemia, homocitrulinuria e hiperamonemia (HHH) ni bibliografía que respalde el tratamiento propuesto, por lo que se considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se amplíe la información de los criterios diagnósticos con los que confirman el Diagnóstico de HHH y la evidencia científica robusta que soporta el uso del medicamento solicitado

3.9.16. El 27 de Enero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016006949 del 25 de Enero de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical Para el producto Asparaginasa Pegilada 3750 UI.

CONCEPTO. Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular.

3.9.17. El 27 de Enero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala

Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016006665 del 25 de Enero de 2016 allegado por Tecnofarma S.A Para el producto Enzalutamida 40 mg.

CONCEPTO. Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso de la enzalutamida, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular.

3.9.18. El 27 de Enero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante Correspondencia 16006221 el 25 de Enero de 2016, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016000390 del 01 de mayo de 2015 allegado por H.B Human Bioscience Para el producto Asparaginasa Pegilada 3750 UI.

CONCEPTO. Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular.

3.9.19. El 27 de Enero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016007167 del 25 de Enero de 2016 allegado por Tecnofarma S.A Para el producto Pomalidomida 4 mg capsula.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que se tiene pendiente con manejo con Carfilzomib y Lenalidomida, por lo anterior la Sala

Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar los resultados del uso del Carfilzomib y la Lenalidomida

3.9.20. El 27 de Enero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016007157 del 25 de Enero de 2016 allegado por Strenuus Pharmaceutical Marketing Para el producto Asparaginasa Erwinia Chrysanthemi 10.000 UI.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, se evidencia alergia severa a la Asparaginasa Pegilada, soportada con Historia Clínica y el formato de reporte de la Reacción adversa, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera justificado el uso del medicamento solicitado en este caso particular. Se requiere monitorización de función hepática, analizar los niveles de amilasa, lipasa y/o insulina en suero para excluir hiperglucemia y pancreatitis grave. Se recuerda que se deben reportar los eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.21. El 27 de Enero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016006946 del 25 de Enero de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S Para el producto Vandetanib 300 mg.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ampliar la historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa en forma explícita el resultado del seguimiento (indicadores clínicos y paraclínicos) del uso del medicamento autorizado

3.9.22. El 28 de Enero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016007565 del 26 de Enero de 2016 allegado por Vitalchem S.A Para el producto Ataluren 250 mg.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que no hay alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente: distrofia muscular de Duchenne por mutación sin sentido de gen de distrofina , por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.23. El 26 de Enero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016007569 del 26 de Enero de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Levotiroxina 125 mcg.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa en forma explícita los indicadores clínicos y paraclínicos que demuestren de los beneficios obtenidos con el uso del medicamento autorizado.

Adicionalmente la prescripción médica debe ceñirse a la normatividad vigente (Decreto 2200/2005) y el reporte de los eventos relacionados con los

medicamentos debe reportarse al Programa Nacional de Farmacovigilancia (Resolución 1403/2007)

3.9.24. El 28 de Enero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016007564 del 26 de Enero de 2016 allegado por Vitalchem S.A Para el producto Ataluren (Translarna) 250 mg. Y 1000 mg.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa explícitamente los indicadores clínicos de mejoría o de mantenimiento clínico, y/o los paraclínicos de seguimiento donde se evidencien los resultados obtenidos con el uso del medicamento autorizado

3.9.25. El 28 de Enero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016007576 del 26 de Enero de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Vitamina b 12 100 mg.

CONCEPTO. Una vez evaluada la información allegada se solicita al interesado:

- 1. Ampliar historia clínica en la que se amplíe la información acerca de la evidencia científica robusta que soporte la seguridad y eficacia de la Riboflavina en el tratamiento del síndrome de Kern's Sayre**
- 2. Allegar aclaración por el médico tratante sobre la forma farmacéutica del medicamento ordenado a la paciente, en tanto la forma de acondicionamiento que está proponiendo para su administración no garantiza la calidad ni la eficacia del producto y debe tener en cuenta que existen presentaciones en suspensión o en polvo con altas concentraciones que pueden ajustarse a la necesidad de la paciente sin necesidad de modificar el medicamento.**

3.9.26. El 28 de Enero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016007684 del 26 de Enero de 2016 allegado por Audifarma S.A Para el producto Cidofovir 375 mg / 5 ml.

CONCEPTO: Una vez revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que el interesado debe allegar soportes científicos robustos sobre la eficacia y la seguridad a corto y largo plazo del uso intralesional del producto solicitado para pacientes con papilomatosis laríngea recurrente.

3.9.27. El 28 de Enero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016007885 del 26 de Enero de 2016 allegado por Audifarma S.A Para el producto Anakinra solución inyectable 100 mg/ 0,67 ml.

CONCEPTO: Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso de la terapia anti-iL1 en el déficit de mevalonato kinasa con que cursa la paciente, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular.

3.9.28. El 28 de Enero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado

2016007573 del 26 de Enero de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Trihexifenidilo 5 mg tableta.

CONCEPTO: Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto en este caso particular.

3.9.29. El 28 de Enero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016008340 del 27 de Enero de 2016 allegado por Inmunocare IPS S.A.S. Para el producto Biotina insípida (Cyto b7) – Ubiquinol Liposomal concentrado 100 g/ ml botella x 170 ml – Creatina mono Hidratada 1.5g / 15, ml (Cytotine). – Riboflavina Insípida 343mg/1 g botella 100 g (Cyto B2).

CONCEPTO: Se confirma el concepto emitido en el acta 23 del 28/09/2015: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos biológicos de la Comisión Revisora realizó una evaluación de la seguridad y la eficacia de los productos Coenzima Q – Ubiquinol, Creatina Monohidrato, Riboflavina y Biotina, para establecer si está suficientemente justificado su uso, esta evaluación se basó en la revisión de información obtenida de estudios y guías disponibles en las bases de datos que soportan la medicina basada en la evidencia.

A continuación se resumen algunos de los hallazgos obtenidos en la búsqueda de evidencia para los productos de la referencia: Tratamiento para desordenes mitocondriales (artículo de revisión Cochrane 2012):

Se incluyeron estudios aleatorizados controlados, que incluían participantes de género femenino o masculino de cualquier edad con diagnóstico confirmado de

enfermedad mitocondrial, las intervenciones incluían cualquier agente farmacológico, modificación dietaria, suplemento nutricional, terapia física u otro tratamiento. Los resultados primarios estaban orientados a evaluar fuerza muscular, resistencia, características clínicas neurológicas. Los resultados secundarios evaluados incluían calidad de vida, marcadores bioquímicos de la enfermedad y resultados negativos. Los autores revisaron 1335 resúmenes de los cuales 12 cumplían con los criterios establecidos. Como conclusión el autor refiere que no hay evidencia clara que soporte el uso de cualquier intervención en desordenes mitocondriales (1). (1) Pfeffer G, Majamaa K, Turnbull DM, Thorburn D, Chinnery PF. Treatment for mitochondrial disorders. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 4. Art. No.: CD004426. DOI: 10.1002/14651858.CD004426.pub3."

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004426.pub3/abstract>

Mol Genet Metab. 2015 Jun 15. pii: S1096-7192(15)30024-X. doi: 10.1016/j.ymgme.2015.06.004. [Epub ahead of print] MELAS syndrome: Clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options.

El síndrome de encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios tipo ictus síndrome (MELAS) es uno de los trastornos mitocondriales de herencia materna más frecuentes. El síndrome MELAS es una enfermedad multiorgánica con amplias manifestaciones que incluyen episodios tipo ictus, demencia, epilepsia, acidemia láctica, miopatía, dolores de cabeza recurrentes, deterioro de la audición, diabetes y la estatura baja. La mutación más común asociado con el síndrome de MELAS es la mutación m.3243A> G en el gen MT-TL1 que codifica el ARNt mitocondrial (Leu (UUR)). La mutación m.3243A> G en deterioro de traducción mitocondrial y la síntesis de proteínas incluyendo las subunidades de complejos de electrones mitocondrial cadena de transporte que conducen al deterioro de la producción de energía mitocondrial. La incapacidad de las mitocondrias disfuncionales para generar energía suficiente para satisfacer las necesidades de diversos órganos como resultado la disfunción de múltiples órganos observada en el síndrome de MELAS. La deficiencia de energía también puede estimular la proliferación mitocondrial en el músculo liso y las células endoteliales de pequeños vasos sanguíneos que conducen a la angiopatía y deterioro de la perfusión de la sangre en la microvasculatura de varios órganos.

Estos eventos contribuirán a las complicaciones observadas en el síndrome MELAS, particularmente los episodios tipo ictus. Además, la deficiencia de óxido nítrico se produce en el síndrome MELAS y puede contribuir a sus complicaciones. No hay un enfoque de consenso específica para el tratamiento del síndrome MELAS. La administración es en gran medida sintomático y debe incluir un equipo multidisciplinario. Los estudios no cegados mostraron que el tratamiento con L-arginina mejora los síntomas de episodios tipo ictus y disminuye la frecuencia y severidad de estos episodios. Además, la carnitina y la coenzima Q10 se usan comúnmente en el síndrome MELAS sin eficacia probada. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26095523>

Por lo anterior no se recomienda el uso del producto para este caso particular

3.9.30. El 28 de Enero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016008157 del 26 de Enero de 2016 allegado por Selig de Colombia S.A.S. Para el producto Trodat 1 (tropano 60 mcg).

CONCEPTO: Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

3.9.31. El 27 de Enero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016008949 del 28 de Enero de 2016 allegado por H.B Human Bioscience S.A.S Para el producto Asparaginasa Erwinia Chrysanthemi 10.000 UI.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, se evidencia alergia severa a la Asparaginasa Pegilada, soportada con Historia Clínica y el formato de reporte de la Reacción adversa, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera justificado el uso del medicamento solicitado en este caso particular. Se requiere monitorización de función hepática, analizar los niveles de amilasa, lipasa y/o insulina en suero para excluir hiperglucemia y pancreatitis grave. Se recuerda que se deben reportar los eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.32. El 28 de enero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016008945 del 28 de Enero de 2016 allegado por HB Human Bioscience S.A.S. Para el producto L- Asparaginasa Pegilada 3750 UI.

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que de acuerdo con la Historia Clínica y la información del Formato de Reporte de la Reacción adversa presentada con el uso de la L Asparaginasa, se han utilizado las alternativas disponibles en el mercado para el manejo de la Leucemia Linfoide aguda. Por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante el uso del producto solicitado y realizar oportunamente el reporte de los eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.33. El 03 de Febrero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir

concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016010658 del 01 de Febrero de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S Para el producto Epinefrina 0,3 mg solución inyectable.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, donde se registren las hospitalizaciones, los episodios de shock y su gravedad, manejo recibido, si se han realizado estudios de sensibilidad, si la ARL la ha evaluado y ha solicitado la no exposición a los alérgenos detectados en su sitio de trabajo y una ampliación del alergólogo tratante que precise el alcance de su prescripción ya sea para uso preventivo o intrahospitalario (modalidad para la que la paciente tendría alternativa terapéutica)

3.9.34. El 25 de enero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016007161 del 25 de Enero 2016 allegado por Global Market Alliance S.A.S Para el producto Pirfenidona Tableta x 200 mg.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible, institucional y actualizada, realizada por el médico tratante donde se precise:

- 1_Criterios mediante los cuales se ha descartado la Silicosis como causa de la enfermedad intersticial difusa, (o exposiciones ambientales domésticas u ocupacionales, enfermedades del tejido conjuntivo y toxicidad a fármacos)
- 2_Adjuntar copia de resultado de la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR), de la Biopsia pulmonar si procede y los reportes de las pruebas de función pulmonar
- 3_Describir los tratamientos que ha recibido, precisando dosis, duración y resultados

3.9.35. El 03 de Febrero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016009910 del 29 de Enero 2016 allegado por Global Market Alliance S.A.S Para el producto Pirfenidona Tableta x 200 mg.

CONCEPTO: Revisada la información allegada se evidencia que se han agotado las alternativas disponibles en el mercado para la patología confirmada de la paciente: Fibrosis Pulmonar Idiopática, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso de la Pirfenidona, (medicamento con aprobación de la evaluación farmacológica según acta 17 de 2015) en este caso particular. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.36. El 03 de Febrero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016009906 del 29 de Enero de 2016 allegado por Strenuus Pharmaceutical Marketing S.A.S Para el producto Pirfenidona Tableta x 200 mg

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible, institucional y actualizada, realizada por el médico tratante donde se precise:

1_ Ampliación de la información sobre los criterios con que descartaron el Lupus eritematoso y las otras causas conocidas de enfermedad intersticial difusa (por

ejemplo exposiciones ambientales domésticas u ocupacionales, enfermedades del tejido conjuntivo y toxicidad a fármacos)

2_ Adjuntar copia de resultado de la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) o de la Biopsia pulmonar y de las pruebas de función pulmonar

3_ Describir los tratamientos que ha recibido, precisando dosis, duración y resultados

3.9.37. El 03 de Febrero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016009907 del 29 de Global Market Alliance S.A.S de 2016 allegado por Para el producto Pirfenidona Tableta x 200 mg.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible, institucional y actualizada, realizada por el médico tratante donde se precise:

1_ Criterios mediante los cuales se han descartado otras causas conocidas de la enfermedad intersticial difusa, (o exposiciones ambientales domésticas u ocupacionales, enfermedades del tejido conjuntivo y toxicidad a fármacos)

2_ Adjuntar copia de resultado de la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR), de la Biopsia pulmonar si procede

3_ Describir los tratamientos que ha recibido, precisando dosis, duración y resultados

3.9.38. El 03 de Febrero de 2016 el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado

2016010657 del 01 de Febrero de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S Para los productos Ubiquinol Liposomal 80 mg/10mL. – Riboflavina b2 343 mg / 1 g – Creatina monohidrato 1.5 g / 15ml.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos biológicos de la Comisión Revisora encuentra que no se soporta con indicadores clínicos o paraclínicos los beneficios del uso del producto solicitado, además se realizó una evaluación de la seguridad y la eficacia de los productos Coenzima Q – Ubiquinol, Creatina Monohidrato, Riboflavina y Biotina, para establecer si está suficientemente justificado su uso, esta evaluación se basó en la revisión de información obtenida de estudios y guías disponibles en las bases de datos que soportan la medicina basada en la evidencia.

A continuación se resumen algunos de los hallazgos obtenidos en la búsqueda de evidencia para los productos de la referencia: Tratamiento para desordenes mitocondriales (artículo de revisión Cochrane 2012):

Se incluyeron estudios aleatorizados controlados, que incluían participantes de género femenino o masculino de cualquier edad con diagnóstico confirmado de enfermedad mitocondrial, las intervenciones incluían cualquier agente farmacológico, modificación dietaria, suplemento nutricional, terapia física u otro tratamiento. Los resultados primarios estaban orientados a evaluar fuerza muscular, resistencia, características clínicas neurológicas. Los resultados secundarios evaluados incluían calidad de vida, marcadores bioquímicos de la enfermedad y resultados negativos. Los autores revisaron 1335 resúmenes de los cuales 12 cumplían con los criterios establecidos. Como conclusión el autor refiere que no hay evidencia clara que soporte el uso de cualquier intervención en desordenes mitocondriales (1). (1) Pfeffer G, Majamaa K, Turnbull DM, Thorburn D, Chinnery PF. Treatment for mitochondrial disorders. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 4. Art. No.: CD004426. DOI: 10.1002/14651858.CD004426.pub3."

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004426.pub3/abstract>

Mol Genet Metab. 2015 Jun 15. pii: S1096-7192(15)30024-X. doi: 10.1016/j.ymgme.2015.06.004. [Epub ahead of print] MELAS syndrome: Clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options.

El síndrome de encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios tipo ictus síndrome (MELAS) es uno de los trastornos mitocondriales de herencia materna más frecuentes. El síndrome MELAS es una enfermedad multiorgánica con amplias manifestaciones que incluyen episodios tipo ictus, demencia, epilepsia, acidemia láctica, miopatía, dolores de cabeza recurrentes, deterioro de la audición, diabetes y la estatura baja. La mutación más común asociado con el síndrome de MELAS es la mutación m.3243A> G en el gen MT-TL1 que codifica el ARNt mitocondrial (Leu (UUR)). La mutación m.3243A> G en deterioro de traducción mitocondrial y la síntesis de proteínas incluyendo las subunidades de complejos de electrones mitocondrial cadena de transporte que conducen al deterioro de la producción de energía mitocondrial. La incapacidad de las mitocondrias disfuncionales para generar energía suficiente para satisfacer las necesidades de diversos órganos como resultado la disfunción de múltiples órganos observada en el síndrome de MELAS. La deficiencia de energía también puede estimular la proliferación mitocondrial en el músculo liso y las células endoteliales de pequeños vasos sanguíneos que conducen a la angiopatía y deterioro de la perfusión de la sangre en la microvasculatura de varios órganos. Estos eventos contribuirán a las complicaciones observadas en el síndrome MELAS, particularmente los episodios tipo ictus. Además, la deficiencia de óxido nítrico se produce en el síndrome MELAS y puede contribuir a sus complicaciones. No hay un enfoque de consenso específica para el tratamiento del síndrome MELAS. La administración es en gran medida sintomático y debe incluir un equipo multidisciplinario. Los estudios no cegados mostraron que el tratamiento con L-arginina mejora los síntomas de episodios tipo ictus y disminuye la frecuencia y severidad de estos episodios. Además, la carnitina y la coenzima Q10 se usan comúnmente en el síndrome MELAS sin eficacia probada. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26095523>

Frente al uso del medicamento (por el mecanismo de Tutela) se requiere se reporten los indicadores clínicos comparativos con los hallazgos antes del tratamiento y un análisis de la evolución de la enfermedad.

Y en atención a la orden impartida por el juez de la República, se debe obrar en concordancia con lo ordenado por esta instancia. (Sentencia T-053/05, Corte Constitucional)

3.9.39. El 08 de Febrero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016011578 del 02 de Febrero de 2016 allegado por H.B Human Bioscience S.AS. Para el producto Asparaginasa Pegilada 3750 UI.

CONCEPTO: Revisada la información allegada se encuentra que no se han agotado las alternativas disponibles en el mercado: la L Asparaginasa, Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que se requiere que los interesados justifiquen clínica y con evidencia científica robusta, las razones para no usar la L Asparaginasa en paciente con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica aguda

3.9.40. El 08 de Febrero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016011582 del 02 de Febrero de 2016 allegado por H.B Human Bioscience S.AS. Para el producto Asparaginasa Pegilada 3750 UI.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar la evidencia científica que soporte que el uso de la forma pegilada de la Asparaginasa conlleva menores riesgos de infección que el uso de la L Asparaginasa nativa.

3.9.41. El 08 de Febrero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016011588 del 02 de Febrero de 2016 allegado por H.B Human Bioscience S.A.S. Para el producto Asparaginasa Pegilada 3750 UI.

CONCEPTO: Revisada la información allegada se encuentra que no se han agotado las alternativas disponibles en el mercado: la L Asparaginasa, Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que se requiere que los interesados justifiquen clínica y con evidencia científica robusta, las razones para no usar la L Asparaginasa en paciente con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica aguda

3.9.42. El 08 de Febrero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016012220 del 03 de Febrero de 2016 allegado por H.B Human Bioscience S.A.S. Para el producto Asparaginasa Pegilada 3750 UI.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar ampliación de la información sobre el uso de la Asparaginasa pegilada (tolerancia y resultados explícitos) Para realizar el reporte consultar: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos.

3.9.43. El 08 de Febrero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado

2016011571 del 02 de Febrero de 2016 allegado por H.B Human Bioscience S.A.S. Para el producto Asparaginasa Pegilada 3750 UI.

CONCEPTO: Revisada la información allegada se encuentra que no se han agotado las alternativas disponibles en el mercado (ejemplo la L Asparaginasa que se encuentra incluida en el POS), por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que se requiere que los interesados justifiquen clínicamente y con evidencia científica robusta, las razones para no usar la L Asparaginasa en paciente con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica de alto riesgo (recaída testicular temprana)

3.9.44. El 08 de Febrero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016011574 del 02 de Febrero de 2016 allegado por H.B Human Bioscience S.A.S. Para el producto Asparaginasa Pegilada 3750 UI.

CONCEPTO: Revisada la información allegada se encuentra que no se han agotado las alternativas disponibles en el mercado (ejemplo la L Asparaginasa que se encuentra incluida en el POS), por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que se requiere que los interesados justifiquen clínicamente y con evidencia científica robusta, las razones para no usar la L Asparaginasa en paciente con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Linaje B

3.9.45. El 08 de Febrero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016011593 del 02 de Febrero de 2016 allegado por H.B Human Bioscience S.A.S. Para el producto Asparaginasa Pegilada 3750 UI.

CONCEPTO: Revisada la información allegada se encuentra que se han agotado las alternativas disponibles en el mercado y reportaron al Programa Nacional de Farmacovigilancia la sospecha de la Reacción adversa asociada al uso de la L

Asparaginasa, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que se encuentra justificado el uso de este medicamento en este caso particular.

3.9.46. El 08 de Febrero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016012772 del 04 de Febrero de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para los productos Ledipasvir 90 mg/ Sofosbuvir 400 mg.

CONCEPTO: Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular

3.9.47. El 08 de Febrero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016012773 del 04 de Febrero de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para los productos Ledipasvir 90 mg/ Sofosbuvir 400 mg.

CONCEPTO: Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

3.9.48. El 08 de Febrero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala

Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016011134 del 02 de Febrero de 2016 allegado por Vitalchem Laboratories de Colombia S.A Para el producto Translarna - Ataluren Granulado para Suspensión 125 mg y 250 mg.

CONCEPTO: Revisada la información allegada se evidencia que no hay alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente: distrofia muscular de Duchenne por mutación sin sentido de gen de distrofina, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos.

Se requiere aclarar la carta de solicitud que no coincide con las presentaciones prescritas por médico tratante

3.9.49. El 05 de Enero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016012108 del 03 de Febrero de 2016 allegado por Strenuus Pharmaceutical Marketing S.A.S Para el producto Acido Ascórbico 500 mg.

CONCEPTO: Revisada la información allegada se evidencia que el producto no cumple con los requisitos vigentes para ser considerado como Medicamento Vital No disponible. No se encuentra en normas farmacológicas la presentación de 500 mg/mL, no adjuntaron evidencia que soportara que se trate de un medicamento indispensable e irremplazable para un grupo de pacientes y adicionalmente existe Ácido ascórbico en presentación de 100 mg/mL.

3.9.50. El 05 de Febrero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016012324 del 03 de Febrero de 2016 allegado por Strenuus Pharmaceutical Marketing S.A.S Para el producto Inhibidor C1 Esterasa 500 UI.

CONCEPTO: Revisada la información allegada se evidencia que se cuenta con diagnóstico confirmado de angioedema hereditario y que han agotado las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente incluyendo el medicamento Icatibant autorizado por el INVIMA para el manejo de los episodios agudos de angioedema hereditario (HAE) en adultos, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.51. El 05 de Enero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora para su revisión y emitir concepto técnico frente a la solicitud de ingresar al listado de Medicamentos Vitales no disponibles del medicamento Vinblastina 10 mg/10MI con el radicado número 2016012960 del 04 de Febrero de 2016 allegado por Al Pharma S.A

CONCEPTO: La Sala especializada se pronunció en el acta 001/2016 ingresando al listado de Medicamentos Vitales No disponibles el medicamento Vinblastina 10 mg/10MI, dado que se cumplían los requisitos del Decreto 481/2004

3.9.52. El 10 de Enero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala

Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016013554 del 05 de Febrero de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S Para el producto Asparaginasa Pegilada 3750 UI.

CONCEPTO: Revisada la información allegada se evidencia que se han agotado las alternativas disponibles en el mercado y que el paciente ha presentado reacción alérgica a la L Asparaginasa, (adjuntan reporte al programa Nacional de Farmacovigilancia) Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de eventos adversos a medicamentos y problemas relacionados con Medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos.

3.9.53. El 10 de Enero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016013528 del 05 de Febrero de 2016 allegado por Audifarma S.A Para el producto Asfotasa Alfa 28 mg/0,7 mL .solución inyectable

CONCEPTO: Revisada la información allegada: Descripción del estudio genético, resultados de avances de paraclínicos, la Historia clínica de la evolución del paciente y la evidencia científica disponible sobre el uso del producto solicitado, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar copia de estudio genético, reportes de fosfoetamina sérica o urinaria, piridoxal 5'fosfato y pirofosfato inorgánico, el plan de seguimiento (clínico y de paraclínicos) y de monitorización de los riesgos asociados al uso del medicamento solicitado. Se recuerda el reporte inmediato al INVIMA de las reacciones adversas de acuerdo a lo estipulado en la Resolución 1403/2007 : www.invima.gov.co – Farmacovigilancia –

Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.54. El 10 de Enero de 2016 el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016013404 del 05 de febrero de 2016 allegado por Global Market Alliance S.A.S Para el producto Pirfenidona Tabletas x 200 mg.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada (paraclínicos de hace un año), la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible, institucional y actualizada, realizada por el médico tratante donde se precise:

1_ Criterios mediante los cuales se han descartado otras causas conocidas de la enfermedad intersticial difusa, (o exposiciones ambientales domésticas u ocupacionales, enfermedades del tejido conjuntivo y toxicidad a fármacos)

2_ Resultado de la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) y/o de la Biopsia pulmonar si procede

3_ Describir los tratamientos que ha recibido, precisando dosis, duración y resultados

3.9.55. El 10 de Enero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016014156 del 08 de Febrero de 2016 allegado por Nutrisav S.A.S Para el producto Acetato de Megestrol Suspensión 40 mg.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar los soportes de sociedades científicas o entidades

especializadas en manejar las patologías para las que solicita el acetato de megestrol en suspensión, donde se precise lo previsto en el Decreto 481/2004 (que se trata de un medicamento indispensable o irremplazable sin sustitutos en el mercado, no comercializado, que no se encuentra en investigación) adicionalmente se sugiere revisar la opción de tramitar la obtención del Registro Sanitario.

3.9.56. El 11 de Febrero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016013884 del 08 de Febrero de 2016 allegado por H.B Human Bioscience S.A.S. Para el producto Asparaginasa Pegilada 3750 UI.

CONCEPTO: Revisada la información allegada se encuentra que no se han agotado las alternativas disponibles en el mercado (ejemplo la L Asparaginasa que se encuentra incluida en el POS), por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que se requiere que los interesados justifiquen clínicamente y con evidencia científica robusta, las razones para no usar la L Asparaginasa en paciente con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Linaje B

3.9.57. El 11 de Febrero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016013883 del 08 de Febrero de 2016 allegado por H.B Human Bioscience S.A.S. Para el producto Asparaginasa Pegilada 3750 UI.

CONCEPTO: Revisada la información allegada se encuentra que no se han agotado las alternativas disponibles en el mercado (ejemplo la L Asparaginasa que se encuentra incluida en el POS), por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que se requiere que los interesados justifiquen clínicamente y con evidencia científica

robusta, las razones para no usar la L Asparaginasa en paciente con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica aguda de precursores B

3.9.58. El 11 de Febrero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora alcance con radicado 16010872 frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016012108 del 03 de Febrero de 2016 allegado por Strenuus Pharmaceutical Marketing S.A.S Para el producto Acido Ascórbico 500 mg.

CONCEPTO: Revisada la información allegada se evidencia que el producto no cumple con los requisitos vigentes para ser considerado como Medicamento Vital No disponible. No se encuentra en normas farmacológicas la presentación de 500 mg/mL, no adjuntaron evidencia que soportara que se trate de un medicamento indispensable e irremplazable para un grupo de pacientes y adicionalmente existe Ácido ascórbico en presentación de 100 mg/mL.

3.9.59. El 11 de Febrero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016014077 del 08 de Febrero de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.A.S. Para el producto Daunorrubicina Liposomal solución inyectable 50 mg.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional actualizada (adjuntaron los mismos soportes de julio de 2015), realizada por el médico tratante donde se amplíe la información sobre:

Criterios para no usar Doxorrubicina Liposomal, que cuenta con Registro sanitario vigente

Tolerancia y resultados específicos con el uso del medicamento autorizado con oficio no. 2015001430

3.9.60. El 11 de Febrero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016014078 del 08 de Febrero de 2016 allegado por Biomedical Pharma LTDA. Para el producto Cidofovir 375 mg/ 5ml

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar los soportes de la confirmación de la infección por citomegalovirus y la evidencia científica que soporta el uso del Cidofovir en el manejo de la infección por el Virus que se encuentran estudiando

3.9.61. El 11 de Febrero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016014073 del 08 de Febrero de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.A.S. Para el producto Liotironina 25 mg tableta.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera el interesado debe allegar copia legible de la Historia clínica institucional con ampliación de la información de los beneficios obtenidos por la paciente con el uso del medicamento autorizado. (Clínicos y paraclínicos)

3.9.62. El 11 de Febrero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir

concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016014076 del 08 de Febrero de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.A.S. Para el producto Cidofovir ampolla 375 mg / 5 ml

CONCEPTO: Revisada la información allegada y la evidencia científica disponible se encuentra que “aún no se ha podido establecer en forma definitiva los criterios de curación, dado que la experiencia internacional no es de más de 10 años” Use of cidofovir in recurrent respiratory papillomatosis Beatriz Brunetto M1, Ursula Zelada B1. Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello 2007; 67: 153- 156, Se requieren más estudios a largo plazo en relación con el seguimiento y la evaluación de los posibles efectos secundarios después de cidofovir inyección intralesional de PVP J voz. 2004 Dec; 18 (4): 551-6.

La eficacia de la inyección de cidofovir para el tratamiento de la papilomatosis respiratoria recurrente.

Por lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe aportar la evidencia científica robusta, (que se ha solicitado previamente) que soporte la seguridad y eficacia del producto solicitado en este caso particular.

Sin embargo frente a la orden judicial se debe obrar en concordancia. Sentencia T-053/05, Corte Constitucional)

3.9.63. El 11 de Febrero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016013885 del 08 de Febrero de 2016 allegado por H.B Human Bioscience S.A.S. Para el producto Asparaginasa Pegilada 3750 UI.

CONCEPTO: Revisada la información allegada se encuentra que se han agotado las alternativas disponibles en el mercado y reportaron al Programa Nacional de Farmacovigilancia la sospecha de la Reacción adversa asociada al uso de la L Asparaginasa, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos

Biológicos de la Comisión Revisora considera que se encuentra justificado el uso de este medicamento en este caso particular.

3.9.64. El 15 de Febrero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016015443 del 10 de Febrero de 2016 allegado por Tecnofarma S.A. Para el producto Pomalidomida 4mg.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar el reporte al programa Nacional de Farmacovigilancia de las sospechas de reacciones adversas presentadas al Carfilzomib de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.65. El 12 de Febrero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016015649 del 08 de Febrero de 2016 allegado por Audifarma S.A Para el producto Clofazimina 100 mg.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico especialista tratante y copia del acta del CERCET, donde se describa el análisis de los manejos que ha recibido la paciente, las conclusiones y clasificación de la resistencia a los medicamentos. Revisar dosis ya que es prescrita en días continuos.

3.9.66. El 12 de Febrero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016014823 del 08 de Febrero de 2016 allegado por Global Market Alliance S.A Para el producto Pirfenidona tab 200 mg

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada (paraclínicos de hace dos años), la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible, institucional y actualizada, realizada por el médico tratante donde se precise:

1_ Información sobre qué patologías se han descartado como causas conocidas de la enfermedad intersticial difusa, (o exposiciones ambientales domésticas u ocupacionales, enfermedades del tejido conjuntivo y toxicidad a fármacos)

2_ Resultado de la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) y/o de la Biopsia pulmonar si procede

3_ Describir los tratamientos que ha recibido, precisando dosis, duración y resultados

3.9.67. El 12 de Febrero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016014822 del 09 de Febrero de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.A.S. Para el producto Ubiquinol liposomal (Cyto Q) 100 mg/1ml botella x 170 ml, Creatina Monohidrato (Cytotine) 1.5 g /15 ml Botella x 480.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que se requiere evidencia científica robusta sobre los beneficios atribuibles al uso del Ubiquinol, la creatina y la Ribosa como suplencia, para el manejo de enfermedades mitocondriales. Sin embargo teniendo en cuenta que existe

sentencia proferida por el juzgado Primero penal del Circuito Especializado de Villavicencio y que dentro de la acción de tutela se ordena al INVIMA realizar el trámite necesario para hacer entrega de D Ribosa, Creatina monohidrato y Ubiquinol, se debe dar cumplimiento a lo ordenado

3.9.68. El 12 de Febrero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016015447 del 10 de Febrero de 2016 allegado por Tecnofarma S.A. Para el producto Pomalidomida 4mg.

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, se evidencia tolerancia y adecuada respuesta con el uso de la Pomalidomida en Mieloma Múltiple refractario, paciente con buen estado funcional Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que se encuentra justificada la continuidad del medicamento

3.9.69. El 17 de Febrero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora alcance con radicado 16012891 frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015174126 del 23 de Diciembre de 2016 allegado por Amgen Biotecnologica S.A.S Para el producto Repatha 140 mg/ml.

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, la sala especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera negar la solicitud del producto Evolocumab como Medicamento Vital No disponible por cuanto los estudios clínicos solicitados aún se encuentran en curso y conviene esperar a etapas avanzadas de los estudios para tener más elementos de juicio sobre la eficacia y seguridad, entendiendo que se trata de un tratamiento crónico. Adicionalmente no dieron respuesta satisfactoria al requerimiento ya que no se describieron los criterios diagnósticos, las dosis de los medicamentos usados y sus seguimientos, controles con datos del examen físico, monitorización de la

función hepática y el descarte de otros medicamentos que ya han sido aprobados por la sala como el Lomitapide

3.9.70. El 17 de Febrero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora alcance con radicado 16012887 frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015174124 del 23 de Diciembre de 2016 allegado por Amgen Biotecnologica S.A.S Para el producto Repatha 140 mg/ml.

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, la sala especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera negar la solicitud del producto Evolocumab como Medicamento Vital No disponible por cuanto los estudios clínicos solicitados aún se encuentran en curso y conviene esperar a etapas avanzadas de los estudios para tener más elementos de juicio sobre la eficacia y seguridad, entendiendo que se trata de un tratamiento crónico. Adicionalmente no dieron respuesta satisfactoria al requerimiento ya que no se ha establecido el uso de la autorización dada a la solicitud del Endocrinólogo Pediátrico presentada por la empresa Aruna Asesores para la misma paciente.

3.9.71. El 17 de Febrero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora alcance con radicado 16012894 frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016003940 del 18 de Diciembre de 2016 allegado por Amgen Biotecnologica S.A.S Para el producto Blincyto 35 mcg/ vial polvo liofilizado.

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ya que persisten las condiciones de que la evidencia presentada corresponde a estudios fase III en curso, lo cual no permite sacar conclusiones de la eficacia y seguridad del producto, por lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que no se encuentra justificado su uso.

3.9.72. El 17 de Febrero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016012217 del 03 de Febrero de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para los productos Regorafenib 40 mg tabletas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, examinando parámetros de supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad, calidad de vida y efectos adversos, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, considera que persiste incertidumbre sobre la favorabilidad del producto en vista de las discretas diferencias en los parámetros de supervivencia, la mayor incidencia de efectos adversos importantes (como hipertensión arterial y reacciones cutáneas) y la ausencia de impacto sobre los indicadores de calidad de vida. Se requiere que el interesado allegue la evidencia científica robusta que respalde la seguridad de reiniciar la terapia con Regorafenib, frente al cual la paciente presentó eventos adversos: incremento significativo de la neuropatía periférica hasta incapacidad y suspensión por intolerancia, además de agravamiento de cuadro de pseudoobstrucción intestinal.

3.9.73. El 19 de Febrero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016016707 del 12 de Febrero de 2016 allegado por Tecnofarma S.A. Para el producto Pomalidomida 4mg.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, se evidencia que han utilizado las alternativas terapéuticas disponibles para el tratamiento del Mieloma Múltiple refractario, paciente con buen estado funcional Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que se encuentra justificada el uso del medicamento solicitado. Se recomienda monitorización y reportar al INVIMA, los eventos adversos relacionados con el uso del medicamento solicitado, teniendo en cuenta que

mediante la Circular 600-1031-2016 del mes de febrero de 2016 la Dirección de Medicamentos y productos Biológicos, establece que los reportes de Eventos adversos en Farmacovigilancia a partir del 01/04/2016 deben ser reportados a través de la plataforma de “reporte en línea”. Los interesados deben allegar el número consecutivo que en forma automática otorga el aplicativo cuando han realizado el reporte de las RAM. <https://www.invima.gov.co/farmacovigilancia-invima/191-farmacovigilancia/farmacovigilancia/3608-reporte-de-eventos-adversos-a-medicamentos.html>

3.9.74. El 22 de Febrero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante Correspondencia 16015455 el 18 de Febrero de 2016, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016007564 del 26 de Febrero de 2016 allegado por Vitalchem Laboratories de Colombia S.A Para el producto Ataluren (Translarna).

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la información de seguimiento y plan de monitorización (paraclínicos de control en 6 meses), por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recuerda que toda solicitud de continuidad debe acompañarse de los indicadores clínicos y/o paraclínicos con los cuales se verificarán resultados del uso del medicamento autorizado. Se recomienda monitorización y reportar al INVIMA, los eventos adversos relacionados con el uso del medicamento solicitado, teniendo en cuenta que mediante la Circular 600-1031-2016 del mes de febrero de 2016 la Dirección de Medicamentos y productos Biológicos, establece que los reportes de Eventos adversos en Farmacovigilancia a partir del 01/04/2016 deben ser reportados a través de la plataforma de “reporte en línea” . Los interesados deben allegar el número consecutivo que en forma automática otorga el aplicativo cuando han realizado el reporte de las RAM. <https://www.invima.gov.co/farmacovigilancia-invima/191-farmacovigilancia/farmacovigilancia/3608-reporte-de-eventos-adversos-a-medicamentos.html>

3.9.75. El 19 de Febrero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016018463 del 16 de Febrero de 2016 allegado por H.B. Human Bioscience S.A.S. Para el producto Asparaginasa Pegilada 3750 UI Solución Inyectable.

CONCEPTO: Se reitera el concepto de numeral 3.9.21 del acta 21/2015: Revisada la información allegada se evidencia que el paciente ha sido manejado con las alternativas disponibles en el mercado para la patología con que ha cursado, y de acuerdo con la evidencia científica recabada, se beneficiaría con el uso del medicamento solicitado en esta fase de su enfermedad. Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se recomienda monitorización y reportar al INVIMA, los eventos adversos relacionados con el uso del medicamento solicitado, teniendo en cuenta que mediante la Circular 600-1031-2016 del mes de febrero de 2016 la Dirección de Medicamentos establece que los reportes de Eventos adversos en Farmacovigilancia a partir del 01/04/2016 deben ser reportados a través de la plataforma de “reporte en línea”. Los interesados deben allegar el número consecutivo que en forma automática otorga el aplicativo cuando han realizado el reporte de las RAM. <https://www.invima.gov.co/farmacovigilancia-invima/191-farmacovigilancia/farmacovigilancia/3608-reporte-de-eventos-adversos-a-medicamentos.html>

3.9.76. El 19 de Febrero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016016689 del 16 de Febrero de 2016 allegado por H.B. Human Bioscience S.A.S. Para el producto Asparaginasa Pegilada 3750 UI Solución Inyectable.

CONCEPTO: Revisada la información allegada se encuentra que no se tiene evidencia robusta del valor predictivo de la prueba de sensibilidad cutánea a la L

Asparaginasa y no se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que debe allegarse los soportes científicos robustos del uso de los test de sensibilidad a la L Asparaginasa y a la forma pegilada frente a que ambos medicamentos tienen entre sus eventos adversos la presentación de alergia (3% a 37%) y (3% a 37%) respectivamente. Adjuntar copia de Historia clínica donde se incluya la descripción del evento (notas de enfermería, formulación, notas de evolución médica). Se recomienda monitorización y reportar al INVIMA, los eventos adversos relacionados con el uso de los medicamentos, teniendo en cuenta que mediante la Circular 600-1031-2016 del mes de febrero de 2016 la Dirección de Medicamentos establece que los reportes de Eventos adversos en Farmacovigilancia a partir del 01/04/2016 deben ser reportados a través de la plataforma de “reporte en línea” . Los interesados deben allegar el número consecutivo que en forma automática otorga el aplicativo cuando han realizado el reporte de las RAM. <https://www.invima.gov.co/farmacovigilancia-invima/191-farmacovigilancia/farmacovigilancia/3608-reporte-de-eventos-adversos-a-medicamentos.html>

3.9.77. El 19 de Febrero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016019179 del 17 de Febrero de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Demeclociclina 300 mg.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible, actualizada (adjuntaron soportes de noviembre de 2015 con que realizaron solicitud previa) e institucional, realizada por el médico tratante donde se describan los indicadores clínicos y paraclínicos obtenidos con el uso del medicamento autorizado.). Se recomienda monitorización y reportar al INVIMA, los eventos adversos relacionados con el uso del medicamento solicitado, teniendo en cuenta que mediante la Circular 600-1031-2016 del mes de febrero de 2016 la Dirección de Medicamentos y productos

Biológicos, establece que los reportes de Eventos adversos en Farmacovigilancia a partir del 01/04/2016 deben ser reportados a través de la plataforma de “reporte en línea”. Los interesados deben allegar el número consecutivo que en forma automática otorga el aplicativo cuando han realizado el reporte de las RAM. <https://www.invima.gov.co/farmacovigilancia-invima/191-farmacovigilancia/farmacovigilancia/3608-reporte-de-eventos-adversos-a-medicamentos.html>

3.9.78. El 19 de Febrero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016017419 del 12 de Febrero de 2016 allegado por Global Market Alliance S.A.S Para el producto Pirfenidona Tabletas x 200 mg.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible, institucional y actualizada, realizada por el médico tratante donde se precise:

- 1_ Criterios mediante los cuales se han descartado otras causas conocidas de la enfermedad intersticial difusa, (o exposiciones ambientales domésticas u ocupacionales, enfermedades del tejido conjuntivo y toxicidad a fármacos)**
- 2_ Resultado de la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) y/o de la Biopsia pulmonar si procede**
- 3_ Describir los tratamientos que ha recibido, precisando dosis, duración y resultados**
- 4_ Resultados de las pruebas de función pulmonar ordenadas en febrero de 2016**
- 5_ Clasificación de la severidad del cuadro clínico, estado funcional del paciente**

3.9.79. El 19 de Febrero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado

2016018043 del 12 de Febrero de 2016 allegado por Br Pharma International S.A.S Para el producto Lomitapide 20 mg capsula.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, se evidencia adecuada respuesta clínica con el uso del producto solicitado, mientras accede al medicamento. En virtud de lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado la continuidad de uso del producto en este caso particular. Se recomienda monitorización de la función hepática y reportar al INVIMA, los eventos adversos relacionados con el uso del medicamento solicitado, teniendo en cuenta que mediante la Circular 600-1031-2016 del mes de febrero de 2016 la Dirección de Medicamentos y productos Biológicos, establece que los reportes de Eventos adversos en Farmacovigilancia a partir del 01/04/2016 deben ser reportados a través de la plataforma de “reporte en línea”. Los interesados deben allegar el número consecutivo que en forma automática otorga el aplicativo cuando han realizado el reporte de las RAM. <https://www.invima.gov.co/farmacovigilancia-invima/191-farmacovigilancia/farmacovigilancia/3608-reporte-de-eventos-adversos-a-medicamentos.html>

3.9.80. El 19 de Febrero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016018462 del 16 de Febrero de 2016 allegado por H.B. Human Bioscience S.A.S. Para el producto Asparaginasa Pegilada 3750 UI Solución Inyectable.

CONCEPTO: Revisada la información descrita por médico tratante se encuentra que el paciente presentó reacción alérgica a la L Asparaginasa, el evento fue reportado al programa Nacional de Farmacovigilancia, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se recomienda monitorización y reportar al INVIMA, los eventos adversos relacionados con el uso del medicamento solicitado, teniendo en cuenta que mediante la Circular 600-1031-2016 del mes de febrero de 2016 la

Dirección de Medicamentos establece que los reportes de Eventos adversos en Farmacovigilancia a partir del 01/04/2016 deben ser reportados a través de la plataforma de “reporte en línea”. Los interesados deben allegar el número consecutivo que en forma automática otorga el aplicativo cuando han realizado el reporte de las RAM. <https://www.invima.gov.co/farmacovigilancia-invima/191-farmacovigilancia/farmacovigilancia/3608-reporte-de-eventos-adversos-a-medicamentos.html>

3.9.81. El 19 de Febrero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016019346 del 12 de Febrero de 2016 allegado por Global Market Alliance S.A.S Para el producto Pirfenidona Tabletas x 200 mg.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible, institucional y actualizada, realizada por el médico tratante donde se precise:

- 1_ Criterios mediante los cuales se han descartado otras causas conocidas de la enfermedad intersticial difusa, (o exposiciones ambientales domésticas u ocupacionales, enfermedades del tejido conjuntivo y toxicidad a fármacos)
- 2_ Resultado de la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR)
- 3_ Copia de Resultado de la Biopsia pulmonar
- 4_ Describir los tratamientos que ha recibido, precisando dosis, duración y resultados
- 5_ Clasificación de la severidad del cuadro clínico, estado funcional del paciente

3.9.82. El 19 de Febrero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016018519 del 16 de Febrero de 2016 allegado por Audifarma S.A Para el producto Cytotine Creatina Monohidrato 1,5g /15 ML.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar evidencia científica robusta sobre los beneficios atribuibles al uso de la creatina como suplencia, para el manejo de la distrofia del paciente. Copia de los paraclínicos con los que se hizo el diagnóstico.

3.9.83. El 19 de Febrero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016019203 del 17 de Febrero de 2016 allegado por Audifarma S.A Para el producto Coenzima liposomal liquido solución oral solución oral 80 mg/10 ml (liquipack).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa:

1. Criterios diagnósticos (copia paraclínicos) con los cuales diagnostican la citopatía mitocondrial
2. Evidencia científica robusta que soporte la eficacia y la seguridad del producto solicitado en el manejo de la patología con que cursa la paciente

3.9.84. El 24 de Febrero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016020925 del 19 de Febrero de 2016 allegado por Audifarma S.A Para el producto Cisteamina Bitartrato 25 mg y 75 mg.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa:

Resultados de los paraclínicos mediante los cuales confirman sospecha diagnóstica de Cistinosis

Resumen de Historia clínica donde figure el agotamiento de los mecanismos para evitar intolerancia del medicamento de liberación inmediata

Plan de manejo para administración de forma farmacéutica prolongada en menor de edad y minimizar riesgos en la administración

3.9.85. El 24 de Febrero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016020168 del 19 de Febrero de 2016 allegado por Sociedad Boehringer Ingelheim Para el producto Nintedanib capsula por 150 mg y 100 mg.

CONCEPTO: Revisada la información allegada se evidencia que el paciente cursa con Fibrosis Pulmonar Idiopática y se justifica en calidad de urgencia vital inicio de manejo. Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se recomienda monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recuerda que de acuerdo a la Circular 600-1031-2016 desde 01/04/2016 se debe usar la plataforma de reporte en línea que figura en www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.86. El 24 de Febrero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016019856 del 18 de Febrero de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A Para el producto Liotironine T3 50 MCG.

CONCEPTO: Revisada la información allegada, se evidencia adecuada tolerancia y respuesta con el uso de la Liotironina para el manejo del síndrome resistencia a hormona tiroidea, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso

particular. Se recomienda monitorización, información de los indicadores clínicos y paraclínicos obtenidos con el uso del medicamento autorizado y reportar al INVIMA, los eventos adversos relacionados con el uso del medicamento solicitado, teniendo en cuenta que mediante la Circular 600-1031-2016 del mes de febrero de 2016 la Dirección de Medicamentos establece que los reportes de Eventos adversos en Farmacovigilancia a partir del 01/04/2016 deben ser reportados a través de la plataforma de “reporte en línea”. Los interesados deben allegar el número consecutivo que en forma automática otorga el aplicativo cuando han realizado el reporte de las RAM. <https://www.invima.gov.co/farmacovigilancia-invima/191-farmacovigilancia/farmacovigilancia/3608-reporte-de-eventos-adversos-a-medicamentos.html>

3.9.87. El 24 de Febrero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016019837 del 18 de Febrero de 2016 allegado por H.B Human Bioscience S.A Para el producto L- Asparaginasa Pegilada.

CONCEPTO: Revisada la información allegada se evidencia que el producto no cumple con los requisitos vigentes para ser considerado como Medicamento Vital No disponible en este caso particular al existir alternativas disponible: L Asparaginasa E Coli, como figura en las guías Nacionales e internacionales en el manejo de la patología con que cursa la paciente. Ejemplo: Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico y seguimiento de leucemia linfocítica aguda y leucemia mieloide aguda en niños, niñas y adolescentes del Ministerio de Salud y protección Social: “La L-Asparaginasa Erwinia y/o pegilada se recomienda en casos de alergia a la E. Coli. Buena práctica” http://gpc.minsalud.gov.co/Documents/Guias-PDF-Recursos/Leucemia/GPC_Comple_Leucemia.pdf

3.9.88. El 24 de Febrero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016020592 del 19 de Febrero de 2016 allegado por Global Market Alliance S.A.S Para el producto Pirfenidona Tabletas x 200 mg.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible, institucional y actualizada, realizada por el médico tratante donde se precise:

1_ Información sobre qué patologías se han descartado como causas conocidas de la enfermedad intersticial difusa, (o exposiciones ambientales domésticas u ocupacionales, enfermedades del tejido conjuntivo y toxicidad a fármacos)

2_ Adjuntar resultado de la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) y/o de la Biopsia pulmonar si procede.

3.9.89. El 24 de Febrero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016019859 del 18 de Febrero de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S Para el producto Betaina 125 gr polvo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante adjuntando copia de paraclínicos mediante los cuales se confirme el diagnóstico de Homocistinuria además de aclarar las razones clínicas o paraclínicas que justifiquen el no uso de las presentaciones en polvo de 1g o 180 g de TRIMETILGLICINA (BETAHÍNA ANHIDRA) que figura en el Listado de Medicamentos Vitales No disponibles

3.9.90. El 24 de Febrero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016019840 del 18 de Febrero de 2016 allegado por H.B Human Bioscience S.A.S. Para el producto L- Asparaginasa Pegilada 3750 UI.

CONCEPTO: Revisada la información allegada se evidencia que la paciente cursa con **contraindicación para el uso de las alternativas disponibles en el mercado para el manejo de la Leucemia Linfoblástica aguda de precursores B y Diabetes 1 en manejo con insulina, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos**

3.9.91. El 24 de Febrero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016020418 del 19 de Febrero de 2016 allegado por Astercol Pharma S.A.S. Para el producto Cidofovir 375 mg / 5 ml.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa en forma explícita el uso del Cidofovir IV e intralesional desglosando explícitamente los beneficios obtenidos.

3.9.92. El 24 de Febrero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala

Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016021510 del 22 de Febrero de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.A.S. Para el producto Liotironina 25 mg tableta.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describan los indicadores clínicos y paraclínicos mediante los cuales se verifiquen los beneficios obtenidos con el uso del medicamento que se autorizó para periodo de 6 meses.

3.9.93. El 24 de Febrero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora Recurso de Reposición mediante Correspondencia 16013832 el 12 de Febrero de 2016, frente al Oficio de negación 2016004854 De la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015169287 del 17 de Febrero de 2016 allegado por Global Market Alliance para el producto Pirferidona 200 mg tabletas.

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento, al no dar respuesta a la información solicitada:

- 1_Criterios mediante los cuales se han descartado otras causas conocidas de la enfermedad intersticial difusa, (o exposiciones ambientales domésticas u ocupacionales, enfermedades del tejido conjuntivo y toxicidad a fármacos)
- 2_Resultado de la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) y/o de la Biopsia pulmonar si procede
- 3_Describir los tratamientos que ha recibido, precisando dosis, duración y resultados
- 4_Resultados de las pruebas de función pulmonar ordenadas en febrero de 2016
- 5_Clasificación de la severidad del cuadro clínico, estado funcional del paciente por lo tanto no se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular

3.9.94. El 25 de Febrero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, respuesta a requerimiento mediante Correo Electrónico el 24 Febrero de 2016, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015169411 del 16 de Diciembre de 2016 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Sofosbuvir 400 mg.

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ya que precisan con aclaración de febrero de 2016 que los medicamentos que prescriben son Simeprevir + Sofosbuvir, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.95. El 25 de Febrero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, alcance mediante radicación por correspondencia 16017178 el 23 Febrero de 2016, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016001658 del 16 de Diciembre de 2016 allegado por Strenuus Pharmaceutical Marketing S.A.S. Para el producto Sofosbuvir 400 mg.

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ya que precisan con aclaración de febrero de 2016 que los medicamentos que prescriben son Ribavirina + Daclatasvir + Sofosbuvir, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de:

**www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares
- Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos**

3.9.96. El 25 de Febrero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016022338 del 23 de Febrero de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.A.S. Para el producto Daunorrubicina Liposomal solución inyectable 50 mg.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ampliar la información sobre la evidencia científica disponible sobre el beneficio en eficacia y seguridad del uso de la forma liposomal del medicamento Daunorrubicina en manejo de pacientes con Leucemia Mieloide Aguda con compromiso de la función cardíaca. La prescripción debe ajustarse a lo estipulado en el Decreto 2200/2005.

3.9.97. El 25 de Febrero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016021885 del 23 de Febrero de 2016 allegado por H.B Human Bioscience S.A.S. Para el producto Asparaginasa Pegilada 3750 UI.

CONCEPTO: Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, ya que presentó reacción alérgica a la L Asparaginasa, evento reportado mediante FOREAM, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se recomienda monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recuerda que de acuerdo a la Circular 600-1031-2016 desde 01/04/2016 se debe usar la plataforma de reporte en

línea. Se recomienda revisar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.98. El 25 de Febrero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016021326 del 22 de Febrero de 2016 allegado por Nutrisav S.A.S. Para el producto Vincristina liposomal solución inyectable 5 mg/31ml.

CONCEPTO: Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para el manejo de Leucemia linfoblástica aguda de precursores B Cromosoma PH negativo, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

3.9.99. El 25 de Febrero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016022415 del 23 de Febrero de 2016 allegado por Br Pharma International S.A.S Para el producto Lomitapide 10 mg capsula.

CONCEPTO: Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta (disminución de Colesterol total y LDL) con el uso del Lomitapide x 10 mg, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular. Para próxima solicitud de continuidad allegar resultados de la monitorización de la función hepática, vigilancia de los resultados con el uso de este medicamento, evidenciar el cumplimiento del programa de actividad física ordenado, adjuntar la valoración por cardiopediatría solicitada. Adicionalmente

realizar la detección oportuna de los eventos adversos que puedan ser asociados. De acuerdo a la Circular 600-1031-2016 desde 01/04/2016 sólo se reciben reportes por la plataforma de reporte en línea. Se recomienda revisar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.100. El 29 de Febrero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante Correo Electrónico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016001543 del 12 de Enero de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S Para el producto Ubiquinol liposomal 80 mg/10ml.

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ya que no adjuntan la literatura científica robusta que soporte la eficacia y seguridad del uso del Ubiquinol Liposomal en el manejo de pacientes con Encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios parecidos a un accidente cerebrovascular (MELAS) y no adjuntaron resultados de indicadores objetivos que muestren beneficios con el uso del producto solicitado, por lo tanto no se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular

3.10. DERECHOS DE PETICIÓN

3.10.1. RADICADO 15133402

Fecha : 17/12/2015

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora se dé respuesta al derecho de petición radicado bajo número 15095802 del 14 de septiembre de 2015, en el sentido de conceptuar acerca de:

1. Se indique la razones por las cuales en el caso del producto HERTRAZ TM con principio activo trastuzumab 150mg/Vial y 440mg/Vial, y fabricado por MYLAN PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED no se requirieron estudios preclínicos, ni tampoco estudios clínicos comparativos (por ejemplo estudios de inmunogenicidad) con el innovador (Herceptin® de productos Roche S.A.), ya que es la única manera de demostrar la similitud, la seguridad y eficacia clínica del producto. Adicionalmente, se definan cuáles son los estudios y metodologías para evaluación de inmunogenicidad de medicamentos biológicos considerados como válidos para demostrar la seguridad del producto HERTRAZ TM con principio activo trastuzumab 150mg/Vial y 440 mg/Vial, y fabricado por MYLAN PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED.
2. Se especifique cuáles serían los estudios que permitirían asegurar la identidad del producto HERTRAZ TM con principio activo trastuzumab 150mg/Vial y 440 mg/Vial fabricado por MYLAN PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED con el que se comercializaría en Colombia.
3. Se indique si le solicitara al producto HERTRAZ TM con principio activo trastuzumab 150mg/Vial y 440mg/Vial, fabricado por MYLAN PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED información sobre el perfil de seguridad a través de estudios clínicos comparativos con el innovador (Herceptin® de productos Roche S.A.), adicionalmente, al reporte de seguridad por comercialización. En caso de que la respuesta sea negativa, solicita se expliquen las razones que fundamentan esta decisión.
4. Se informe si la información provista por el solicitante para demostrar la seguridad del producto HERTRAZ TM con principio activo trastuzumab 150mg/Vial y fabricado por MYLAN PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED es la misma publicada por la EMA para el producto Herceptin®. En caso afirmativo solicita que se indique si para la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos es válida la aprobación de una evaluación farmacológica de un producto biológico sobre información de otro producto.

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

3.11. CONSULTAS Y OTROS

3.11.1. BLINCYTO

Radicado : 15130778
 Fecha : 11/12/2015
 Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la inclusión en el listado de medicamentos vitales autorización como vital no disponible del medicamento Blincyto (Blinatumomab)- Vial de un solo uso con 38.5 mcg de polo liofilizado, indicado para el tratamiento de adultos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B, cromosoma Philadelphia negativo, en recaída o refractaria.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no recomienda incluir el producto de la referencia en el Listado de Medicamentos Vitales no Disponibles por cuanto se encuentran alternativas en el mercado para la patología y se encuentra en fase experimental.

Adicionalmente mediante Acta No. 17 de 2016, numeral 3.1.1.4., la Sala ya se pronuncio y este principio activo no se encuentra incluido en las Normas Farmacológicas.

3.11.2. LIPOSOMAL

Radicado : 16006974
 Fecha : 26/01/2016
 Interesado : Aristizabal & Jimenez Abogados

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de ¿si para efectos de obtener el registro sanitario de un producto Liposomal este puede considerarse como genérico y por lo tanto sustentar su petición en la información existente del principio activo? o ¿Al tener un proceso de fabricación diferente cada producto Liposomal debe tener estudios

propios de seguridad, eficacia y dosis terapéutica a efectos de obtener el registro sanitario?

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe demostrar la eficacia del sistema de entrega en un estudio de bioequivalencia *In vivo* con un comparador de referencia.

3.11.3. EPIPEN

Radicado : 16002730 / 16003076
 Fecha : 12/01/2016 – 13/01/2016
 Interesado : Strenuus Pharmaceutical Marketing S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora se autorice la importación del producto Epipen, teniendo en cuenta que es una medida que puede salvar la vida de los pacientes con anafilaxia, de igual forma se solicita la inclusión en el listado de vitales no disponibles el producto Epinefrina 0.3mg auto inyectable.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora y teniendo en cuenta que la concentración solicitada para el principio activo no se encuentra incluida en Normas Farmacológicas, por lo tanto corresponde a un Medicamento Nuevo, esto de acuerdo con el Decreto 677 de 1995, Título 1, artículo 2°, un Medicamento Nuevo corresponde a: “Medicamento nuevo. Es aquel cuyo principio activo no ha sido incluido en el Manual de Normas Farmacológicas o aquel que, estando incluido en él corresponda a nuevas asociaciones o dosis fijas, o a nuevas indicaciones, o nuevas formas farmacéuticas, modificaciones que impliquen cambios en la farmacocinética, cambios en la vía de administración o en las condiciones de comercialización. (...)”

Y los mismos deben surtir el trámite de evaluación farmacológica y anexar la información pertinente.

3.11.4. SEROTRAMIN

Radicado : 16004763 / 16010558
 Fecha : 20/01/2016 / 04/02/2016

Interesado : Produmedix Internacional S.A.S.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora reclamo por ausencia de respuesta sobre los alcances que ya fueron solicitados en razón de la oscuridad de la Resolución No. 2015019524 el 20/05/2015 y la consecuente y errada resolución de 10/11/2015, identificada como 2015045032, notificada en fecha 20/01/2016, para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora responde lo siguiente:

1. Cuál es el tamaño de la muestra que se considera estadísticamente significativa y que se ciña a los parámetros reconocidos internacionalmente?

Rta: El método estadístico a seleccionar depende de los objetivos propuestos en una investigación y para ello es determinante tener en cuenta el universo que se va a estudiar y la potencia que se le quiera dar a los resultados para su aceptación en una forma incontrovertible, por lo tanto no es posible generalizar sobre el tamaño de muestra. Pero desde luego se conocen métodos aceptados internacionalmente para determinar el tamaño muestral de acuerdo con cada protocolo en particular. Igualmente existen criterios de acuerdo al método científico universalmente conocidos para definir los criterios de aceptación para la significancia de los datos.

2. Su criterio sobre la oportunidad de evaluar este medicamento fundado en la referencia con los países en los que la obesidad es un problema de Salud Pública. Siendo que en países como Alemania, Inglaterra, México y Argentina sus agencias regulatorias sanitarias cuentan e imponen con estándares similares a los del INVIMA.

La función de la Sala como ente asesor es, de acuerdo a su competencia y al juicioso análisis de la información sobre el estado del arte actual de los medicamentos, hacer las recomendaciones al INVIMA, a través de sus conceptos, sobre la conveniencia o no de aceptar un determinado medicamento basados en la relación riesgo/beneficio. Para lo cual es posible tener como referencia conceptos de aceptación o negación de otras agencias y entes especializados en el tema, sin que éstos tengan que ser vinculantes.

3. Que la no aparición de efectos adversos con el producto está relacionada con la adecuada prescripción, seguimiento y control por el médico y además control del ente regulatorio de los sitios de venta.

En principio todos los medicamentos deben ser manejados con criterios y estrategias que aseguren que el balance riesgo beneficio no sea desfavorable los cuales deben ser cuidadosamente aplicados; puesto que ningún medicamento se puede considerar exento de riesgo de eventos adversos.

4. Que el ser ventajosamente sustituido no significa en forma alguna, que el producto no fuese útil, o que no pueda volverse a incluir en el marco de la normativa farmacológica de la República de Colombia

La Sala ratifica su posición en relación a la eficacia marginal de los compuestos anfetaminoides y anfetaminas, y al riesgo de los efectos adversos cardiovasculares, de sistema nervioso central, entre otros conocidos, que no se pueden subestimar y que no permiten establecer una relación riesgo/beneficio favorable. Por lo cual no se encuentra procedente sacar las anfetaminas del listado de medicamentos ventajosamente sustituidos de las Normas Farmacológicas.

3.11.5. TONADRON

Radicado : 16004764
 Fecha : 20/01/2016
 Interesado : Produmedix Internacional S.A.S.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora reclamo por ausencia de respuesta sobre los alcances que ya fueron solicitados en razón de la oscuridad de la Resolución No. 2015019362, para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora responde lo siguiente:

1. Cuál es el tamaño de la muestra que se considera estadísticamente significativa y que se ciña a los parámetros reconocidos internacionalmente?

Rta: el método estadístico a seleccionar depende de los objetivos propuestos en una investigación y para ello es determinante tener en cuenta el universo que se va a estudiar y la potencia que se le quiera dar a los resultados para su aceptación en una forma incontrovertible, por lo tanto no es posible generalizar sobre el tamaño de muestra. Pero desde luego se conocen métodos aceptados internacionalmente para determinar el tamaño muestral de acuerdo con cada protocolo en particular. Igualmente existen criterios de acuerdo al método científico universalmente conocidos para definir los criterios de aceptación para la significancia de los datos.

2. Su criterio sobre la oportunidad de evaluar este medicamento fundado en la referencia con los países en los que la obesidad es un problema de Salud Pública. Siendo que en países como Alemania, Inglaterra, México y Argentina sus agencias regulatorias sanitarias cuentan e imponen con estándares similares a los del INVIMA.

La función de la Sala como ente asesor es, de acuerdo a su competencia y al juicioso análisis de la información sobre el estado del arte actual de los medicamentos, hacer las recomendaciones al INVIMA, a través de sus conceptos, sobre la conveniencia o no de aceptar un determinado medicamento basados en la relación riesgo/beneficio. Para lo cual es posible tener como referencia conceptos de aceptación o negación de otras agencias y entes especializados en el tema, sin que éstos tengan que ser vinculantes.

3. Que la no aparición de efectos adversos con el producto está relacionada con la adecuada prescripción, seguimiento y control por el médico y además control del ente regulatorio de los sitios de venta.

En principio todos los medicamentos deben ser manejados con criterios y estrategias que aseguren que el balance riesgo beneficio no sea desfavorable los cuales deben ser cuidadosamente aplicados; puesto que ningún medicamento se puede considerar exento de riesgo de eventos adversos.

4. Que el ser ventajosamente sustituido no significa en forma alguna, que el producto no fuese útil, o que no pueda volverse a incluir en el marco de la normativa farmacológica de la República de Colombia

La Sala ratifica su posición en relación a la eficacia marginal de los compuestos anfetaminoides y anfetaminas, y al riesgo de los efectos adversos cardiovasculares, de sistema nervioso central, entre otros conocidos, que no se pueden subestimar y que no permiten establecer una relación riesgo/beneficio

favorable. Por lo cual no se encuentra procedente sacar las anfetaminas del listado de medicamentos ventajosamente sustituidos de las Normas Farmacológicas.

3.11.6. TACROLIMUS

Radicado : 16008977
 Fecha : 01/02/2015
 Interesado : Janssen Cilag S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la inclusión de Tacrolimus en el listado de medicamentos de estrecho margen terapéutico, teniendo en cuenta el concepto emitido en el Acta No. 10 de 2015, numeral 3.11.5.

La presente solicitud se hace debido a que en el listado de principios activos de estrecho margen terapéutico, actualizado el 1 de diciembre de 2015, no fue incluido el principio activo Tacrolimus.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora incluye el principio activo tacrolimus en el Listado de Medicamentos de Estrecho Margen Terapéutico, lo anterior según concepto emitido mediante Acta No. 10 de 2015, numeral 3.11.5.

3.11.7. RADICADO 15094225

Fecha : 09/09/2015
 Interesado : Fabrifarma S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de los siguientes puntos:

- Para el trámite y obtención de un Registro Sanitario de medicamentos que contengan dentro de sus principios activos Bilis de Buey es necesario realizar evaluación farmacológica, teniendo en cuenta que es un activo que ya se encuentra aprobado en normas farmacológicas, cuenta con un amplio historial de uso ya que en el mercado se encuentran varios productos que lo contienen por ejemplo el StamyI Grageas.

- Dado el caso que sea necesaria esta evaluación farmacológica, que documentación debe allegar y cuál sería la tarifa a pagar.

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

3.12. ACLARACIONES Y CORRECCIONES

3.12.1. BLU- DOL®

Expediente : 20077448

Radicado : 2014061973/2015067950/2015034633

El Grupo de Apoyo a Salas Especializadas de la Comisión Revisora de la DMPB solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 17 de 2015, numeral 3.8.5., en el sentido de pronunciarse respecto a la aprobación de los Estudios Farmacocinéticos del producto BLU-DOL^(R), ya que no se pronunciaron al respecto.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la metodología utilizada no es la adecuada porque lo que no es posible establecer el comportamiento del producto, sin embargo se aclara que en este momento no es exigible para este tipo de productos la presentación de estudios farmacocinéticos.

3.12.2. ARNUITY ELLIPTA (FUROATO DE FLUTICASONA) 100 µg y 200 µg POLVO PARA INHALACIÓN

Expediente : 20097275

Radicado : 2015107064

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido mediante Acta No. 25 de 2015, numeral 3.1.6.1., en el sentido de recomendar aprobar el inserto número de

versión: GDS01/IP101 fecha de expedición: 21 marzo 2014 y la información para prescribir número de versión: GDS01/IP101 fecha de expedición: 21 marzo 2014.

3.12.3. XULTOPHY® SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN

Expediente : 20090556
Radicado : 2015032104/2015111121

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido mediante Acta No. 25 de 2015, numeral 3.8.1, en el sentido de indicar que la Norma Farmacológica para el producto de la referencia es 8.2.3.0.N10.

3.12.4. LUCTROPIN

Expediente : 60047
Radicado : 2015113008

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 25 de 2015, numeral 3.1.3.2., en el sentido de indicar que las contraindicaciones incluidas en el documento son correctas y en consecuencia no es necesario ajustarse al Acta No. 04 de 2015 numeral 3.14.8.

3.12.5. LIBERTRIM® SDP

Expediente : 20008488
Radicado : 2014020662/ 2014109377 / 2014121458

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 21 de 2015, numeral 3.1.9.1., en el sentido de indicar que debe ajustar la posología puesto que se incluye pesos menores a 15 kg que caen dentro del grupo etario no aprobado (menores de 4 años).

3.12.6. UNESIA

Expediente : 20041089
Radicado : 2015136563

El Grupo de Apoyo a Salas Especializadas de la Comisión Revisora de la DMPB solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta no. 27 de 2015 numeral 3.3.10, en el sentido de complementar dicho concepto teniendo en cuenta que no se pronunció sobre la modificación de indicaciones.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en Acta No. 27 de 2015, numeral: 3.3.10. En el sentido de indicar que se niega la modificación de indicaciones.

Indicaciones:

Micosis cutáneas causadas por dermatofitos, levaduras, mohos y otros hongos, como *Malassezia furfur* y *Corynebacterium minutissimum*: tiña del pie, tiña de la mano, tiña corporal, tiña inguinal, pitiriasis versicolor, candidiasis superficial y eritrasma.

En cuanto al inserto versión 002 del 30 de septiembre de 2015, y el texto de modo de uso ajustarlos a las indicaciones aprobadas.

3.12.7. OLMETEC HCT 20/12,5 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 19954949
Radicado : 2014172123 /2015004891/16014337

El interesado solicita aclaración del concepto emitido mediante Acta No. 21 de 2015, numeral 3.4.7., en el sentido que se aclare las Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones aprobadas en el Acta mencionada.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 21 de 2015, numeral 3.4.7., en el sentido de recomendar aprobar la siguiente información y no como aparece en el Acta mencionada:

- Información para prescribir basada en CDS versión 8.0 de octubre 15 de 2014

- **Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias.**

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos, a cualquiera de los excipientes o pacientes hipersensibles a las sustancias derivadas de sulfonamida. Embarazo, lactancia y niños menores de 18 años. Anuria. No coadministrar aliskireno con Olmesartan medoxomil-hidroclorotiazida en pacientes con diabetes o insuficiencia renal moderada a severa (TFG \leq 60 mL/min).

Nuevas Advertencias y precauciones:

Pacientes con deficiencia de volumen o sal y pacientes con sistema renina-angiotensina activado. Alteración de la función renal. Insuficiencia hepática. Lupus eritematoso sistémico. No se recomienda el uso de litio combinado con diuréticos. Efectos metabólicos y endocrinos y desequilibrio electrolítico propios de las tiazidas. Riesgo de miopía aguda transitoria y glaucoma agudo de ángulo estrecho. No se recomienda terapia combinada con medicamentos que actúen sobre el SRA particularmente en nefropatía diabética, en caso de ser necesario hacer seguimiento de la función renal, electrolitos séricos y tensión arterial.

3.12.8. THYROGEN®

Expediente: 19971860

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 04 de 2006, numeral 2.1.1.6., en el sentido de indicar que la composición del producto de la referencia es Tirotropina alfa 1,1mg/1.2 mL= Tirotropina alfa 0.9 mg /mL.

Adicionalmente se ratifica que la Norma Farmacológica para el producto de la referencia es 1.2.0.0.N20.

3.12.9. FRAXIPARINE 0.3 mL

Expediente : 34737
 Radicado : 2015078625/16015303
 Fecha : 2016/02/18
 Interesado : Aspen Colombia S.A.S

El interesado solicita aclaración del concepto emitido mediante Acta No. 28 de 2015, numeral 3.11.2., ya que en el Acta No. 21 de 2015, numeral 3.11.3., se esta solicitando

establecer caracterización molecular y otras propiedades frente a un estándar como si el producto se estuviese catalogando dentro del grupo de biosimilares.

El producto fraxiparine con principio activo nadroparina cálcica, si bien es cierto es una heparina de bajo peso molecular, no es un producto biosimilar, este producto se registró como un producto innovador desarrollado en su momento por Sanofi aventi; actualmente el producto ha tenido cambios en su registro sanitario exclusivamente en los ítem legales, siendo el titular actual Aspen Labs S.A. de C.V. y la planta fabricante con un cambio en la razón social aprobado Aspen Notre Dame de Bondeville con domicilio en Francia.

Bajo las anteriores circunstancias, el interesado solicita se indique en su caso en particular los requisitos teniendo en cuenta que se trata de la tercera renovación del registro sanitario, es un producto innovador y no ha tenido cambios en el proceso de manufactura.

Como soporte el interesado adjunta carta aclaratoria emitida por el fabricante del producto confirmando la ausencia de cambios en el proceso de manufactura.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 28 de 2015, numeral 3.11.2., en el sentido de indicar que el concepto emitido mediante Acta No. 21 de 2015, numeral 3.11.3., no aplica para aquellas heparinas de bajo peso molecular que presenten sus propios estudios.

3.12.10. FENITOINA

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 23 de 2015 numeral 3.16.10, en el sentido de incluir la posología de la forma farmacéutica “capsulas de liberación prolongada” en la unificación, quedando así y no como se encuentra en el acta mencionada:

Dosificación:

Solución Inyectable:

La vía de administración de Fenitoína solución inyectable es intravenosa.

Status epilépticos y crisis tónico-clónicas:

Adultos: Debe administrarse una dosis de carga de aproximadamente 18 mg/kg/24h vía intravenosa a una velocidad no superior a 50 mg/min (durará unos 20 minutos en un paciente de 70 kg). La dosis de carga debe continuarse 24 horas después con una dosis de mantenimiento de 5-7 mg/kg/día vía intravenosa repartida en 3 o 4 administraciones.

Intramuscular:

IM no debe ser utilizado para el tratamiento del estado epiléptico debido al retraso en la absorción. La administración IM no debería normalmente ser utilizado, debido a los riesgos de necrosis, formación de abscesos, y absorción errática. Si se requiere la vía IM durante más de 1 semana, se deben considerar rutas alternas como la intubación gástrica. Cuando se regresa a la dosis oral después, se debe ajustar la dosis oral para compensar la lenta y continua absorción intramuscular, para evitar síntomas tóxicos.

Para evitar acumulación medicamentosa debido a la absorción de los depósitos musculares, se recomienda reducir la dosis oral iniciada a la mitad de la dosis original (un tercio de la dosis intramuscular). Se requiere la medición de los niveles séricos de Fenitoína

Neonatos y niños pequeños: Dosis de carga de 15-20 mg/kg suelen producir concentraciones plasmáticas terapéuticas (10-20 µg/ml). La velocidad de inyección debe ser inferior a 1-3 mg/kg/min, no superándose la dosis de 50 mg por minuto. Las dosis de mantenimiento serán de 5 mg/kg/24h.

Adultos: Administrar una dosis de carga, 15-18 mg/kg/24 h, repartida en 3 dosis (1/2 dosis inicialmente, 1/4 dosis a las 8 h y 1/4 dosis a las 16 h); continuar con dosis de mantenimiento de 5-7 mg/kg/24h, fraccionadas en 3 dosis (una cada 8h), es decir, a las 24, 32, 40 horas y sucesivas.

Neonatos y niños pequeños: Dosis de carga, 15 mg/kg/24 h y de mantenimiento de 5 mg/kg/24 h.

Arritmias:

Administrar de 50 a 100 mg cada 10 a 15 minutos hasta que revierta la arritmia o se alcance una dosis máxima de 1000 mg. La inyección debe practicarse con las máximas precauciones, aconsejándose la monitorización continua del ECG y de la presión sanguínea. La velocidad de inyección no debe superar los 25-50 mg/min.

En pacientes de edad avanzada, muy enfermos, debilitados o con disfunción hepática, a menudo se reduce la dosis total y la velocidad de administración se disminuye a 25 mg por minuto o incluso hasta 5-10 mg por minuto para disminuir la posibilidad de efectos adversos.

Forma de administración:

Debe administrarse lentamente. En adultos, la velocidad no debe ser superior a 50 mg/min; en neonatos, la velocidad no debe exceder de 1-3 mg/kg/min.

La solución inyectable puede administrarse vía I.V. También puede administrarse en infusión I.V., diluyendo exclusivamente en suero fisiológico a una concentración final entre 1-10 mg/ml. Se aconseja administrar antes y después de la infusión, solución salina estéril a través del mismo catéter o aguja para evitar la irritación venosa local debida a la alcalinidad de la solución.

Se aconseja la determinación de los niveles plasmáticos de Fenitoína para garantizar la eficacia y ajustar posteriormente las dosis de mantenimiento necesarias. Los niveles séricos terapéuticos se sitúan entre 10-20 µg/ml.

Durante la administración de la infusión se recomienda el control de las constantes vitales y del ECG.

Capsula dura: 100 mg:

Forma de administración: Exclusivamente vía oral

Adultos: Inicialmente 3 a 4mg/kg/día con ajustes posteriores si fuera necesario. Para la mayoría de adultos una dosis de mantenimiento satisfactoria será entre 200 y 500mg diarios en dosis individuales o divididas. Puede que de manera excepcional, esté indicada una dosis diaria fuera de este rango. Las dosis se ajustarán normalmente según los niveles séricos, siempre que exista un centro de análisis disponible.

Cápsulas de liberación prolongada de 100 mg

Dosis en Adultos:

Dosis dividida diariamente: Los pacientes que no han recibido tratamiento previo pueden iniciar con cápsulas de liberación prolongada de fenitoína sódica tres veces al día y después ajustar la dosis a los requisitos individuales. Para la mayoría de los adultos, la dosis de mantenimiento satisfactoria será una cápsula tres a cuatro veces al día. Un aumento a dos cápsulas tres veces al día puede realizarse, si se considera necesario.

Dosis una vez al día: En adultos, si se establece el control de las crisis epilépticas cuando se dividen con las dosis de tres veces al día de cápsulas de liberación prolongada de fenitoína sódica, podría considerarse una dosis una vez al día de 300 mg de cápsulas de liberación prolongada de fenitoína sódica. Los estudios que comparan la dosis dividida de 300 mg con una única dosis diaria de esta cantidad indicaron que la absorción, concentraciones máximas plasmáticas, semivida biológica, diferencia entre los valores máximo y mínimo y la recuperación en la orina fueron equivalentes. La dosis una vez al día puede ser conveniente para algunos pacientes o para el personal de enfermería de pacientes en instituciones y se diseñó para utilización únicamente con pacientes que requieren esta cantidad diaria del medicamento. El problema mayor en relación con la motivación de los pacientes que no se adhieren al tratamiento puede superarse cuando el paciente puede tomar el medicamento una vez al día. Sin embargo debe recomendarse a los pacientes no olvidar tomar una dosis de manera inadvertida.

Únicamente las cápsulas de liberación prolongada de fenitoína sódica se recomienda para una dosis una vez al día. Las diferencias inherentes en las características de dilución y las tasas de absorción resultantes de fenitoína debido a los diferentes procedimientos de fabricación y/o formas farmacéuticas no permiten dicha recomendación para otros productos de fenitoína. Cuando un cambio en la forma farmacéutica o marca se prescribe, deberán monitorearse cuidadosamente las concentraciones séricas de fenitoína.

Dosis inicial: Algunas autoridades han defendido la utilización de una dosis inicial oral de fenitoína en los adultos que requieren concentraciones de estado estable rápidas y en los casos en que la administración intravenosa no es deseable. Este régimen posológico debe reservarse para pacientes en clínicas u hospitales donde las concentraciones séricas de fenitoína puedan controlarse cuidadosamente. Los pacientes con antecedentes de enfermedad renal o hepática no deben recibir el régimen de carga oral.

Inicialmente, un gramo de cápsulas de liberación prolongada de fenitoína sódica se divide en tres dosis (400 mg, 300 mg, 300 mg) y administrado a intervalos de dos horas. La dosis de mantenimiento normal se establece dentro de las 24 horas después de la dosis inicial, con determinaciones frecuentes de la concentración sérica.

Pacientes de edad avanzada: (más de 65 años): Igual que en el caso de los adultos, la dosis de Fenitoína debe ajustarse según los requisitos individuales de los pacientes utilizando las mismas directrices. Dado que los pacientes de edad avanzada suelen tener múltiples tratamientos con otros medicamentos, debe tenerse en cuenta la posibilidad de aparición de interacciones medicamentosas.

La dosis debe individualizarse para proporcionar un beneficio máximo. En algunos casos, podrían ser necesarias determinaciones de las concentraciones séricas para ajustes óptimos de la dosis. La concentración sérica clínicamente eficaz usualmente es 10-20 µg/ml. Con la dosis recomendada, podría requerirse un periodo de siete a diez días para alcanzar las concentraciones sanguíneas de estado estable con Fenitoína y cambios en la dosis (aumento o disminución) no deben realizarse a intervalos menores de siete a diez días. Deberán monitorearse las concentraciones séricas cuando se haga el cambio de la forma farmacéutica de liberación inmediata a liberación prolongada de Fenitoína sódica, y desde sales de sodio a formas ácido libre.

Sí se utiliza la sal de sodio de Fenitoína existe un aumento aproximadamente de un 8% en el contenido del medicamento con la forma de ácido libre sobre la de sal

sódica, podrían requerirse ajustes de la dosis y control de la concentración sérica cuando se cambia desde un producto formulado con ácido libre a un producto formulado con sal sódica y viceversa.

Pacientes con enfermedad hepática o renal

Debido al aumento de la fracción de la Fenitoína no unida a proteínas en pacientes con enfermedad hepática o renal o en aquellos pacientes con hipoalbuminemia, la interpretación de las concentraciones plasmáticas de Fenitoína total, deben realizarse con precaución. La concentración de Fenitoína no unida a proteínas puede ser más útil en estas poblaciones de pacientes.

Pacientes Adultos Mayores: La depuración de Fenitoína se disminuye levemente en los pacientes adultos mayores y podrían requerirse dosis menores o menos frecuentes.

Suspensión

Adultos: Los pacientes que no han recibido tratamiento previo pueden comenzar con una cucharadita (5 ml) de Fenitoína tres veces al día, la dosis se ajustará para adaptarse a las necesidades individuales. Se puede aumentar a cinco cucharaditas al día puede ser hecho, si es necesario.

Pediátrica: Inicialmente, 5 mg / kg / día en dos o tres dosis iguales, con la consiguiente dosis individualizada a un máximo de 300 mg al día. Una dosis de mantenimiento diaria recomendada es generalmente de 4 a 8 mg / kg. Niños más de 6 años y adolescentes pueden requerir la dosis para adultos mínimo (300 mg / día).

Recién nacidos: La absorción de Fenitoína tras la administración oral en recién nacidos es impredecible, el metabolismo de la fenitoína puede estar disminuido. Por lo tanto es especialmente importante monitorizar los niveles séricos en los recién nacidos.

Enfermedad Renal o Hepática: Debido a un aumento de la fracción no unida de la fenitoína en pacientes con enfermedad renal o hepática, o en aquellos con hipoalbuminemia, la interpretación de las concentraciones totales plasmáticas de fenitoína debe hacerse con precaución. Son más útiles las concentraciones de fenitoína no unida en estos pacientes.

3.12.11. BARIGRAF 333,2 g POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL

Expediente: 20096940

Radicado: 2015104908

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 25 de 2015, numeral 3.1.6.5., en el sentido de indicar que la composición del producto es la

siguiente y no como aparece en el acta mencionada:

Composición: Cada 100g de polvo contienen 98g de Sulfato de Bario.

3.12.12. PROGESTERONA

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 28 de 2015, numeral 3.16.5., en el sentido de indicar que la unificación aplica para todos los productos con el principio activo progesterona 100 mg cápsulas blandas.

3.12.13. TRETINOINA

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 28 de 2015, numeral 3.16.4., en el sentido de indicar que la unificación aplica para todos los productos con principio activo Tretinoína en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

0.025 g en 100 g de producto (0.025%) - Gel y Crema
 0.05 g en 100 g de producto (0.05%) - Crema y Loción
 0.1 g en 100 g de producto (0.1%) - Crema

3.12.14. RADICADO 2015123349/15130847/16030251

Expediente : 20099002
 Fecha : 2016/03/30

Protocolo : ACE-CL-007 “Un Estudio de Fase 3, Aleatorizado, Multicéntrico, Abierto, con Tres Grupos, de Obinutuzumab en Combinación con Clorambucilo, ACP 196 en Combinación con Obinutuzumab y ACP – 196 en Monoterapia, en Sujetos con Leucemia Linfocítica Crónica sin Tratamiento Previo”

Patrocinador: Acerta Pharma, BV.

Organización de Investigación por Contrato (CRO): PPD Colombia S.A.S

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 24 de 2015, numeral 3.15.9., en el sentido de indicar que el nombre correcto de la

organización de investigación por contrato es el siguiente y no como se encuentra en el Acta mencionada:

Organización de Investigación por Contrato (CRO): PPD Colombia S.A.S.

**3.12.15. NOVOSEVEN® RT 1 mg
NOVOSEVEN® RT 2 mg
NOVOSEVEN® RT 5 mg**

Expediente : 20021985

Radicado : 2015117191 / 2015119377 / 2016028497

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 04 de 2016, numeral 3.12.16., en el sentido de corregir la dosificación, quedando así y no como se expresa en el acta mencionada:

Dosificación y Grupo Etario:

Se debe iniciar el tratamiento bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de hemofilia y/o trastornos hemorrágicos.

Posología:

Hemofilia A o B con inhibidores o que se espera que tengan una elevada respuesta anamnésica.

Dosis: NovoSeven® RT debe administrarse tan pronto como sea posible después del inicio de un episodio hemorrágico. Se recomienda una dosis inicial de 90 µg por kg de peso corporal administrada como inyección en bolo intravenoso.

Después de la dosis inicial de NovoSeven®, pueden repetirse inyecciones adicionales. La duración del tratamiento y el intervalo entre las inyecciones variará dependiendo de la severidad de la hemorragia, los procedimientos invasivos o la cirugía que se realice.

Dosis en niños:

La experiencia clínica actual no justifica una diferenciación general en la dosificación entre niños y adultos, aunque los niños tienen una eliminación más rápida que los adultos. Por lo tanto, puede ser necesario utilizar dosis mayores de rFVIIa en pacientes pediátricos para alcanzar concentraciones en plasma similares a la de los pacientes adultos.

Intervalo de la dosis:

Inicialmente de 2-3 horas hasta lograr la hemostasia.

Si se requiere continuar con la terapia, el intervalo de dosis puede ser aumentado gradualmente una vez que se ha alcanzado una hemostasia efectiva a cada 4, 6, 8 ó 12 horas, tanto tiempo como se considere indicado el tratamiento.

Episodios hemorrágicos de leves a moderados (incluyendo terapia en casa):

La intervención temprana ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de hemorragias leves a moderadas. Se pueden recomendar dos regímenes de dosificación.

1) Dos a tres inyecciones de 90 µg por kg de peso corporal administradas a intervalos de tres horas. Si se requiere tratamiento adicional se puede administrar una dosis adicional de 90 µg por kg de peso corporal.

2) Una sola inyección de 270 µg por kg de peso corporal.

La duración de la terapia en casa no debe exceder de 24 horas.

No existe experiencia clínica con la administración de una dosis única de 270 µg por kg de peso corporal en pacientes geriátricos.

Episodios hemorrágicos graves:

Se recomienda una dosis inicial de 90 µg por kg de peso corporal, que puede ser administrada camino al hospital en donde el paciente es tratado usualmente. La siguiente dosis varía dependiendo del tipo y gravedad de la hemorragia. La frecuencia de la dosis será inicialmente cada dos horas hasta que se observe una mejoría clínica. Si está indicado continuar con la terapia, el intervalo entre las dosis puede ser aumentado a tres horas durante 1-2 días. De ahí en adelante, el intervalo entre las dosis puede ser aumentado sucesivamente a cada 4, 6, 8 o 12 horas, durante tanto tiempo como se considere indicado el tratamiento. Un episodio hemorrágico grave puede ser tratado durante 2-3 semanas pero puede extenderse más allá si está clínicamente justificado.

Procedimiento invasivo/cirugía:

Se debe administrar una dosis inicial de 90 µg por kg de peso corporal inmediatamente antes de la intervención. La dosis debe ser repetida después de dos horas y luego a intervalos de 2-3 horas, durante las primeras 24-48 horas dependiendo de la intervención realizada y del estado clínico del paciente. En cirugía mayor, la dosis debe continuarse a intervalos de 2-4 horas durante 6-7 días. El intervalo entre las dosis puede entonces aumentarse a 6-8 horas durante otras dos semanas de tratamiento. Los pacientes sometidos a cirugía mayor pueden ser tratados hasta durante 2-3 semanas, hasta que se haya producido la cicatrización.

Profilaxis: Los pacientes con hemofilia A o B con inhibidores y con frecuentes episodios hemorrágicos, definidos como 4 o más episodios por mes, pueden ser tratados con NovoSeven® RT administrando una vez al día en dosis de 90 µg/Kg de peso corporal por hasta 3 meses para disminuir la frecuencia de sangrado.

Hemofilia adquirida:

Dosis e intervalo de la dosis (incluyendo terapia en casa):

NovoSeven® RT debe ser administrado tan pronto como sea posible después de haberse iniciado el episodio hemorrágico. La dosis inicial recomendada, administrada por inyección intravenosa en bolo, es de 90 µg por kg de peso corporal. Después de la dosis inicial de NovoSeven® RT se puede administrar inyecciones adicionales, en caso de ser necesarias. La duración del tratamiento y el intervalo entre las inyecciones variará dependiendo de la gravedad de la hemorragia, los procedimientos invasivos o la cirugía que se realiza.

El intervalo de dosificación inicial debe ser de 2-3 horas. Una vez que se ha conseguido la hemostasia, el intervalo entre las dosis puede ser aumentado gradualmente a cada 4, 6, 8 ó 12 horas, durante tanto tiempo como se considere indicado el tratamiento.

Deficiencia de Factor VII:

Dosis, rango de dosificación e intervalo de la dosis:

El rango de dosificación recomendada para el tratamiento de episodios hemorrágicos y para la prevención de hemorragias en pacientes sometidos a cirugía o a procedimientos invasivos es de 15-30 µg por kg de peso corporal, cada 4-6 horas hasta conseguir la hemostasia. Se debe adaptar la dosis y la frecuencia de las inyecciones a cada individuo.

Trombastenia de Glanzmann:

Dosis, rango de dosis e intervalo de la dosis:

La dosis recomendada para el tratamiento de episodios hemorrágicos y para la prevención de hemorragias en pacientes sometidos a cirugía o a procedimientos invasivos es de 90 µg (rango 80-120 µg) por kg de peso corporal a intervalos de dos horas (1.5-2.5 horas). Se debe administrar al menos tres dosis para garantizar una hemostasia efectiva. La vía de administración recomendada es en bolo intravenoso ya que se puede presentar baja eficacia asociada con la infusión continua.

Para aquellos pacientes no refractarios a las plaquetas, las plaquetas son el tratamiento de primera línea para la trombastenia de Glanzmann.

3.12.16. 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.

3.12.17. IRBESARTÁN TABLETAS

Radicado : 16015594
Fecha : 18/02/2016

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 19 de 2015, numeral 3.16.3., en el sentido de indicar que las precauciones y advertencias para el producto en referencia quedaran así y no como se encuentra en el acta mencionada:

Precauciones y advertencias:

No se recomienda el uso de la terapia combinada de IECA con ARA II, en particular en pacientes con nefropatía diabética.

Depleción de volumen intravascular: en pacientes con depleción de sodio y/o volumen por tratamientos prolongados con diuréticos, dietas, diarrea o vomito puede producirse hipotensión sintomática, especialmente tras la administración de la primera dosis. Estas situaciones deben corregirse antes de la administración de Irbesartan.

Hipertensión renovascular: en pacientes con estenosis de la arteria renal bilateral o estenosis de la arteria renal en riñón único funcionando con medicamentos que

afecten el sistema renina-angiotensina-aldosterona existe mayor riesgo de hipotensión grave o insuficiencia renal.

Insuficiencia renal leve y trasplante renal: se recomienda control periódico de potasio, creatinina. No hay experiencia en la administración en pacientes trasplantados.

Paciente con diabetes mellitus II y nefropatía avanzada se presentaron eventos renales y cardiovasculares en mujeres y sujetos de raza diferente a caucásica.

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.

Hiperkalemia: existe riesgo de aumento sérico del potasio, por lo que se debe contar con seguimiento estricto del potasio.

Litio: no se recomienda.

Estenosis de la válvula aortica y mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva: administrar vasodilatadores con precaución.

Hiperaldosteronismo primario: Por lo general los pacientes con hiperaldosteronismo primario no responden a los medicamentos antihipertensivos inhibidores del sistema rena-angiotensina. No se recomienda.

Perdida del tono vascular: pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave, enfermedad renal incluyendo estenosis de la arteria renal. El uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o antagonistas de receptores de angiotensina II, se ha asociado con hipotensión aguda, uremia, oliguria, o en raras ocasiones a insuficiencia renal aguda.

Como sucede con todos los antihipertensivos, el descenso excesivo de la presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica puede provocar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular. Se ha observado que los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y antagonistas de la angiotensina son menos efectivas en la reducción de la presión arterial en individuos afro descendientes.

Este medicamento contiene lactosa.

No se recomienda el uso de los ARA II durante el primer trimestre del embarazo. Está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre. Al diagnosticarse un embarazo debe interrumpirse el tratamiento inmediatamente el tratamiento con los ARAII.

Dado el riesgo de feto toxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia) por lo que en caso de exposición se debe realizar pruebas de ultrasonido de la función renal y del cráneo. Los lactantes previamente expuestos deben ser monitorizados previniendo la hipotensión.

Lactancia: no se ha demostrado seguridad durante la lactancia por lo que no se recomienda. Fertilidad: no se evidencia efecto en la fertilidad en ratas ni su descendencia, incluso a niveles tóxicos. Al conducir o utilizar maquinaria, debe tenerse en cuenta que se puede presentar mareo o fatiga.

3.12.18. SALBUTAMOL SOLUCIÓN RESPIRATORIA

Expediente : 20093867
Radicado : 2015071012/2015151943

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2016, numeral 3.1.5.7., en el sentido de indicar que las indicaciones y forma farmacéutica es como se encuentra a continuación y no como están en el Acta mencionada:

Forma farmacéutica: Solución para inhalación

Indicaciones: El Salbutamol solución respiratoria está indicado en adultos, adolescentes y niños entre los 4 y los 11 años. El Salbutamol Solución Respiratoria está indicado para el uso en el manejo rutinario de broncoespasmos crónicos que no responden a la terapia convencional y en el tratamiento de asma aguda severa

3.12.19. PEDIAVIT JALEA

Expediente : 19942637
 Radicado : 15115069
 Fecha : 28/10/2015
 Interesado : Procaps S.A.

Composición: Cada 100 mL contiene ácido ascórbico 1000 mg, gluconato ferroso dihidrato (equiv. a 16 mg/5mL de hierro) 2764 mg, nicotinamida 200 mg, piridoxina clorhidrato (vitamina B6) (equiv. a 1,3mg/5mL de piridoxina) 32 mg, riboflavina 5 fosfato sódica (equiv. a 2mg/5mL de riboflavina) 54,8 mg, tiamina clorhidrato (equiv.a 2,0mg/5mL de tiamina) 50,8 mg, vitamina A palmitato (equivalente a 3400UI/5ml de vitamina A) 40 mg, cianocobalamina(vitamina B12) (1:1000) (equivalente. a 5 µg/5 mL de cianocobalamina) 100 mg, vitamina E sintética/ DL-alfatocoferil acetato (equiv. a 8,33UI/5mL de vitamina E 166,6 mg, vitamina D3 1000000UI/g (equiv.a 500UI/5mL de vit. D) 10 mg

Forma farmacéutica: Jalea

Indicaciones: Suplemento vitamínico con hierro

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, respuesta al concepto emitido en el Acta No. 08 de 2015, numeral 3.12.24, con el fin de justificar el uso del producto Pedivait Jalea como suplemento vitamínico para niños menores de dos años.

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

3.12.21. INMUNOGLOBULINA HUMANA

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 24 de 2014, numeral 3.4.11., en el sentido de indicar que la sala recomienda llamar a revisión de oficio a todos los productos con principio activo Inmunoglobulinas humanas. Según el Acta No. 04 de 2016, numeral 3.12.45., aplica a varias formas farmacéuticas para las inmunoglobulinas derivadas de plasma humano en diferentes porcentajes de pureza con única vía de administración IV, definidas en la norma como inmunoglobulinas generales o inespecíficas, para las diferentes

concentraciones de estas, sólo de administración intravenosa (no incluye las inmunoglobulinas específicas, ni obtenidas de animales). Para que se ajusten a las siguientes 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.

Precauciones y advertencias:

En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una disminución de la presión sanguínea, incluso en pacientes que anteriormente hayan tolerado el tratamiento con inmunoglobulina normal humana. Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IGIV pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Debido a 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.

estrogenos

Se han reportado casos de reacciones renales adversas severas en pacientes en tratamiento con IGIV, especialmente con productos que contienen sacarosa

Estas reacciones incluyen las siguientes:

Necrosis tubular aguda

Nefropatía tubular proximal

Nefrosis osmótica

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

Insuficiencia renal pre-existente

Diabetes mellitus,

Hipovolemia,

Medicamentos nefrotóxicos concomitantes

Pacientes mayores de 65 años,

Sepsia

Paraproteinemia.

Se han presentado informes de casos de edema pulmonar no cardiogénico (lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión) en pacientes a los que se ha administrado IGIV.

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

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

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

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

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

Se debe realizar una prueba de sensibilidad (con 0.5 ml/kg de peso corporal/h) y observar al paciente durante y después de la administración de la prueba. El paciente debe encontrarse adecuadamente hidratado previo al tratamiento. Antes

y durante debe monitorizarse el gasto urinario, creatinina sérica, signos y síntomas de trombosis.

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

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

Embarazo y lactancia:

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

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

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

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

Interferencia con exámenes de laboratorio:

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

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

el agotamiento del volumen, un mayor aumento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela.

Efectos en la capacidad de conducir un vehículo y manejar máquinas

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

Adicionalmente se informa que todas las solicitudes de modificaciones incluyendo nuevas indicaciones para medicamentos biológicos y biotecnológicos deben tener un concepto previo de la Sala por producto, con el fin de evaluar la información de soporte a la modificación. Lo anterior según concepto emitido en Acta No. 08 de 2011, numeral 3.11.19.

3.16. UNIFICACIONES

3.16.1 EZETIMIBA-SIMVASTATINA 10/10-10/20-10/40-10/80

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con principio activo ezetimiba-simvastatina 10/10-10/20-10/40 mg -10-80 mg tabletas y cápsulas:

Indicaciones: Tratamiento alternativo de Hipercolesterolemia primaria, hiperlipidemia mixta, hipercolesterolemia familiar homocigótica, en aquellos casos de pacientes no controlados apropiadamente con una estatina o ezetimiba administradas solas. Pacientes controlados con simvastatina y ezetimiba a la concentración disponible en este producto.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquier componente de esta preparación. Embarazo y lactancia. Enfermedad hepática activa o elevación inexplicable de las transaminasas séricas. No utilizar el producto simultáneamente con inhibidores potentes del CYP3A4 como itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH como boceprevir, telapreviro nefazodona,

medicamentos que contengan cobicistat. No debe administrarse con gemfibrozilo, ciclosporina o danazol. No iniciar en nuevos pacientes con simvastatina 80 mg, incluyendo aquellos que toman dosis más bajas de éste medicamento. Niños menores de 10 años.

Precauciones y advertencias:

Información adicional para los profesionales de la salud:

No inicie a nuevos pacientes con simvastatina 80 mg

Administre simvastatina 40 mg

Siga las recomendaciones de las etiquetas de los medicamentos que contienen simvastatina.

Cambie el tratamiento de los pacientes que necesitan ser iniciados con un medicamento que interactúa con simvastatina a una estatina alternativa con menor potencial de la interacción fármaco-fármaco.

La dosis máxima de simvastatina sola o combinada es de 40 mg., en cualquier circunstancia. Sin embargo, los pacientes que estén recibiendo en la actualidad 80 mg de simvastatina pueden continuar el tratamiento siempre y cuando estén controlados y no hayan manifestado efectos adversos relacionados con la miopatía, solo si se ha de administrar esta dosis por 12 o más meses sin evidencia de toxicidad muscular.

Los pacientes con terapia de ácido fusídico, warfarina o simvastatina deben ser monitorizados cercanamente.

No deje de tomar sus medicamentos a menos que su profesional de la salud revise su historial médico, la dosis prescrita en la actualidad de la simvastatina, y una lista de sus medicamentos actuales para determinar si los medicamentos que están tomando son los adecuados.

Contacte inmediatamente con su profesional de la salud si experimentan dolor muscular, sensibilidad o debilidad, orina de color oscuro o rojo, o cansancio sin explicación.

Hable con su profesional de la salud sobre cualquier pregunta o preocupación que tenga sobre los medicamentos que contienen simvastatina.

Simvastatina así como los otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, pueden provocar miopatía que se manifiesta como dolor, sensibilidad o debilidad muscular con cifras de creatina cinasa (CK) por encima de 10 veces el límite superior de la normalidad (LSN). La miopatía a veces se manifiesta como

rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobulinuria y en muy raras ocasiones se han producido muertes.

El riesgo de miopatía aumenta con niveles en plasma de actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa elevados y aumenta con la toma de 10/80 mg, comparado con otros tratamientos basados en estatinas con eficacia similar para disminuir el C-LDL. En pacientes que toman 10/80 mg para los que se requiere un medicamento con el que interacciona, debe utilizarse una dosis menor o un tratamiento alternativo basado en estatinas con menor potencial de interacciones farmacológicas.

La disminución de la actividad de las proteínas transportadoras hepáticas OATP puede aumentar la exposición sistémica de simvastatina ácida y aumentar el riesgo de miopatía y rabdomiólisis, por la interacción con medicamentos (p. ej. ciclosporina) o en pacientes que son portadores del genotipo c.521T>C del gen SLCO1B1. Los pacientes portadores del alelo c.521T> C del gen SLCO1B1, que codifica una proteína OATP1B1 menos activa, tienen una mayor exposición sistémica de simvastatina ácida y un incremento del riesgo de miopatía.

Determinación de la creatina cinasa (CK) La creatina cinasa (CK) no debe medirse después de haber realizado ejercicio extenuante o si hay cualquier otra causa que pueda producir un incremento de CK, ya que esto hace difícil su interpretación. Si los niveles basales de CK están significativamente elevados (> 5 x LSN), éstos deberían volver a determinarse en un plazo de 5 a 7 días para confirmar los resultados. Antes del tratamiento Se debe advertir a todos los pacientes del riesgo de miopatía y que deben informar rápidamente de cualquier dolor, sensibilidad a la presión o debilidad muscular inexplicables que presenten. Se debe tener precaución en pacientes con factores que predisponen a padecer rabdomiólisis.

Se debe determinar el nivel de CK antes de empezar el tratamiento en las siguientes situaciones:

Ancianos (edad > 65 años)

Género femenino

Insuficiencia renal

Hipotiroidismo sin controlar

Antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios

Antecedentes previos de toxicidad muscular con una estatina o un fibrato

Alcoholismo.

En tales situaciones, se debe considerar el balance beneficio/riesgo del tratamiento y se recomienda monitorización clínica. Debe iniciarse con

precaución el tratamiento con cualquier producto que contenga una estatina en pacientes que hayan padecido previamente trastornos musculares con un fibrato o una estatina. Si los niveles basales de CK están significativamente elevados ($> 5 \times \text{LSN}$), no se debe iniciar el tratamiento. Mientras dure el tratamiento si aparece dolor muscular, debilidad o calambres musculares mientras un paciente está recibiendo tratamiento, se deben determinar las concentraciones de CK. Si en ausencia de ejercicio extenuante se encuentra que estos niveles están significativamente elevados ($> 5 \times \text{LSN}$), se deberá interrumpir el tratamiento. Si los síntomas musculares son graves y producen malestar diario, aunque las concentraciones de CK sean $< 5 \times \text{LSN}$, se debe considerar interrumpir el tratamiento. Si se sospecha una miopatía por cualquier razón, el tratamiento debe interrumpirse.

Se han notificado, en muy raras ocasiones, casos de miopatía necrosante inmuno mediada (MNIM) durante o después del tratamiento con algunas estatinas. Clínicamente, la MNIM se caracteriza por debilidad muscular proximal persistente y elevación de la creatina cinasa sérica, que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con la estatina. Si los síntomas se resuelven y los niveles de CK se normalizan, se puede reiniciar el tratamiento o administrar otro producto que contenga estatinas a la dosis más baja y monitorizar estrechamente al paciente. Se ha observado un elevado índice de miopatía en pacientes en los que la dosis se incrementó hasta 80 mg de simvastatina. Se recomiendan determinaciones periódicas de los niveles de CK ya que pueden ser útiles en la identificación de casos subclínicos de miopatía. No obstante, no hay ninguna garantía de que dicha monitorización pueda prevenir la miopatía. El tratamiento deberá interrumpirse temporalmente unos días antes de someter al paciente a cirugía mayor programada y cuando se produzca cualquier proceso médico o quirúrgico importante.

Debido a la simvastatina, el riesgo de miopatía y rabdomiólisis también aumenta con el uso concomitante de ciertas dosis con otros fibratos, dosis hipolipemiantes ($>1 \text{ g/día}$) de niacina o con el uso concomitante de amiodarona, amlodipino, verapamilo o diltiazem. El riesgo de miopatía puede aumentar con la administración concomitante de ácido fusídico. En caso de evaluar riesgo beneficio la dosis no debe superar 10/20 mg al día. Se requiere estricta vigilancia médica.

Debe evitarse el consumo concomitante de zumo de pomelo concomitante.

Se recomienda realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento y posteriormente cuando esté indicado desde el punto de vista clínico. Debe

suspenderse la administración del medicamento si los niveles de transaminasas se incrementan progresivamente. Tenga en cuenta que la ALT puede proceder del músculo, por tanto, el aumento de la ALT con CK puede indicar miopatía.

Si se produce daño hepático grave con síntomas clínicos y/o hiperbilirrubinemia o ictericia durante el tratamiento, se debe interrumpir el tratamiento inmediatamente. Si no se encuentra una etiología alternativa, no reiniciar el tratamiento.

Debe utilizarse con precaución en los pacientes que consumen cantidades importantes de alcohol. Algunas evidencias sugieren que las estatinas aumentan la glucosa en sangre y en algunos pacientes en riesgo de desarrollo de diabetes, pueden producir niveles de hiperglucemia que requieran cuidados diabéticos. Este riesgo, sin embargo, es compensado por la reducción del riesgo cardiovascular con estatinas, por tanto no debe ser una razón para interrumpir el tratamiento con estatinas.

Población pediátrica: Se ha evaluado la eficacia y la seguridad de ezetimiba coadministrada con simvastatina en pacientes de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota en un ensayo clínico controlado en varones adolescentes (en estadio II de Tanner o superior) y adolescentes del sexo femenino al menos un año después de la menarquia. En este ensayo clínico controlado limitado, por lo general no hubo efecto detectable sobre el crecimiento o la maduración sexual en adolescentes de ambos sexos, ni ningún efecto sobre la duración del ciclo menstrual en adolescentes de sexo femenino.

Sin embargo, no se han estudiado los efectos de ezetimiba sobre el crecimiento y la maduración sexual durante un periodo de tratamiento superior a 33 semanas, con dosis de simvastatina superiores a 40 mg al día en pacientes pediátricos de 10 a 17 años de edad. No se ha estudiado ezetimiba en pacientes menores de 10 años de edad o en niñas antes de la menarquia. No se ha estudiado la eficacia a largo plazo del tratamiento con ezetimiba en pacientes menores de 17 años para reducir la morbi-mortalidad en la edad adulta.

Fibratos: No se ha establecido la seguridad y eficacia de ezetimiba administrada con fibratos.

Anticoagulantes: si se añade a warfarina, a otro anticoagulante cumarínico o a fluindiona, el cociente internacional normalizado (INR) debe ser vigilado apropiadamente.

Enfermedad pulmonar intersticial: Con algunas estatinas, incluyendo simvastatina, se han comunicado casos de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente en tratamiento de larga duración. Las características que aparecen pueden incluir disnea, tos no productiva y deterioro de la salud en general (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial debe interrumpirse el tratamiento.

Excipientes: Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o problemas de absorción de glucosa-o galactosa no deben tomar este medicamento.

Posología:

Hipercolesterolemia: Dosis de 10/10 mg/día a 10/40 mg/día tomados por la noche, con o sin el consumo de alimentos. Al iniciar el tratamiento o si se requiere un ajuste de dosis, deberá tenerse en cuenta los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) del paciente, el riesgo de cardiopatía coronaria y la respuesta al tratamiento reductor de colesterol que esté recibiendo en ese momento, a intervalos de no menos de 4 semanas. Los pacientes formulados con 10/80 mg día, pueden continuar siempre y cuando sean estrictamente vigilados y hayan mostrado eventos adversos relacionados con la miopatía.

Hipercolesterolemia familiar homocigota: La dosis de inicio recomendada es de 10/40 mg/día por la noche. Puede utilizarse como tratamiento complementario a otros tratamientos hipolipemiantes (p. ej., aféresis de LDL) en estos pacientes o si estos tratamientos no están disponibles. En pacientes que toman lomitapida concomitantemente, la dosis no debe exceder de 10/40 mg/día.

Coadministración con otros medicamentos: La administración debe producirse ≥ 2 horas antes ó ≥ 4 horas después de la administración de un secuestrante de ácidos biliares. En los pacientes que toman amiodarona, amlodipino, verapamilo o diltiazem concomitantemente, la dosis no debe exceder de 10/20 mg/día. En pacientes que toman dosis hipolipemiantes (1 g/día) de niacina concomitantemente, la dosis no debe exceder de 10/20 mg/día.

Edad avanzada: No requiere ajuste de dosis pacientes ancianos.

Población pediátrica: El inicio del tratamiento debe realizarse bajo supervisión de un especialista. La experiencia clínica en pacientes pediátricos y adolescentes (de edad entre 10 y 17 años) es limitada. La dosis de inicio habitual recomendada

es 10/10 mg una vez al día por la noche. El intervalo de dosis recomendado es 10/10 hasta un máximo de 10/40 mg/día.

Niños menores de 10 años: No se recomienda el uso, debido a los insuficientes datos sobre seguridad y eficacia. La experiencia en niños pre-puberales es limitada.

Pacientes con disfunción hepática: No se precisa ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación Child Pugh de 5 a 6). No se recomienda el tratamiento en pacientes con disfunción hepática moderada (puntuación Child Pugh de 7 a 9) o grave (puntuación Child Pugh >9).

Pacientes con disfunción renal: En pacientes con insuficiencia renal leve (índice de filtración glomerular estimado ≥ 60 ml/min/1,73 m²) no será necesario modificar la dosis. En pacientes con insuficiencia renal crónica e índice de filtración glomerular estimado < 60 ml/min/1.73m², la dosis recomendada es de 10/20 mg una vez al día por la noche. Dosis mayores deben administrarse con precaución.

Reacciones adversas:

Frecuentes: elevación de ALT y/o AST; aumento de la CK sanguínea

Poco frecuentes: Aumento de la bilirrubina sanguínea; aumento del ácido úrico sanguíneo; aumento de la gamma-glutamilttransferasa; aumento del cociente internacional normalizado; presencia de proteínas en orina; disminución de peso

Trastornos del sistema nervioso: Poco frecuentes: mareos; cefalea

Trastornos gastrointestinales: Poco frecuentes: dolor abdominal; molestias abdominales; dolor abdominal superior; dispepsia; flatulencia; náuseas; vómitos

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Poco frecuentes: prurito; erupción.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Poco frecuentes: artralgia; espasmos musculares; debilidad muscular; molestias musculoesqueléticas; dolor del cuello; dolor en las extremidades.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Poco frecuente: astenia; cansancio; malestar; edema periférico.

Trastornos psiquiátricos: Poco frecuentes: trastornos del sueño

Reacciones adversas observadas en combinación con mayor incidencia que con estatinas solas.

Frecuentes: elevación de ALT y/o AST

Poco frecuentes: Elevación de la bilirrubina sanguínea; elevación de la CK sanguínea; elevación de la gamma-glutamilt transferasa

Trastornos del sistema nervioso: Poco frecuentes: cefalea; parestesias.
Trastornos gastrointestinales: Poco frecuentes: distensión abdominal; diarrea; Poco frecuentes: sequedad de boca; dispepsia; flatulencia; enfermedad por reflujo gastroesofágico, vómitos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: prurito; erupción; urticaria.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: frecuentes: mialgia. Poco frecuentes: artralgia; lumbalgia; espasmos musculares; debilidad muscular; dolor musculoesquelético; dolor en la extremidad.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Poco frecuentes: astenia; dolor en el pecho; cansancio; edema periférico.

Trastornos psiquiátricos: Poco frecuentes, insomnio.

Población pediátrica: hipercolesterolemia familiar heterocigota: elevaciones de ALT y/o AST. No se comunicaron casos de miopatía.

Experiencia postcomercialización:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: trombocitopenia; anemia
Trastornos del sistema nervioso: neuropatía periférica; pérdida de memoria
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: tos, disnea, enfermedad pulmonar intersticial.
Trastornos gastrointestinales: estreñimiento; pancreatitis; gastritis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: alopecia; eritema multiforme, reacciones de hipersensibilidad, incluyendo erupción cutánea, urticaria, anafilaxia, angioedema.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: calambres musculares; miopatía (incluyendo miositis); rabiomólisis con o sin insuficiencia renal aguda; tendinopatía, algunas veces complicada con rotura; miopatía necrosante inmuno mediada (MNIM).

La aparición de miopatía fue más común en pacientes tratados con simvastatina 80 mg/día en comparación con los pacientes en tratamiento con dosis de 20 mg/día (1,0% frente a 0,02% respectivamente)

Se han notificado casos de miopatía necrosante inmunomediada (MNIM), una miopatía autoinmune, durante o después del tratamiento con algunas estatinas, caracteriza por: debilidad muscular proximal persistente y elevación de la

creatina cinasa sérica, que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con la estatina; biopsia muscular que muestra miopatía necrosante sin inflamación significativa; mejoría con medicamentos inmunosupresores.

Trastornos del metabolismo y la nutrición: disminución del apetito.

Trastornos vasculares: sofocos; hipertensión.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: dolor.

Trastornos hepatobiliares: hepatitis/ictericia; insuficiencia hepática mortal y no mortal; colelitiasis; colecistitis.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: disfunción eréctil.

Trastornos psiquiátricos: depresión, insomnio.

Raramente se ha notificado un síndrome de hipersensibilidad aparente que ha incluido algunas de las siguientes manifestaciones: angioedema, pseudolupus, polimialgia reumática, dermatomiositis, vasculitis, trombocitopenia, eosinofilia, aumento de la velocidad de sedimentación de los glóbulos rojos, artritis y artralgia, urticaria, fotosensibilidad, fiebre, rubefacción, disnea y malestar general.

Valores de laboratorio: aumento de la fosfatasa alcalina; anomalías en las pruebas de función hepática. Se han comunicado aumentos en la HbA1c y en los niveles de glucosa sérica en ayunas con estatinas, incluyendo simvastatina.

Tras la comercialización, con rara frecuencia ha habido informes de daño cognitivo (p. ej. pérdida de memoria, tendencia al olvido, amnesia, alteración de la memoria, confusión) asociados con el uso de estatinas, incluyendo simvastatina. Por lo general, los informes no son graves y son reversibles después de la interrupción de la estatina, con tiempos variables hasta la aparición del síntoma (desde 1 día hasta años) y la resolución del síntoma (mediana de 3 semanas).

Con algunas estatinas se han comunicado los siguientes acontecimientos adversos adicionales: Alteraciones del sueño, incluyendo pesadillas, disfunción sexual.

Diabetes Mellitus: La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo, triglicéridos elevados, antecedentes de hipertensión arterial.

Interacciones:

Evitar el zumo de pomelo: el zumo de pomelo inhibe el citocromo P450 3A4. Debe evitarse el consumo de zumo de pomelo durante el tratamiento.

Niacina: En manejo concomitante incrementa las concentraciones de niacina y ácido nicotínico. Así mismo la administración concomitante de ácido nicotínico incrementó ligeramente la media de ezetimiba, ezetimiba total, simvastatina y ácido de simvastatina. No se han realizado estudios de interacción de fármacos con dosis más altas de simvastatina.

Antiácidos: la administración concomitante de antiácidos disminuyó la tasa de absorción de ezetimiba pero no tuvo efecto sobre su biodisponibilidad. Esta disminución en la tasa de absorción no se considera clínicamente significativa.

Colestiramina: la administración concomitante de colestiramina disminuyó el área bajo la curva media de ezetimiba total (ezetimiba + ezetimiba glucurónido) en aproximadamente un 55%. La reducción adicional de los niveles de C-LDL que se consigue al añadir ezetimiba/simvastatina al tratamiento con colestiramina puede verse disminuida como consecuencia de esta interacción

Fibratos: la administración concomitante de fenofibrato o gemfibrozilo aumentó las concentraciones de ezetimiba total.

Fluconazol: se han notificado raros casos de rabdomiólisis asociada a la administración concomitante de simvastatina y fluconazol.

Amiodarona: el riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta cuando se administran concomitantemente amiodarona con simvastatina. La dosis de ezetimiba/simvastatina no debe exceder la dosis diaria de 10/20 mg en pacientes que reciben de forma concomitante la medicación con amiodarona.

Ácido fusídico: El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, puede aumentar con la administración concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. La coadministración de esta combinación puede causar un aumento de las concentraciones plasmáticas de ambos medicamentos.

Agentes bloqueantes de los canales de calcio: Verapamilo: El riesgo de miopatía y rabdomiólisis se incrementa con la administración concomitante de verapamilo y simvastatina 40 mg o 80 mg. La dosis de ezetimiba/simvastatina en pacientes que reciben verapamilo concomitante no deben superar los 10/20 mg al día.

Diltiazem: El riesgo de miopatía y rabdomiólisis se incrementa con la administración concomitante de diltiazem con simvastatina 80 mg. La dosis no

debe superar los 10/20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con diltiazem.

Amlodipino: Pacientes en tratamiento con amlodipino y simvastatina tienen un mayor riesgo de miopatía. La dosis no debe superar los 10/20 mg al día.

Lomitapida: el riesgo de miopatía y rabdomiólisis puede incrementar con la administración concomitante de lomitapida con simvastatina, en pacientes con HoFH, la dosis no debe superar los 10/40 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con lomitapida.

Inhibidores de la proteína transportadora OATP1B1: la simvastatina ácida es un sustrato de la proteína transportadora OATP1B1. La administración concomitante de medicamentos inhibidores de la proteína transportadora OATP1B1 puede conducir a un incremento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina ácida y un incremento del riesgo de miopatía.

Colchicina: en pacientes con insuficiencia renal, ha habido informes de miopatía y rabdomiólisis con la administración concomitante de colchicina y simvastatina. Si toman esta combinación, se recomienda una estrecha vigilancia clínica de estos pacientes.

Rifampicina: dado que rifampicina es un inductor potente de CYP3A4, los pacientes sometidos a tratamiento de larga duración con rifampicina (p. ej. tratamiento de la tuberculosis) pueden experimentar una pérdida de eficacia de simvastatina.

Niacina: Se han observado casos de miopatía/rabdomiólisis con la administración conjunta de simvastatina con dosis de niacina modificadoras de los lípidos (≥ 1 g/día).

Efectos de sobre la farmacocinética de otros medicamentos

Ezetimiba

Anticoagulantes: si se añade a warfarina, a otro anticoagulante cumarínico o a fluindiona, el INR debe ser vigilado adecuadamente.

Simvastatina: Simvastatina no tiene un efecto inhibitorio sobre el citocromo P450 3A4. Por tanto, no se espera que afecte a las concentraciones plasmáticas de sustancias metabolizadas vía citocromo P450 3A4. El tratamiento con simvastatina no se ha asociado con hemorragias o cambios en el tiempo de protrombina en pacientes que no toman anticoagulantes.

Condición de venta: Con fórmula facultativa.

Vía de administración: Oral.

3.16.2. ACETAMINOFÉN MAS CAFEÍNA

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con principio activo acetaminofén más cafeína concentraciones de 300 y 500 mg de acetaminofén, y 20 mg hasta 65 mg de cafeína en tabletas y capsulas:

Indicaciones: Analgésico, antipirético.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al acetaminofén, la cafeína y/o a los componentes de la fórmula. . Embarazo y lactancia. Insuficiencia renal o hepática. No administrar concomitantemente con anticonvulsivantes.

Precauciones y advertencias:

Potencialmente hepatotóxico.

No se deje al alcance de los niños. No se utilice por más de 3 días para la fiebre o 10 días para el dolor, si los síntomas persisten, consulte a su médico. No debe excederse la dosis recomendada. Este medicamento no debe administrarse junto con otros productos que contengan acetaminofén. No lo use si el envase está roto. En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento. Se debe administrar con vigilancia médica en uso concomitante con warfarina por riesgo de sangrado.

Debe evitarse el consumo excesivo de té o de café simultáneamente con este producto. La ingesta de grandes cantidades de cafeína puede producir dificultades para dormir, nerviosismo y una sensación desagradable en el pecho producida por palpitations.

Acetaminofén: la insuficiencia hepática o el consumo de 3 o más bebidas alcohólicas por día, puede incrementar el riesgo de daño hepático asociado al acetaminofén. Precaución en pacientes con deficiencia de g6pd.

Cafeína: puede producir insomnio y náuseas debido a irritación gastrointestinal. Consulte a su médico antes de tomar el producto. El riesgo de sobredosis es mayor en alcohólicos con enfermedad hepática no-cirrótica. Metoclopramida y domperidona pueden incrementar la velocidad de absorción del acetaminofén. Reduce la colestiramina. Precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad ácido-péptica. Por sus efectos arritmogénico no utilizar este producto en pacientes con antecedentes de arritmias cardíacas y en el período posterior a un infarto del miocardio.

Posología:

Adultos y niños mayores de 12 años: 1 tableta cada 4 a 6 horas, sin exceder 6 tabletas en 24 horas. El esquema posológico no debe superar los 3g diarios, repartidos en tomas que no proporcionen más de 500 mg por toma.

Reacciones adversas:

Agudas:

Más frecuentes: palpitaciones, taquicardia, alteraciones gástricas, temblor, nerviosismo e insomnio.

Grandes dosis: ansiedad intensa, miedo, crisis de angustia. Se han descrito casos de psicosis en pacientes sin antecedentes psiquiátricos y empeoramiento de los síntomas en pacientes esquizofrénicos.

Puede reaccionar como alérgeno: alergia, anafilaxia, urticaria,

Cardiovasculares: arritmia, dolos torácico, palpitaciones, rubor y vasodilatación.

Gastrointestinales: gastritis, reducción del tono del esfínter esofágico,

Neuromusculares y esqueléticos: fasciculaciones,

Oculares: aumento de la presión intraocular con dosis mayores de 180 mg/ día, miosis,

Renales: aumento de la diuresis

Sistema nervioso central: agitación, alucinaciones, cefalea, delirio, inquietud, insomnio, irritabilidad, mareo, psicosis

Crónica: no se ha evidenciado el riesgo de consumo crónico y excesivo de cafeína. Aumenta la excreción urinaria de calcio, aumenta la excreción urinaria de sodio y tiene efecto diurético. Exacerba el reflujo gastroesofágico. El consumo de cafeína está relacionado con el atraso de la concepción, aumento de la tasa de abortos espontáneos y reducción de crecimiento fetal

En la población infantil puede causar cefalea crónica y migraña sin aura, que desaparece al disminuir la ingesta. En algunos individuos se puede presentar sedación paradójica. La abstinencia de cafeína puede causar hipersomnía.

Ansiedad crisis de angustia, abstinencia, dependencia y alteraciones del sueño

Se puede alterar las funciones de control del ciclo celular, pudiendo aumentar la exposición a potenciales mutagénicos y carcinogénicos. Se ha sugerido correlación con el cáncer de páncreas exocrino

Interacciones:

Acetaminofén: a pesar de tener menores interacciones reportadas con la warfarina al compararlo con otros aines y de presentar menores episodios hemorrágicos de la vía digestiva alta, el acetaminofén pueden presentar alguna interacción con éste medicamento y además se debe tener precaución en pacientes que consuman carbamazepina, isoniazida y fenitoína, por ser inductores de las enzimas microsomales hepáticas. Se acepta que el riesgo de toxicidad aumenta en pacientes que toman otros fármacos potencialmente hepatotóxico. El uso concomitante con metoclopramida aumenta su absorción y el probenecid disminuye su tasa de depuración con el aumento secundario de su

vida media de eliminación. La administración junto con corticoides o alcohol aumentan el riesgo de efectos gastrointestinales secundarios. El uso concomitante con antidiabéticos orales o insulina puede aumentar el efecto hipoglucémico de estos ya que las prostaglandinas están implicadas de manera directa en los mecanismos de regulación del metabolismo de la glucosa y posiblemente también debido al desplazamiento de los antidiabéticos orales de las proteínas séricas.

Cafeína:

Inductores del metabolismo de la cafeína: cigarrillo, carne carbonizada, algunos vegetales, bajo índice de masa corporal, sexo masculino, consumo habitual de café. Uso de rifampicina, benzodiazepínicos, carbamazepina, fenobarbital y omeprazol.

Aumento del efecto y la toxicidad: quinolonas (ciprofloxacina y ofloxacina) y los inhibidores de la cyp1a2 como el ketoconazol y fluvoxamina

Reducción de efectos sedativos y ansiolíticos de las benzodiazepínicos y barbitúricos.

Aumento de la absorción y biodisponibilidad del paracetamol, ácido acetil salicílico y ergotamina.

Reduce la depuración de la teofilina e inhibe la forma competitiva, el metabolismo de la clozapina, pudiendo aumentar sus concentraciones plasmáticas y la probabilidad de efectos adversos.

En combinación con paroxetina puede causar síndrome serotoninérgico.

Potencia los efectos estimulantes de la nicotina y puede también intensificar los efectos teratogénicos del alcohol, nicotina y vasoconstrictores.

En estudios clínicos se ha evidenciado, con dosis bajas, inhibe el efecto antinociceptivo de: amitriptilina, venlafaxina, carbamazepina, paracetamol, en relación con los bloqueos de los receptores de adenosina del tipo a1 que presentan un efecto antinociceptivo.

Condición de venta: sin fórmula facultativa

Vía de administración: oral

Todos los productos que contengan como principio activo único acetaminofén como analgésico, no deben exceder la concentración de 500 mg del mismo.

Todos los productos que contengan acetaminofén en combinación con analgésicos (narcóticos y no narcóticos), antiinflamatorios no esteroides y antiespasmódicos, no deben exceder la concentración de 325 mg de acetaminofén.

Las asociaciones de acetaminofén para el tratamiento del resfriado común como único analgésico no deben exceder la concentración de 500 mg del acetaminofén.

El esquema posológico con acetaminofén no deberá superar los 3 g por día, repartidos en concentraciones que no proporcionen más de 500 mg por toma. Para los niños la dosis no debe superar los 40 mg /kg por día, repartido en concentraciones que no proporcionen más de 10 mg/kg por toma. La anterior información debe ser reportada en las etiquetas del producto y las promociones y publicidad de los mismos, no deben insinuar dosis que superen las recomendadas.

Para dar cumplimiento al artículo 15 de la Resolución 2014033531 de 2014 se deja constancia en la presente acta que los asuntos relacionados del numeral 3.1. al 3.12, 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 16:00 del día 25 de Febrero de 2016, se da por terminada la sesión ordinaria – presencial.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

LUCÍA DEL ROSARIO ARTEAGA DE GARCÍA
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MARIO FRANCISCO GUERRERO PABÓN
Miembro SEMPB Comisión Revisora

FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL GUTIERREZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MAYRA ALEJANDRA GÓMEZ LEAL
Secretaria Ejecutiva SEMPB Comisión Revisora

LUZ HELENA FRANCO CHAPARRO
Secretaria Técnico de la Sala Especializada de Medicamentos
y Productos Biológicos de la Comisión Revisora

