

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 05

SESIÓN ORDINARIA - PRESENCIAL

20, 21, 22 y 23 DE FEBRERO DE 2017

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

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Dr. Jorge Olarte Caro
Dr. Jesualdo Fuentes González
Dr. Manuel José Martínez Orozco
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dr. Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez

Dra. Lucía del Rosario Arteaga de García
Dr. Jose Gilberto Orozco Díaz

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

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Acta No. 01 de 2017
Acta No. 02 de 2017
Acta No. 03 de 2017
Acta No. 03 de 2017 Segunda Parte

3. TEMAS A TRATAR

1. TEMAS A TRATAR

3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO

A) PRODUCTOS BIOLÓGICOS

3.1.1.1 ALXOID® ÁCAROS DP 100%
ALXOID® ÁCAROS DP/DF 50%/50%
ALXOID® ÁCAROS DP/DF/BT 34%/33%/33%
ALXOID® MEZCLA 6 GRAMÍNEAS 100%

Expediente : 20120038
Radicado : 2016175287
Fecha : 06/12/2016
Interesado : Inmunotek Colombia S.A.S.

Composición:

Cada mL contiene extracto polimerizado alergénico del ácaro D. pteronyssinus (100%).
Vial A: 2.000 UT/ml y Vial B: 10.000 UT/ml.

Cada mL contiene extractos polimerizados alergénicos de los ácaros D. pteronyssinus y D. farinae (50%/50%). Vial A: 2.000 UT/ml y Vial B: 10.000 UT/ml.

Cada mL contiene extractos polimerizados alergénicos de los ácaros D. pteronyssinus, D. farinae y B. tropicalis (34%/33%/33%). Vial A: 2.000 UT/ml y Vial B: 10.000 UT/ml.

Cada extracto polimerizado alergénico del polen de 6 Gramíneas (100%)*. Vial A: 2.000 UT/ml y Vial B: 10.000 UT/ml.

Forma farmacéutica: Suspensión que contiene cantidades específicas de extractos polimerizados alérgicos como sustancia activa de la formulación, que se adsorben en hidróxido de aluminio, en solución salina isotónica que contiene 0,4% de fenol.

Indicaciones: Los productos Alxoid® están indicados en el tratamiento de enfermedades alérgicas respiratorias tipo I (mediadas por la IgE), tales como, rinitis, asma bronquial y conjuntivitis, causadas por diferentes alérgenos en pacientes adultos que presentan síntomas clínicamente relevantes diagnosticados mediante una prueba cutánea positiva y/o prueba de IgE específica

Contraindicaciones: No utilice los productos Alxoid®:

- Si es alérgico (hipersensible) a alguno de los excipientes de los productos Alxoid®.
- Si presenta agudización del asma en los tres días previos a la dosis.
- Si está tomando medicación β -bloqueante.
- Si presenta fiebre superior a 38,5° C.
- Si presenta enfermedades infecciosas activas (hepatitis vírica, tuberculosis, etc).
- Si padece enfermedades autoinmunes, inmunodeficiencias o enfermedades malignas.
- Si va a realizar cualquier actividad física intensa después de administrar la dosis.

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Este tratamiento puede entrañar riesgo de choque anafiláctico por lo que deben seguirse durante toda la duración del mismo las siguientes normas:

1. No debe ser administrado en ningún caso en el domicilio del paciente.
2. Los productos Alxoid® deben administrarse en centros que dispongan de medios para proceder al tratamiento de un paciente que sufra un choque anafiláctico: reanimación cardiorrespiratoria y adrenalina parenteral.
3. El paciente permanecerá como mínimo 30 minutos en el centro donde se le administre el preparado alérgico después de cada una de las dosis aplicadas.
4. Comprobar que la vía de administración es la subcutánea. La presencia de sangre al aspirar es indicativa de una administración endovenosa. En estos casos, retirar la aguja y proceder a la inyección correcta en otro lugar.

Advertencias especiales

- Niños
No administrar a niños menores de 5 años.
- Embarazo y lactancia

No hay datos sobre la experiencia clínica para el uso de los productos Alxoid® en mujeres embarazadas ni durante la lactancia.

El tratamiento con los productos Alxoid® no debe iniciarse durante el embarazo. Si se produce el embarazo durante el tratamiento, el tratamiento puede continuar después de la evaluación de la condición general (incluyendo la función pulmonar) del paciente y las reacciones previas a la administración de los productos Alxoid®. En pacientes con asma preexistente se recomienda una estrecha vigilancia durante el embarazo.

No se prevén efectos sobre los lactantes alimentados con leche materna.

Informar al médico si se está embarazada, cree que puede estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada o en periodo de lactancia. Su médico decidirá si el paciente debe recibir el preparado alergénico Alxoid®.

- Deportistas

No realizar ninguna actividad física intensa inmediatamente después de la administración de una dosis.

- Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los productos Alxoid® no tienen influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Precauciones especiales de conservación

Los tratamientos deberán ser conservados bajo refrigeración (2 a 8 °C).

Evitar exposiciones prolongadas a temperaturas elevadas.

Mantener este producto fuera de la vista y del alcance de los niños.

Precauciones especiales de eliminación

Los preparados alergénicos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Preguntar al farmacéutico como deshacerse de los envases y de los productos que ya no se necesitan. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

Reacciones adversas:

Los productos ALXOID® pueden producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. La frecuencia de los posibles efectos adversos enumerados a continuación se definen utilizando la siguiente clasificación: muy frecuentes (afectan a más de 1 de cada 10 pacientes), frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes), poco frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes), raros

(afectan a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes), muy raros (afectan a menos de 1 de cada 10.000 personas) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Si el paciente nota algún efecto adverso no mencionado, informar al médico o farmacéutico.

En caso de reacción sistémica severa, interrumpa el tratamiento e informe a su médico prescriptor.

Reacciones locales: Comunes

Consisten en la aparición de enrojecimiento, dolor y/o tumefacción en el lugar de la inyección. Suelen presentarse en los primeros 30 minutos (reacciones inmediatas) y/o entre los 30 min y 72 horas (reacciones tardías).

- Reacción local leve (Inmediata o tardía) de hasta 5-6 cm de diámetro es normal.
- Reacción local inmediata moderada, de 6-12 cm de diámetro: puede requerir tratamiento antihistamínico por vía oral.
- Reacción local inmediata severa, más de 12 cm de diámetro. Tratamiento antihistamínico por vía oral. OBSERVAR DURANTE 60 MINUTOS.
- Reacción local tardía, moderada o severa. Tienen siempre un carácter leve. Tratamiento: aplicación de una bolsa de hielo y/o corticoides tópicos.

Reacciones sistémicas moderadas: Poco frecuentes

Irritación óculo-nasal, estornudos, urticaria, angioedema, que aparecen desde 15 minutos hasta 4-6 horas después de la inyección subcutánea. En tales casos, se recomienda administrar antihistamínicos (orales o por vía intramuscular) especialmente en el caso de una urticaria y angioedema. Adicionalmente, pueden administrarse corticoides I.V. (40 mg de prednisolona). Esta terapéutica puede repetirse si fuera necesario. Si se produce un cierto grado de broncoespasmo, pueden utilizarse broncodilatadores.

Reacciones sistémicas severas: Muy raras

Se manifiestan antes de los 30 minutos posteriores a la dosis.

Asma (dificultad respiratoria) o urticaria/angioedema (ronchas en la piel) que aparecen a partir de los 5-10 minutos tras la inyección.

Tratamiento:

1. Adrenalina (1 mg/mL): 0,3 a 0,5 mg vía subcutánea o intramuscular.
2. Comprobar la tensión arterial y frecuencia cardiaca.
3. Administrar solución salina a través de un catéter intravenoso.
4. Antihistamínico: dexclorfeniramina maleato 5 mg/4-6 h (vía I.M. o I.V.)

- CO-SC-7341-1

Compruebe que su tratamiento posee 1 o 2 Viales B (10.000 UT/ml). Comience la administración con cualquiera de ellos 0,5 mL a intervalos mensuales.

Estas pautas de dosificación son orientativas, se recomienda seguir la dosificación prescrita por su facultativo.

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. 2016175287

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 que permita la identificación de cada uno de los componentes de los productos. La información debe ser presentada por separado para cada uno de los productos solicitados.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe modificar los nombres de los productos por cuanto los cuatro productos solicitados tienen diferentes composiciones.

3.1.1.2 DUPIXENT®

Expediente : 20120674
Radicado : 2016180971
Fecha : 15/12/2016
Interesado : Genzyme de Colombia LTDA

Composición: Cada jeringa precargada de un solo uso contiene 300 mg de dupilumab en una solución de 2 mL.

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Dupixent® (Dupilumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con dermatitis atópica moderada a severa, cuya enfermedad no se controla adecuadamente con tratamiento tópico prescrito, o cuando estos tratamientos no son aconsejables. Dupixent® puede ser utilizado solo o en combinación con la terapia tópica

Contraindicaciones: Dupixent está contraindicado en pacientes que tienen hipersensibilidad a dupilumab conocida o a alguno de sus excipientes

Precauciones y advertencias:
Reacciones de hipersensibilidad

Si ocurre una reacción de hipersensibilidad sistémica, se debe suspender inmediatamente la administración de Dupixent y se debe iniciar la terapia adecuada. Se ha informado un caso de reacción similar a la enfermedad del suero y un caso de reacción de enfermedad del suero, ambas consideradas graves, en estudios clínicos luego de la administración de Dupixent.

Infección por helmintos

Se excluyó la participación de pacientes con infecciones por helmintos conocidas en estudios clínicos. Se desconoce si Dupixent influirá en la respuesta inmunitaria contra las infecciones por helmintos. Proporcione tratamiento a los pacientes con infecciones por helmintos preexistentes antes de iniciar la administración de Dupixent. Si los pacientes se infectan mientras reciben tratamiento con Dupixent y no responden al tratamiento antihelmíntico, suspenda el tratamiento con Dupixent hasta que se resuelva la infección.

Afecciones atópicas concomitantes

No se han establecido la seguridad ni la eficacia en afecciones alérgicas o atópicas, salvo la dermatitis atópica. Se debe aconsejar a los pacientes con afecciones atópicas comórbidas (como asma) que no ajusten su tratamiento sin consultar con sus médicos. Cuando se suspenda Dupixent, considere los efectos potenciales en otras condiciones atópicas.

Reacciones adversas:

En la muestra agrupada de exposición general, se trataron con Dupixent 2526 pacientes con dermatitis atópica en total en estudios clínicos controlados y sin controlar. De estos, 739 pacientes fueron expuestos durante 1 año por lo menos.

Se evaluó la seguridad de la monoterapia con Dupixent durante la semana 16 según datos de tres estudios multicéntricos, aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo (SOLO 1, SOLO 2 y un estudio de fase 2 para determinar el rango de la dosis), que incluían 1564 pacientes adultos con dermatitis atópica (AD) de moderada a grave. La población del estudio tenía una media de edad de 38,2 años, el 41,1 % era de sexo femenino, el 67,9 % era de raza blanca, el 21,9 % era de raza asiática, el 7,1 % era de raza negra, y se informaron afecciones atópicas comórbidas, como asma (39,6 %), rinitis alérgica (49,0 %), alergia a alimentos (37,3 %) y conjuntivitis alérgica (23,1 %).

Se evaluó la seguridad de Dupixent con corticosteroides tópicos (topical corticosteroids, TCS) concomitantes según datos de un estudio multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo (Chronos). Se trataron 740 pacientes en total durante hasta 52 semanas. La población del estudio tenía una media de edad de 37,1 años, el 39,7 % era de sexo femenino, el 66,2 % era de raza blanca, el 27,2 % era de raza asiática, el 4,6 % era de raza negra, y se informaron afecciones atópicas comórbidas como asma (39,3 %), rinitis alérgica (42,8 %), alergia a alimentos (33,4 %) y conjuntivitis alérgica (23,2 %).

En los estudios con monoterapia, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 1,9 % del grupo de placebo, del 1,9 % del grupo de 300 mg de Dupixent QW (cada 2 semanas) y del 1,5 % del grupo de 300 mg de Dupixent QW (una vez por semana). Un paciente que recibía Dupixent suspendió el tratamiento debido a una reacción adversa: conjuntivitis alérgica.

En el estudio con TCS concomitante, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 7,6 % del grupo de placebo + TCS, del 1,8 % del grupo de 300 mg de Dupixent Q2W + TCS y del 2,9 % del grupo de 300 mg de Dupixent QW + TCS. Tres pacientes que recibían Dupixent suspendieron el tratamiento debido a una reacción adversa: una reacción en el lugar de la inyección (2 pacientes) y prurito ocular (1 paciente).

Interacciones:

Vacunas de virus vivos

Dupixent no se ha estudiado con vacunas de virus vivos.

No se deben administrar vacunas de virus vivos junto con Dupixent.

Vacunas inactivadas

Se evaluaron las respuestas inmunitarias a la vacunación en un estudio donde se trataron pacientes con dermatitis atópica una vez por semana durante 16 semanas con 300 mg de dupilumab. Después de 12 semanas de administración de dupilumab, se vacunó a los pacientes con una vacuna Tdap (dependiente de los linfocitos T, Adacel®) y con una vacuna antimeningocócica de polisacáridos (independiente de los linfocitos T, Menomune®), y se evaluaron las respuestas inmunitarias 4 semanas después. Las respuestas de los anticuerpos a la vacuna antitetánica y a la vacuna antimeningocócica de polisacáridos fueron similares en pacientes tratados con dupilumab y con placebo. No se observaron interacciones adversas entre cualquiera de las vacunas inactivadas y dupilumab en el estudio.

Interacciones con sustratos para CYP450

No se ha estudiado el impacto de dupilumab en la actividad enzimática del citocromo P450 (cytochrome P, CYP). Estudios in vitro publicados sugieren que la IL-4 y la IL-13 podrían modular las enzimas del CYP450. Sin embargo, la importancia clínica de estos datos no se comprende por completo.

Dupixent se autoadministra mediante inyección subcutánea en el muslo o el abdomen, salvo las 2 pulgadas (5 cm) alrededor del ombligo, con una jeringa precargada de un solo uso. Si otra persona administra la inyección, también puede usarse la parte superior del brazo.

Se recomienda rotar el lugar de la inyección con cada aplicación.

Dupixent no debe inyectarse sobre una piel sensible, dañada, o si tiene moretones o cicatrices.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica.
- Protección de datos de la Información no divulgada según decreto 2085 de 2002.
- Inserto CCDS V2 de 2016
- Información para prescribir CCDS V2 de 2016
- Instrucciones de uso CCDM v 1

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe presentar los resultados finales del estudio clínico fase III en curso (CHRONOS), teniendo en cuenta que la información presentada corresponde a resultados intermedios y se requiere de mayor tiempo de seguimiento dado la cronicidad de la patología propuesta.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe justificar la selección del comparador en el estudio CHRONOS, teniendo en cuenta que la terapia con corticoides tópicos no es recomendada para los pacientes incluidos en el estudio (pacientes con dermatitis atópica moderada a severa en los que ha fracasado terapia con corticoides tópicos).

En cuanto el plan de gestión de riesgo, el cual fue preevaluado por el grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, la Sala considera que se deben describir las medidas de minimización de riesgos del plan de farmacovigilancia. Tampoco se describen, riesgos identificados como "Hipersensibilidad Sistémica".

3.1.1.3 COTELLIC TABLETAS 20 mg

Expediente : 20119351
Radicado : 2016168419
Fecha : 24/11/2016
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición: Cada tableta lacada contiene 20mg de Cobimetinib

Forma farmacéutica: Tabletas lacadas

Indicaciones: Cotellic (cobimetinib) está indicado para el uso en combinación con Zelboraf en el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico positivo para la mutación BRAF V600

Contraindicaciones: Cotellic está contraindicado en pacientes con una hipersensibilidad conocida al cobimetinib o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias: Advertencias y precauciones generales
Consúltase la información de prescripción o ficha técnica completa de Zelboraf, que se utiliza en combinación con COTELLIC.

Retinopatía serosa

Se ha observado una retinopatía serosa (acumulación de líquido en el interior de las capas de la retina) en pacientes tratados con inhibidores de la MEK, incluido Cotellic. La mayoría de los episodios se notificaron como casos de coriorretinopatía o de desprendimiento de retina.

La mediana de tiempo transcurrido hasta el inicio de los episodios de retinopatía serosa fue de 1 mes (intervalo 0-9 meses). La mayoría de los episodios observados en los ensayos clínicos se resolvieron o presentaron una mejoría hasta alcanzar un grado 1 asintomático, tras la interrupción o reducción del tratamiento.

En los pacientes que refieran la aparición de alteraciones visuales o un agravamiento de las ya existentes, se recomienda un examen oftalmológico. Si se diagnostica una retinopatía serosa, deberá suspenderse el tratamiento con Cotellic hasta que se haya producido una mejoría en los síntomas visuales que alcance un grado ≤ 1 . La retinopatía serosa puede abordarse con una interrupción temporal del tratamiento, una reducción de la dosis o una suspensión definitiva.

Disfunción ventricular izquierda

Se ha descrito una disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) con respecto al valor inicial en pacientes que estaban siendo tratados con Cotellic. La mediana de tiempo transcurrido hasta el inicio de los episodios fue de 4 meses (intervalo 1-7 meses).

Deberá determinarse la FEVI antes de iniciar el tratamiento, con objeto de establecer los valores iniciales, y se volverá a determinar después del primer mes de tratamiento y, como mínimo, cada 3 meses o cuando esté indicado clínicamente, hasta la suspensión definitiva del tratamiento. La disminución de la FEVI respecto a su valor inicial puede abordarse con una interrupción temporal del tratamiento, una reducción de la dosis o una suspensión definitiva.

No se ha estudiado a pacientes en los que la FEVI inicial esté por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) establecido en el centro o sea inferior a 50%.

Abuso y dependencia del fármaco

No hay datos al respecto.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios respecto a los efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Se han descrito alteraciones visuales en algunos pacientes tratados con Cotellic durante los ensayos clínicos. Deberá recomendarse a los pacientes precaución al conducir o utilizar máquinas si presentan un deterioro de la visión.

Reacciones adversas:

La seguridad de Cotellic en combinación con Zelboraf se ha evaluado en 254 pacientes con melanoma avanzado positivo para la mutación BRAF V600, en el estudio GO28141.

La mediana de tiempo hasta la aparición del primer acontecimiento adverso de grado ≥ 3 fue de 0,5 meses en el grupo de Cotellic junto con Zelboraf frente a 0,8 meses en el grupo de placebo junto con Zelboraf.

La seguridad de Cotellic en combinación con Zelboraf se ha evaluado también en 129 pacientes con melanoma avanzado positivo para la mutación BRAF V600, en el estudio GO25395. El perfil de seguridad de NO25395 coincidió con el observado en el estudio GO28141.

En la tabla que sigue se resumen las RAM aparecidas con una incidencia $\geq 5\%$ superior (considerando todos los grados) o con una incidencia $\geq 2\%$ superior (considerando los

grados 3-5) en los pacientes tratados con Cotellic en combinación con Zelboraf en el estudio de fase III. Se han utilizado las siguientes categorías para clasificar la frecuencia de aparición: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ y $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$).

Reacciones adversas de cualquier grado de intensidad (incidencia $\geq 5\%$ superior a la del grupo control) o de grado 3-4 (incidencia $\geq 2\%$ superior a la del grupo de control)

Estudio de fase III: GO28141

RAM	[NOMBRE COMERCIAL] + Zelboraf		Placebo + Zelboraf (N = 420)		Frecuencia* (todos los grados)
	Todos los 4 grados (%)	Grado 3 / (%)	Todos los 4 grados (%)	Grado 3 / (%)	
Trastornos oculares					
Coriorretinopatía	12	<1	<1	-	muy frecuente
Visión borrosa	9	-	2	-	frecuente
Desprendimiento de retina	8	2	-	-	frecuente
Trastornos gastrointestinales					
Diarrea	57	6	28	-	muy frecuente
Náuseas	39	1	24	1	muy frecuente
Vómitos	21	1	12	1	muy frecuente
Trastornos generales y del lugar de administración					
Pirexia	26	2	22	-	muy frecuente
Exploraciones complementarias					
Disminución de la fracción de eyección	8	1	3	1	frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Deshidratación	4	2	1	-	frecuente
Hipofosfatemia	4	2	<1	-	frecuente
Hiponatremia	4	2	1	<1	frecuente
Neoplasias benignas, malignas y sin especificar					
Carcinoma basocelular	4	4	2	2	frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Fotosensibilidad ^b	41	3	31	-	muy frecuente
Trastornos vasculares					
Hipertensión	14	4	8	3	muy frecuente

a Basado en los acontecimientos adversos de todos los grados registrados en el estudio de fase III GO28141

b La cifra global incluye las notificaciones de reacción de fotosensibilidad, quemadura solar, dermatitis solar y elastosis actínica

Las siguientes RAM (de todos los grados) se registraron con una incidencia <5% superior en el grupo de Cotellic en comparación con el grupo de control en el estudio GO28141:

Trastornos oculares:

deterioro visual (3% en el grupo de Cotellic junto con Zelboraf en comparación con 0% en el grupo de placebo junto con Zelboraf).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Hiperglucemia (3% en el grupo de Cotellic junto con Zelboraf en comparación con 1% en el grupo de placebo junto con Zelboraf).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Neumonitis (1% en el grupo de Cotellic junto con Zelboraf en comparación con <1% en el grupo de placebo junto con Zelboraf).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Erupción (39% en el grupo de Cotellic junto con Zelboraf en comparación con 36% en el grupo de placebo junto con Zelboraf), erupción maculopapulosa (15% en el grupo de COTELLIC junto con Zelboraf en comparación con 16% en el grupo de placebo junto con Zelboraf), dermatitis acneiforme (13% en el grupo de Cotellic junto con Zelboraf en comparación con 9% en el grupo de placebo junto con Zelboraf).

Interacciones:

Efectos sobre el cobimetinib de las medicaciones utilizadas simultáneamente Inhibidores/inductores del CYP3A:

El cobimetinib es metabolizado por el CYP3A y el ABC del cobimetinib aumenta en aproximadamente 7 veces en presencia de un inhibidor potente del CYP3A (itraconazol) en individuos sanos. Dado que el cobimetinib es un sustrato sensible del CYP3A, es probable que la exposición al cobimetinib sea significativamente inferior en presencia de inductores del CYP3A. En consecuencia, no se recomienda la administración simultánea con inductores o inhibidores potentes del CYP3A. Deberá tenerse precaución al administrar el cobimetinib conjuntamente con inductores o inhibidores del CYP3A de potencia moderada.

Fármacos reductores de la acidez:

La farmacocinética del cobimetinib no se modifica cuando se toma al mismo tiempo un inhibidor de la bomba de protones. Se administró cobimetinib en presencia de rabeprazol (un inhibidor de la bomba de protones) a individuos sanos, con objeto de determinar el efecto del aumento del pH gástrico. Las elevaciones del pH gástrico no afectan a la absorción del cobimetinib.

Efectos del cobimetinib sobre las medicaciones utilizadas simultáneamente

Substratos del CYP: Los datos obtenidos in vitro indican que el cobimetinib es un inhibidor del CYP3A y del CYP2D6. Un estudio de interacciones farmacológicas (IF) clínicas realizado en pacientes con cáncer puso de manifiesto que las concentraciones plasmáticas de midazolam (un sustrato sensible del CYP3A) y las de dextrometorfano (un sustrato sensible del CYP2D6) no se modificaron en presencia de cobimetinib. Así pues, el cobimetinib puede administrarse conjuntamente con medicaciones que sean sustratos del CYP3A o del CYP2D6.

Otros fármacos anticancerosos:

Zelboraf: No hay ningún dato que indique una interacción farmacológica clínicamente significativa entre COTELLIC y Zelboraf en pacientes con melanoma irresecable o metastásico.

Efectos del cobimetinib sobre los sistemas de transporte de fármacos:

Los estudios realizados in vitro han puesto de manifiesto que el cobimetinib es un sustrato, pero no un inhibidor de la glucoproteína P (P-gp). En estudios in vitro se ha evidenciado también que el cobimetinib no es un sustrato de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), pero que sí es un inhibidor moderado de dicha proteína.

Asimismo, en estudios llevados a cabo in vitro se ha puesto de relieve que el cobimetinib no es un sustrato de los transportadores de captación hepática OATP1B1, OATP1B3 y OCT1; sin embargo, sí es un inhibidor débil de esos transportadores.

No se ha investigado la trascendencia clínica que puedan tener tales observaciones.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario:

El tratamiento con Cotellic deberá ser iniciado y supervisado exclusivamente por un profesional de la salud con experiencia en el tratamiento de pacientes con cáncer.

Para tratar a un paciente con Cotellic en combinación con Zelboraf debe haberse confirmado que el melanoma es positivo para la mutación BRAF V600 con una prueba validada.

Consúltase la ficha técnica completa de Zelboraf, que se utiliza en combinación con Cotellic.

Posología habitual: La dosis recomendada de Cotellic es de 60 mg (tres comprimidos de 20 mg) una vez al día.

Cotellic se toma en ciclos de 28 días. Cada dosis de Cotellic consta de tres comprimidos de 20 mg (60 mg), que deberán tomarse una vez al día durante 21 días consecutivos (días 1 a 21: periodo de tratamiento); a continuación se interrumpirá el tratamiento durante 7 días (días 22 a 28: interrupción del tratamiento).

Cada dosis de tres comprimidos de 20 mg (60 mg) puede tomarse con comida o sin ella. Los comprimidos de Cotellic deberán tragarse enteros con agua.

Duración del tratamiento: El tratamiento con Cotellic deberá continuarse hasta que deje de aportar un efecto beneficioso al paciente o se produzca una toxicidad inaceptable.

Dosis omitidas o retrasadas: Si se omite la toma de una dosis, puede tomarse más tarde, como máximo 12 horas antes de la dosis siguiente, con objeto de mantener la pauta de administración una vez al día.

Vómitos: En el caso de que se produzcan vómitos tras la administración de Cotellic, el paciente no deberá tomar una dosis adicional de Cotellic ese día, y se continuará el tratamiento al día siguiente según lo prescrito.

Recomendaciones sobre la modificación de la dosis

Instrucciones generales: La modificación de la dosis de Cotellic deberá basarse en la evaluación de la seguridad o la tolerabilidad realizada por el prescriptor en cada paciente concreto.

Si se omite la toma de dosis por motivos de toxicidad, las dosis no tomadas no deberán recuperarse. Una vez reducida la dosis, no deberá aumentarse un momento posterior.

La modificación de la dosis de Cotellic es independiente de la modificación de la dosis de Zelboraf. La decisión de reducir la dosis de uno o ambos fármacos deberá basarse en una evaluación clínica.

En la información prescriptiva se presentan las recomendaciones generales para la modificación de la dosis de Cotellic.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica.
- Protección de datos de la Información no divulgada según decreto 2085 de 2002.
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 2016168419

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y teniendo en cuenta los nuevos argumentos presentados por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición: Cada tableta lacada contiene 20mg de Cobimetinib

Forma farmacéutica: Tabletas lacadas

Indicaciones: Cotellic (cobimetinib) está indicado para el uso en combinación con Zelboraf en el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico positivo para la mutación BRAF V600

Contraindicaciones: Cotellic está contraindicado en pacientes con una hipersensibilidad conocida al cobimetinib o a cualquiera de los excipientes. Pacientes con falla renal severa y falla hepática, deterioro cardíaco, mujeres lactantes, menores de 18 años

Precauciones y advertencias: Advertencias y precauciones generales
Consúltase la información de prescripción o ficha técnica completa de Zelboraf,
que se utiliza en combinación con COTELLIC.

Retinopatía serosa

Se ha observado una retinopatía serosa (acumulación de líquido en el interior de las capas de la retina) en pacientes tratados con inhibidores de la MEK, incluido Cotellic. La mayoría de los episodios se notificaron como casos de coriorretinopatía o de desprendimiento de retina.

La mediana de tiempo transcurrido hasta el inicio de los episodios de retinopatía serosa fue de 1 mes (intervalo 0-9 meses). La mayoría de los episodios observados en los ensayos clínicos se resolvieron o presentaron una mejoría hasta alcanzar un grado 1 asintomático, tras la interrupción o reducción del tratamiento.

En los pacientes que refieran la aparición de alteraciones visuales o un agravamiento de las ya existentes, se recomienda un examen oftalmológico. Si se diagnostica una retinopatía serosa, deberá suspenderse el tratamiento

con Cotellic hasta que se haya producido una mejoría en los síntomas visuales que alcance un grado ≤ 1 . La retinopatía serosa puede abordarse con una interrupción temporal del tratamiento, una reducción de la dosis o una suspensión definitiva.

Disfunción ventricular izquierda

Se ha descrito una disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) con respecto al valor inicial en pacientes que estaban siendo tratados con Cotellic. La mediana de tiempo transcurrido hasta el inicio de los episodios fue de 4 meses (intervalo 1-7 meses).

Deberá determinarse la FEVI antes de iniciar el tratamiento, con objeto de establecer los valores iniciales, y se volverá a determinar después del primer mes de tratamiento y, como mínimo, cada 3 meses o cuando esté indicado clínicamente, hasta la suspensión definitiva del tratamiento. La disminución de la FEVI respecto a su valor inicial puede abordarse con una interrupción temporal del tratamiento, una reducción de la dosis o una suspensión definitiva.

No se ha estudiado a pacientes en los que la FEVI inicial esté por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) establecido en el centro o sea inferior a 50%.

Abuso y dependencia del fármaco

No hay datos al respecto.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios respecto a los efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Se han descrito alteraciones visuales en algunos pacientes tratados con Cotellic durante los ensayos clínicos. Deberá recomendarse a los pacientes precaución al conducir o utilizar máquinas si presentan un deterioro de la visión.

Fotosensibilidad cuando se administra en combinación con vemurafenib, Hepatotoxicidad severa (Grado 3), Alteración en la fertilidad femenina, Teratogenicidad y toxicidad embrionaria

Reacciones adversas:

La seguridad de Cotellic en combinación con Zelboraf se ha evaluado en 254 pacientes con melanoma avanzado positivo para la mutación BRAF V600, en el estudio GO28141.

La mediana de tiempo hasta la aparición del primer acontecimiento adverso de grado

≥3 fue de 0,5 meses en el grupo de Cotellic junto con Zelboraf frente a 0,8 meses en el grupo de placebo junto con Zelboraf.

La seguridad de Cotellic en combinación con Zelboraf se ha evaluado también en 129 pacientes con melanoma avanzado positivo para la mutación BRAF V600, en el estudio GO25395. El perfil de seguridad de NO25395 coincidió con el observado en el estudio GO28141.

En la tabla que sigue se resumen las RAM aparecidas con una incidencia ≥5% superior (considerando todos los grados) o con una incidencia ≥2% superior (considerando los grados 3-5) en los pacientes tratados con Cotellic en combinación con Zelboraf en el estudio de fase III. Se han utilizado las siguientes categorías para clasificar la frecuencia de aparición: muy frecuente (≥1/10), frecuente (≥1/100 y <1/10), poco frecuente (≥1/1000 y <1/100), rara (≥1/10 000 y <1/1000), muy rara (<1/10 000).

Reacciones adversas de cualquier grado de intensidad (incidencia ≥5% superior a la del grupo control) o de grado 3-4 (incidencia ≥2% superior a la del grupo de control)

10)

RAM	Estudio de fase III: GO28141				Frecuencia*
	[NOMBRE COMERCIAL] + <u>Zelboraf</u>		Placebo + <u>Zelboraf</u> (N = 110)		(todos los grados)
	Todos los 4 grados (%)	Grado 3 / (%)	Todos los 4 grados (%)	Grado 3 / (%)	
Trastornos oculares					
<u>Coriorretinopatía</u>	12	<1	<1	-	muy frecuente
Visión borrosa	9	-	2	-	frecuente
Desprendimiento de retina	8	2	-	-	frecuente
Trastornos gastrointestinales					
Diarrea	57	6	28	-	muy frecuente
Náuseas	39	1	24	1	muy frecuente
Vómitos	21	1	12	1	muy frecuente
Trastornos generales y del lugar de administración					
<u>Pirexia</u>	26	2	22	-	muy frecuente
Exploraciones complementarias					
Disminución de la fracción de eyección	8	1	3	1	frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Deshidratación	4	2	1	-	frecuente
<u>Hipofosfatemia</u>	4	2	<1	-	frecuente
Hiponatremia	4	2	1	<1	frecuente
Neoplasias benignas, malignas y sin especificar					
<u>Carcinoma basocelular</u>	4	4	2	2	frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
<u>Fotosensibilidad^a</u>	41	3	31	-	muy frecuente
Trastornos vasculares					
Hipertensión	14	4	8	3	muy frecuente

a Basado en los acontecimientos adversos de todos los grados registrados en el estudio de fase III GO28141

b La cifra global incluye las notificaciones de reacción de fotosensibilidad, quemadura solar, dermatitis solar y elastosis actínica

Las siguientes RAM (de todos los grados) se registraron con una incidencia <5% superior en el grupo de Cotellic en comparación con el grupo de control en el estudio GO28141:

Trastornos oculares:

Deterioro visual (3% en el grupo de Cotellic junto con Zelboraf en comparación con 0% en el grupo de placebo junto con Zelboraf.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Hiperglucemia (3% en el grupo de Cotellic junto con Zelboraf en comparación con 1% en el grupo de placebo junto con Zelboraf).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Neumonitis (1% en el grupo de Cotellic junto con Zelboraf en comparación con <1% en el grupo de placebo junto con Zelboraf).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Erupción (39% en el grupo de Cotellic junto con Zelboraf en comparación con 36% en el grupo de placebo junto con Zelboraf), erupción maculopapulosa (15% en el grupo de COTELLIC junto con Zelboraf en comparación con 16% en el grupo de placebo junto con Zelboraf), dermatitis acneiforme (13% en el grupo de Cotellic junto con Zelboraf en comparación con 9% en el grupo de placebo junto con Zelboraf).

Fatiga, elevación de transaminasas, artralgia, mialgia, carcinoma escamocelular.

Interacciones:

Efectos sobre el cobimetinib de las medicaciones utilizadas simultáneamente Inhibidores/inductores del CYP3A:

El cobimetinib es metabolizado por el CYP3A y el ABC del cobimetinib aumenta en aproximadamente 7 veces en presencia de un inhibidor potente del CYP3A (itraconazol) en individuos sanos. Dado que el cobimetinib es un sustrato sensible del CYP3A, es probable que la exposición al cobimetinib sea significativamente inferior en presencia de inductores del CYP3A. En consecuencia, no se recomienda la administración simultánea con inductores o inhibidores potentes del CYP3A. Deberá tenerse precaución al administrar el cobimetinib conjuntamente con inductores o inhibidores del CYP3A de potencia moderada.

Fármacos reductores de la acidez:

La farmacocinética del cobimetinib no se modifica cuando se toma al mismo tiempo un inhibidor de la bomba de protones. Se administró cobimetinib en presencia de rabeprazol (un inhibidor de la bomba de protones) a individuos sanos, con objeto de determinar el efecto del aumento del pH gástrico. Las elevaciones del pH gástrico no afectan a la absorción del cobimetinib.

Efectos del cobimetinib sobre las medicaciones utilizadas simultáneamente

Substratos del CYP: Los datos obtenidos in vitro indican que el cobimetinib es un inhibidor del CYP3A y del CYP2D6. Un estudio de interacciones farmacológicas (IF) clínicas realizado en pacientes con cáncer puso de manifiesto que las concentraciones plasmáticas de midazolam (un sustrato sensible del CYP3A) y las de dextrometorfano (un sustrato sensible del CYP2D6) no se modificaron en presencia de cobimetinib. Así pues, el cobimetinib puede administrarse conjuntamente con medicaciones que sean sustratos del CYP3A o del CYP2D6.

Otros fármacos anticancerosos:

Zelboraf: No hay ningún dato que indique una interacción farmacológica clínicamente significativa entre Cotellic y Zelboraf en pacientes con melanoma irresecable o metastásico.

Efectos del cobimetinib sobre los sistemas de transporte de fármacos:

Los estudios realizados in vitro han puesto de manifiesto que el cobimetinib es un sustrato, pero no un inhibidor de la glucoproteína P (P-gp). En estudios in vitro se ha evidenciado también que el cobimetinib no es un sustrato de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), pero que sí es un inhibidor moderado de dicha proteína.

Asimismo, en estudios llevados a cabo in vitro se ha puesto de relieve que el cobimetinib no es un sustrato de los transportadores de captación hepática OATP1B1, OATP1B3 y OCT1; sin embargo, sí es un inhibidor débil de esos transportadores.

No se ha investigado la trascendencia clínica que puedan tener tales observaciones.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario:

El tratamiento con Cotellic deberá ser iniciado y supervisado exclusivamente por un profesional de la salud con experiencia en el tratamiento de pacientes con cáncer.

Para tratar a un paciente con Cotellic en combinación con Zelboraf debe haberse confirmado que el melanoma es positivo para la mutación BRAF V600 con una prueba validada.

Consúltase la ficha técnica completa de Zelboraf, que se utiliza en combinación con

Cotellic.

Posología habitual: La dosis recomendada de Cotellic es de 60 mg (tres comprimidos de 20 mg) una vez al día.

Cotellic se toma en ciclos de 28 días. Cada dosis de Cotellic consta de tres comprimidos de 20 mg (60 mg), que deberán tomarse una vez al día durante 21 días consecutivos (días 1 a 21: periodo de tratamiento); a continuación se interrumpirá el tratamiento durante 7 días (días 22 a 28: interrupción del tratamiento).

Cada dosis de tres comprimidos de 20 mg (60 mg) puede tomarse con comida o sin ella. Los comprimidos de Cotellic deberán tragarse enteros con agua.

Duración del tratamiento: El tratamiento con Cotellic deberá continuarse hasta que deje de aportar un efecto beneficioso al paciente o se produzca una toxicidad inaceptable.

Dosis omitidas o retrasadas: Si se omite la toma de una dosis, puede tomarse más tarde, como máximo 12 horas antes de la dosis siguiente, con objeto de mantener la pauta de administración una vez al día.

Vómitos: En el caso de que se produzcan vómitos tras la administración de Cotellic, el paciente no deberá tomar una dosis adicional de Cotellic ese día, y se continuará el tratamiento al día siguiente según lo prescrito.

Recomendaciones sobre la modificación de la dosis

Instrucciones generales: La modificación de la dosis de Cotellic deberá basarse en la evaluación de la seguridad o la tolerabilidad realizada por el prescriptor en cada paciente concreto.

Si se omite la toma de dosis por motivos de toxicidad, las dosis no tomadas no deberán recuperarse. Una vez reducida la dosis, no deberá aumentarse un momento posterior.

La modificación de la dosis de Cotellic es independiente de la modificación de la dosis de Zelboraf. La decisión de reducir la dosis de uno o ambos fármacos deberá basarse en una evaluación clínica.

En la información prescriptiva se presentan las recomendaciones generales para la modificación de la dosis de Cotellic.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir allegada mediante radicado 2016168419.

Asimismo, la Sala recomienda la protección de la información no divulgada para el producto de la referencias a la luz del Decreto 2085 de 2002, teniendo en cuenta que el principio activo cobimetinib es una nueva entidad química y el interesado demostró un esfuerzo considerable en el desarrollo del producto.

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.

En cuanto el plan de gestión de riesgo, el cual fue preevaluado por el grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, la Sala considera que:

- 1. Se debe incorporar como riesgo potencial, el riesgo de generación de rabdomiolisis.**
- 2. Incorporar como riesgo potencial, del riesgo degenerativo en múltiples órganos como la médula ósea, timo, glándula suprarrenal, hígado, bazo, ganglios linfáticos, riñón, piel, corazón, ovario, vagina, gastrointestinal. Aun cuando todas las alteraciones se normalizaron al suspender la administración de cobimetinib, salvo la disminución del número de linfocitos en los ganglios linfáticos de las ratas, se considera este un riesgo que amerita actividades de seguimiento adicionales.**
- 3. Considerar la inclusión como riesgos potenciales de los efectos adversos tales como: Efectos sobre el sistema hematopoyético y lipopoyético; efectos sobre glándulas adrenales, efectos sobre el riñón (incremento del BUN).**
- 4. Se sugiere incluir dentro de las actividades de seguimiento activo el uso del producto en pacientes con razas diferentes a la caucásica. 8. Se sugiere considerar los siguientes eventos como reacciones adversas para el producto: fatiga, elevación de transaminasas, artralgia, mialgia, carcinoma escamocelular, lo anterior con base en la información presentada dentro del dossier.**
- 5. Como parte de los riesgos identificados se encuentra la disfunción ventricular izquierda (DVI) y la seguridad del producto en pacientes con insuficiencia cardiaca. Dentro de las medidas de minimización de riesgo propuestas para éstos, se**

encuentra la descripción del riesgo en advertencias, sin embargo, el intervalo del tiempo transcurrido hasta el inicio de estos eventos, es diferente en el PGR: "(intervalo: 1-13 meses)", al descrito en las advertencias del producto: "(intervalo 1-7 meses)".

6. Se debe generar un consentimiento informado para pacientes femeninas en edad fértil que vayan a consumir el producto.

7. Generar mecanismos de farmacovigilancia activa en caso que se utilice el medicamento en población menor de 18 años, mujeres embarazadas y lactantes.

8. Se requiere conocer el PBRER del producto para el análisis de la Información post comercialización del mismo en vista que no ha sido posible conocer si algunos de los riesgos potenciales descritos, actualmente puedan ser caracterizados como reales.

9. Relacionar el alcance de las actividades de rutina en farmacovigilancia.

B) PRODUCTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

3.1.1.4 GRALIDEX

Expediente : 20120814
 Radicado : 2016182035
 Fecha : 16/12/2016
 Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada cápsula contiene 0.5mg de anagrelida

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Gralidex está indicado para la reducción del recuento elevado de plaquetas en pacientes de riesgo con trombocitemia esencial (TE) que no toleran el tratamiento que están siguiendo o cuyo recuento de plaquetas no disminuye hasta un nivel aceptable con dicho tratamiento.

Paciente de riesgo

Un paciente de riesgo con trombocitemia esencial se define por una o más de las siguientes características:

- > 60 años de edad o
- Recuento de plaquetas > 1000 x 10⁹/l o
- Antecedentes de acontecimientos trombohemorrágicos

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a anagrelida o a alguno de los excipientes incluidos en la formulación
- Pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.
- Pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min).
- Gralidex contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.
- No se recomienda el uso durante el embarazo. Debe interrumpirse la lactancia durante el uso de Anagrelida.

Precauciones y advertencias:

Insuficiencia hepática

Se deben valorar los riesgos y beneficios potenciales del tratamiento con anagrelida en un paciente con insuficiencia hepática leve antes de iniciar el tratamiento. No se recomienda el uso del medicamento en pacientes con transaminasas altas (> 5 veces el límite superior del nivel normal).

Insuficiencia renal

Se deben valorar los riesgos y beneficios potenciales del tratamiento con anagrelida en un paciente con insuficiencia renal antes de iniciar el tratamiento.

Monitorización

El tratamiento requiere una supervisión clínica exhaustiva del paciente, la cual incluye un hemograma completo (hemoglobina y recuentos de leucocitos y plaquetas), valoración de la función hepática (ALT y AST), función renal (creatinina sérica y urea) y electrolitos (potasio, magnesio y calcio).

Plaquetas

El recuento de plaquetas aumentará en el plazo de 4 días tras interrumpir el tratamiento con anagrelida y volverá a los niveles previos al tratamiento tras un periodo de 10 a 14 días.

Cardiovascular

Se han notificado casos de acontecimientos cardiovasculares adversos graves que incluyen casos de torsade de pointes, taquicardia ventricular, cardiomiopatía, cardiomegalia e insuficiencia cardiaca congestiva.

Se debe tener precaución cuando se utilice anagrelida en pacientes con factores de riesgo conocidos de prolongación del intervalo QT, tales como el síndrome de QT largo congénito, antecedentes conocidos de prolongación del intervalo QTc adquirida, medicamentos que pueden prolongar el intervalo QTc e hipopotasemia.

También se debe tener cuidado en poblaciones que puedan tener una concentración plasmática máxima (C_{máx}) mayor de anagrelida o de su metabolito activo, 3-hidroxi-anagrelida, p. ej. insuficiencia hepática o uso con inhibidores de CYP1A2.

Se aconseja vigilar estrechamente cualquier efecto en el intervalo QTc.

Se recomienda realizar una exploración cardiovascular previa al tratamiento que incluya un ECG y una ecocardiografía basales en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con anagrelida. Se debe vigilar periódicamente a todos los pacientes durante el tratamiento (p. ej., ECG o ecocardiografía) para determinar si hay pruebas de efectos cardiovasculares que puedan requerir una exploración e investigación cardiovasculares adicionales. Se deben corregir la hipopotasemia o la hipomagnesemia antes de administrar anagrelida y se deben controlar periódicamente durante el tratamiento.

La anagrelida es un inhibidor de la fosfodiesterasa III dependiente de AMP cíclico y debido a sus efectos inótrópos y cronótrópos positivos, la anagrelida se debe usar con precaución en pacientes de cualquier edad con alguna afección cardíaca manifiesta o sospechada. Además, también han ocurrido acontecimientos adversos cardiovasculares graves en pacientes sin sospecha de enfermedad cardíaca y con pruebas cardiovasculares pretratamiento normales.

La anagrelida se debe usar solo si los beneficios potenciales del tratamiento son mayores que los riesgos potenciales.

Población pediátrica

El volumen de datos disponibles sobre el uso de anagrelida en esta población es muy limitado, y la anagrelida debe utilizarse con precaución en este grupo de pacientes.

Al igual que en la población adulta, se debe realizar un hemograma completo y una evaluación de la función cardíaca, hepática y renal antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante el mismo.

La enfermedad puede progresar a mielofibrosis o a leucemia mieloide aguda (LMA). Aunque se desconoce la tasa de dicha progresión, el curso de la enfermedad es más largo en los niños y pueden, por tanto, correr mayor riesgo de que se transforme en enfermedad maligna, en comparación con los adultos. Se debe vigilar periódicamente a los niños por si presentan progresión de la enfermedad de acuerdo con las prácticas clínicas habituales, tales como una exploración física, una evaluación de los marcadores de enfermedad relevantes y una biopsia de médula ósea.

Se debe evaluar inmediatamente cualquier anomalía y se deben tomar las medidas oportunas, que también pueden incluir la reducción, interrupción o suspensión de la dosis.

Interacciones clínicamente relevantes

La anagrelida es un inhibidor de la fosfodiesterasa III (PDE III) dependiente de AMP (monofosfato de adenosina) cíclico. No se recomienda el uso concomitante de anagrelida con otros inhibidores de la PDE III como milrinona, amrinona, enoximona, olprinona y cilostazol.

El uso concomitante de anagrelida y ácido acetilsalicílico se ha asociado a acontecimientos hemorrágicos mayores.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con anagrelida.

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de anagrelida en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Por lo tanto, no se recomienda utilizar Xagrid durante el embarazo.

En caso de utilizar anagrelida durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada mientras está utilizando el medicamento, se le debe informar sobre los posibles riesgos para el feto.

Lactancia

Se desconoce si anagrelida/metabolitos se excreta en la leche materna. Los datos disponibles en animales muestran que anagrelida/metabolitos se excreta en la leche. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con anagrelida.

Fertilidad

No se dispone de datos en humanos sobre el efecto de anagrelida en la fertilidad. En ratas macho, no hubo ningún efecto en la fertilidad ni en la función reproductora con anagrelida. En ratas hembra, con dosis que superaban el intervalo terapéutico, anagrelida afectó a la implantación.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Durante el desarrollo clínico, se han descrito con frecuencia casos de mareo. Se recomienda a los pacientes no conducir ni utilizar máquinas mientras estén tomando anagrelida si experimentan mareos.

Reacciones adversas: Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de anagrelida se ha analizado en 4 estudios clínicos abiertos. En 3 de estos estudios, se analizó la seguridad en 942 pacientes que recibieron anagrelida a una dosis media de aproximadamente 2 mg/día. En estos estudios, 22 pacientes recibieron anagrelida durante un periodo máximo de 4 años.

En el estudio posterior, se analizó la seguridad en 3660 pacientes que recibieron anagrelida a una dosis media de aproximadamente 2 mg/día. En este estudio, 34 pacientes recibieron anagrelida durante un periodo máximo de 5 años.

Las reacciones adversas asociadas a la anagrelida descritas con más frecuencia fueron dolor de cabeza en aproximadamente un 14 %, palpitaciones en aproximadamente un 9 %, retención de líquidos y náuseas en aproximadamente un 6 % y diarrea en un 5 % de los casos. Estas reacciones farmacológicas adversas son previsibles teniendo en cuenta la farmacología de anagrelida (inhibición de la PDE III). El ajuste gradual de la dosis puede ayudar a reducir estas reacciones.

Tabla de reacciones adversas

En la siguiente tabla se presentan las reacciones adversas que han ocurrido en los estudios clínicos, los estudios de seguridad poscomercialización y las notificaciones espontáneas. Dentro de la clasificación de órganos del sistema, se enumeran conforme a la siguiente convención sobre frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada frecuencia

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se ha realizado un número limitado de estudios farmacocinéticos y/o farmacodinámicos para investigar las posibles interacciones entre la anagrelida y otros medicamentos [4].

Efectos de otros principios activos sobre anagrelida

- La anagrelida se metaboliza principalmente por la enzima CYP1A2. Se sabe que la enzima CYP1A2 se inhibe con varios medicamentos como fluvoxamina y enoxacina y que dichos medicamentos pueden, en teoría, influir negativamente en el aclaramiento de la anagrelida.
- Los estudios de interacción in vivo realizados con seres humanos han demostrado que la digoxina y la warfarina no afectan a las propiedades farmacocinéticas de la anagrelida.

Efectos de la anagrelida sobre otros principios activos

- La anagrelida presenta una ligera actividad inhibidora con respecto a la enzima CYP1A2, lo que puede representar un potencial teórico de interacción con otros medicamentos administrados conjuntamente que compartan el mismo mecanismo de aclaramiento (por ejemplo, teofilina).
- La anagrelida es un inhibidor de la PDE III. Los efectos de los medicamentos con propiedades similares, como es el caso de los inótrópos milrinona, enoximona, amrinona, olprinona y cilostazol, se pueden agravar con el uso de anagrelida.

- Los estudios de interacción in vivo realizados con seres humanos han demostrado que la anagrelida no afecta a las propiedades farmacocinéticas de la digoxina o warfarina.
- A las dosis recomendadas para el tratamiento de la trombocitemia esencial, la anagrelida puede potenciar los efectos de otros medicamentos que inhiben o modifican la función plaquetaria (por ejemplo, el ácido acetilsalicílico).
- Un ensayo clínico de interacción realizado en sujetos sanos demostró que la coadministración de dosis repetidas de 1 mg de anagrelida y 75 mg de ácido acetilsalicílico una vez al día puede potenciar los efectos de antiagregación plaquetaria de cada principio activo en comparación con la administración de ácido acetilsalicílico en monoterapia. En algunos pacientes con TE tratados concomitantemente con ácido acetilsalicílico y anagrelida se produjeron hemorragias mayores.

Por lo tanto, antes de iniciar el tratamiento se deben evaluar los posibles riesgos del uso concomitante de anagrelida con ácido acetilsalicílico, particularmente en pacientes con un perfil de riesgo de hemorragia alto.

La anagrelida puede provocar trastornos intestinales en algunos pacientes e impedir la absorción de los anticonceptivos hormonales orales.

Interacciones con los alimentos

- Los alimentos retrasan la absorción de la anagrelida, pero no alteran significativamente la exposición sistémica a la misma.
- Los efectos de los alimentos en la biodisponibilidad no se consideran clínicamente relevantes para el uso de la anagrelida.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis y forma de uso de este medicamento debe ser indicada por un médico con experiencia en el control de la Trombocitemia esencial

Posología

La dosis inicial recomendada de anagrelida es de 1 mg/día administrada por vía oral dividida en dos tomas (0,5 mg/toma).

La dosis inicial se debe mantener durante un mínimo de una semana. Tras una semana, la dosis se puede ajustar de forma individual hasta obtener la dosis eficaz mínima para reducir y/o mantener un recuento de plaquetas inferior a $600 \times 10^9/l$, el nivel ideal es entre $150 \times 10^9/l$ y $400 \times 10^9/l$. El aumento de la dosis no puede superar los 0,5 mg/día en una

sola semana y la dosis única máxima recomendada no puede superar los 2,5 mg. Durante el desarrollo clínico se utilizaron dosis de 10 mg/día.

Los efectos del tratamiento con anagrelida se deben controlar de forma periódica. Si la dosis inicial es > 1 mg/día, el recuento de plaquetas se debe realizar cada dos días durante la primera semana de tratamiento y después una vez a la semana, como mínimo, hasta alcanzar una dosis de mantenimiento estable. Por regla general, se observará un descenso en el recuento de plaquetas en un periodo de 14 a 21 días a partir del inicio del tratamiento y en la mayoría de los pacientes se observará una respuesta terapéutica mantenida adecuada con una dosis de 1 a 3 mg/día (para más información sobre los efectos clínicos).

Pacientes de edad avanzada

Las diferencias farmacocinéticas observadas entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes jóvenes con trombocitemia esencial no justifican el uso de una posología inicial ni una fase de ajuste de dosis diferente para alcanzar una pauta posológica óptima con anagrelida para cada paciente individual.

Durante el desarrollo clínico, aproximadamente el 50 % de los pacientes tratados con anagrelida tenían más de 60 años y no fue necesaria una modificación de la dosis debida a la edad. Sin embargo, como se esperaba, los pacientes en este grupo de edad presentaron una incidencia dos veces mayor de acontecimientos adversos graves (principalmente cardiacos).

Insuficiencia renal

Los datos farmacocinéticos en esta población de pacientes son limitados. Se deben valorar los riesgos y los beneficios potenciales del tratamiento con anagrelida en un paciente con insuficiencia renal antes de iniciar el tratamiento.

Insuficiencia hepática

Los datos farmacocinéticos en esta población de pacientes son limitados. No obstante, el metabolismo hepático es la principal vía de aclaramiento de la anagrelida y se prevé, por tanto, que la función hepática influya en este proceso. Por lo tanto, se recomienda que los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave no sean tratados con anagrelida. Se deben valorar los riesgos y beneficios potenciales del tratamiento con anagrelida en un paciente con insuficiencia hepática leve antes de iniciar el tratamiento.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de anagrelida en niños. La experiencia en niños y adolescentes es muy limitada; anagrelida debe utilizarse con precaución en este grupo de pacientes. En ausencia de unas directrices pediátricas específicas, los criterios diagnósticos de la OMS para el diagnóstico de la trombocitemia esencial en adultos se consideran relevantes para la población pediátrica. Deben seguirse detenidamente las

directrices diagnósticas para la trombocitemia esencial y volver a valorar periódicamente el diagnóstico en caso de duda, haciendo todos los esfuerzos para distinguirla de la trombocitosis hereditaria o secundaria, lo que puede incluir un análisis genético y una biopsia de médula ósea.

Normalmente, se contempla el tratamiento citorreductor en los pacientes pediátricos de alto riesgo.

El tratamiento con anagrelida únicamente debe iniciarse cuando el paciente muestre signos de progresión de la enfermedad o presente trombosis. Si se inicia el tratamiento, se deben supervisar con frecuencia los beneficios y los riesgos del tratamiento con anagrelida y se debe evaluar periódicamente la necesidad de seguir con el tratamiento. El médico responsable decide cuáles son los valores ideales de plaquetas en función de cada paciente concreto.

Se considerará la suspensión del tratamiento en los pacientes pediátricos que no respondan satisfactoriamente al tratamiento después de aproximadamente 3 meses.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica.
- Inserto versión 01 2016
- Información para prescribir versión 01 2016

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora y teniendo en cuenta que se allegó un estudio de bioequivalencia in vivo como soporte a la solicitud se considera que el interesado debe con respecto a este estudio:

1. Allegar el certificado de análisis para el lote del producto de referencia empleado, ya que sólo se encontró el certificado del producto en evaluación.
2. Aclarar cuál es el tamaño de lote de donde se tomaron las muestras para el estudio de bioequivalencia (producto test).
3. Adjuntar archivo de Excel con los datos concentración vs tiempos correspondientes a las muestras de los voluntarios.

4. Allegar la fórmula cualicuantitativa del producto en evaluación indicando la función de cada uno de los excipientes empleados.

3.1.1.5 BELEODAQ®

Expediente : 20120393
 Radicado : 2016178746
 Fecha : 13/12/2016
 Interesado : Vitalchem Laboratories de Colombia S.A.

Composición: Cada vial contiene 500mg de Belinostat

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstitución a solución I.V.

Indicaciones: Tratamiento de pacientes con linfoma de células T periférico refractario o reincidente.

Contraindicaciones: No informa

Precauciones y advertencias:

Toxicidad Hematológica

Beleodaq puede causar trombocitopenia, leucopenia (neutropenia y linfopenia) y/o anemia; Se debe controlar los conteos sanguíneos semanalmente durante el tratamiento y modificar la dosis según sea necesario.

Infecciones

Se han producido infecciones graves y algunas veces mortales, incluyendo neumonía y sepsis, con Beleodaq. No administre Beleodaq a pacientes con una infección activa. Los pacientes con un historial de quimioterapia extensiva o intensiva pueden estar en mayor riesgo de infecciones potencialmente mortales.

Hepatotoxicidad

Beleodaq puede causar hepatotoxicidad fatal y anomalías en la función hepática. Se debe monitorear las pruebas de función hepática antes del tratamiento y antes del comienzo de cada ciclo. Se debe interrumpir o ajustar la dosis hasta la recuperación, o discontinuar permanentemente Beleodaq basado en la gravedad de la toxicidad hepática.

5.4 Síndrome de Lisis Tumoral

El síndrome de lisis tumoral se ha producido en pacientes tratados con Beleodaq en el ensayo clínico de pacientes con PTCL reincidente o refractario. Vigile a los pacientes con enfermedad en estadio avanzado y/o carga tumoral alta y tome las precauciones apropiadas.

Toxicidad gastrointestinal

Nausea, vómitos y diarrea se producen con Beleodaq y puede requerir el uso de medicamentos antieméticos y antidiarreicos.

Toxicidad embriofetal

Beleodaq puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Beleodaq puede causar teratogenicidad y / o letalidad embrio-fetal porque es genotóxico y se dirige a células que se dividen activamente. Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas para evitar el embarazo mientras reciben Beleodaq. Si este medicamento se usa durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras toma este medicamento, la paciente debe ser informada de un riesgo potencial para el feto.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas graves se describen con más detalle en otras secciones de la información de prescripción.

- Toxicidad Hematológica
- Infección
- Hepatotoxicidad
- Síndrome de Lisis Tumoral
- Toxicidad gastrointestinal

Las reacciones adversas más comunes observadas en el ensayo de pacientes con PTCL recaído o refractario tratados con Beleodaq fueron náuseas, fatiga, pirexia, anemia y vómitos

Interacciones:

Inhibidores de UGT1A1

Belinostat es principalmente metabolizado por UGT1A1. Evite la administración concomitante de Beleodaq con fuertes inhibidores de la UGT1A1.

Warfarina

La coadministración de Beleodaq y warfarina no dio lugar a ningún aumento clínicamente relevante de la exposición plasmática de la warfarina-R ni de la S-warfarina que requiriera un ajuste de la dosis

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo Etario:

Información sobre dosificación

La dosis recomendada de Beleodaq es de 1.000 mg/m² administrada durante 30 minutos por infusión intravenosa una vez al día en los días 1-5 de un ciclo de 21 días. Los ciclos

pueden repetirse cada 21 días hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Modificación de la dosis para las toxicidades hematológicas y no hematológicas

La Tabla 1 muestra las modificaciones recomendadas de la dosis de Beleodaq para toxicidades hematológicas y no hematológicas. Ajustes de la dosis base para la trombocitopenia y la neutropenia en los recuentos de nadir plaquetario y nadir neutrófilo absoluto (valor más bajo) en el ciclo de terapia anterior.

- El recuento absoluto de neutrófilos (ANC) debe ser mayor o igual a $1,0 \times 10^9/L$ y el recuento de plaquetas debe ser mayor o igual a $50 \times 10^9 / L$ antes del inicio de cada ciclo y antes de reanudar el tratamiento después de la toxicidad. Se debe reanudar el tratamiento posterior con Beleodaq de acuerdo con las directrices descritas en la Tabla 1 a continuación. Se debe suspender Beleodaq en pacientes con nadir recurrente de ANC inferior a $0,5 \times 10^9/L$ y/o nadada recurrente de plaquetas menor de $25 \times 10^9 / L$ después de dos dosis de reducción.
- Otras toxicidades deben ser NCI-CTCAE Grado 2 o menos antes del re-tratamiento.

Se debe monitorear los recuentos sanguíneos completos en la línea base y semanalmente. Se deben realizar pruebas químicas en suero, incluyendo las funciones renal y hepática antes del inicio de la primera dosis de cada ciclo.

Tabla 1: Modificaciones de la dosis para las toxicidades hematológicas y no hematológicas.

	Modificación de la dosis
Modificaciones de la dosis debidas a Toxicidades Hematológicas	
Conteo de plaquetas $\geq 25 \times 10^9/L$ y nadir ANC $\geq 0.5 \times 10^9/L$	Sin Cambio
Nadir ANC $< 0.5 \times 10^9/L$ (Cualquier conteo plaquetario)	Disminuir la dosis en un 25% (750 mg/m ²)
Cualquier conteo plaquetario $< 25 \times 10^9/L$ (cualquier nadir ANC)	
Modificaciones de la dosis debidas a Toxicidades no Hematológicas	
Cualquier CTCAE Grado 3 o reacción adversa 4 ^a	Disminuir la dosis en un 25% (750mg/m ²)
Recurrencia de CTCAE Grado 3 o reacciones adversas 4 después de 2 reducciones de dosis.	Descontinuar Beleodaq

a. Para náuseas, vómitos y diarrea, sólo se modifica la dosis si la duración es superior a 7 días con tratamiento de apoyo

Pacientes con actividad de UGT1A1 reducida

Se debe reducir la dosis inicial de Beleodaq a 750 mg/m² en pacientes que se sabe que son homocigóticos para el alelo UGT1A1 * 28

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica.
- Protección de datos de la Información no divulgada según decreto 2085 de 2002.
- Inserto Allegado mediante radicado No. 2016178746

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que dada la extensa información el interesado debe allegar la información de acuerdo con lo establecido en la Guía para la Presentación de la Evaluación Farmacológica para Medicamento Nuevo y Producto Nuevo -SEMPB.

3.1.1.6 MEDIAVEN®

Expediente : 20119256
 Radicado : 2016167618
 Fecha : 23/11/2016
 Interesado : Ongresso Colombia S.A.S.

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 30 mg de naftazona

Forma farmacéutica: Comprimido Recubierto

Indicaciones: Tratamiento de los síntomas relacionados con la insuficiencia venosa crónica y linfática. Incluyendo condición prevaricosa (piernas pesadas, edema de tobillo intermitente, calambres nocturnos en las piernas, etc.) los requisitos relacionados con el síndrome post-trombótico (venas varicosas dolorosas) y el malestar que ocurre en las piernas en las mujeres que utilizan anticonceptivos hormonales.

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

Precauciones y advertencias: Naftazona debe ser utilizado con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave y en pacientes con insuficiencia renal ya que la farmacocinética no ha sido estudiada ampliamente en pacientes con enfermedad hepática y renal.

Reacciones adversas: Los eventos adversos más comunes son gastrointestinales. Trastornos gastrointestinales se observaron en aproximadamente el 3,5% de los pacientes.

Resumen tabulado de las reacciones adversas.

Fuente de datos para el perfil de efectos indeseables es a partir de datos de ensayos clínicos y estudios observacionales era post-comercialización.

Efectos	Muy común ≥ 1/10	común ≥ 1/100 a < 1/10	Poco común ≥ 1/1,000 a < 1/100	Raro ≥ 1/10,000 a < 1/1,000	Muy raro < 1/10,000	No conocida
Desordenes psiquiátricos		Somnolencia ⁺				
Desordenes del sistema nervioso			Dolor de cabeza, mareos.			
Desordenes gastrointestinales		Dolor epigástrico, trastornos gastrointestinal no especificado.	Nauseas ⁺⁺			

+ Reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos y sólo se produjo en un grado superior en el grupo del placebo.

++ Sólo se informó en un estudio observacional post-comercialización y no en el programa de ensayos clínicos. Las náuseas pueden ser incluidas en conjunto con molestias gastrointestinales

Interacciones: No se conocen interacciones

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario: Mediaven 30 mg debe administrarse una vez al día, preferiblemente al medio día.

Está indicado en adultos, no está indicado el uso de niños menores de 18 años

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. 2016167618
- Prospecto información para el paciente Allegado mediante radicado No. 2016167618

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios fase III con adecuada casuística, mayor tiempo de seguimiento dada la cronicidad de la indicación propuesta con desenlaces de relevancia clínica teniendo en cuenta que lo presentado corresponde a estudios clínicos con fallas metodológicas, corto seguimiento, baja casuística y número de pacientes.

En cuanto el plan de gestión de riesgo, el cual fue preevaluado por el grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, la Sala considera que:

1. El interesado debe presentar el último PSUR/PBRER para este medicamento.

2. Se considera que se debe contemplar la conveniencia de realizar un seguimiento a las interacciones medicamentosas (principalmente con AINES y anticoagulantes) que se presenten en nuestra población, por lo tanto se solicita hacer énfasis en el reporte de estos eventos.

3.1.1.7 RIFANIL®

Expediente : 20110687
Radicado : 2016077202 / 2016092427 / 2016172400
Fecha : 01/12/2016
Interesado : Vesalius Pharma S.A.S
Fabricante : Claripack S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene rifapentina 150 mg

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

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

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

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

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

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

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario: Tuberculosis pulmonar activa:
Adultos

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

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

Profilaxis de la tuberculosis latente:

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

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

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

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. 2016012850, emitido mediante Acta No. 22 de 2016, numeral 3.1.1.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 22 de 2016, numeral 3.1.1.1., por cuanto no allegó información pros comercialización analizada que permita conocer el balance riesgo/beneficio actual de la molécula, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia.

3.1.1.8. AKYNZEO®

Expediente : 20110134
 Radicado : 2016071402 / 2016171855
 Fecha : 30/11/2016
 Interesado : Stendhal Colombia S.A.S
 Fabricante : Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd

Composición:

Cada Cápsula de gelatina dura contiene: tres tabletas de netupitant 100 mg cada una y una cápsula blanda con 0.5 mg de palonosetrón

Forma farmacéutica: Cápsula de gelatina dura que contiene en su interior tres tabletas y una cápsula blanda.

Indicaciones:

Prevención de la náusea y vómito agudo y tardío asociado a quimioterapia con cisplatino altamente emetizante en pacientes con cáncer

Prevención de la náusea y vómito agudo y tardío asociado a quimioterapia moderadamente emetizante en pacientes con cáncer

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes. Embarazo y Lactancia

Precauciones y advertencias: Estreñimiento

Síndrome serotoninérgico

Prolongación del intervalo QT

Medicamentos quimioterapéuticos que son sustratos de CYP3A4 como Docetaxel
excipientes de la fórmula.

Este medicamento no se debe utilizar para prevenir las náuseas y los vómitos en los días siguientes a la quimioterapia si no están asociados a otra administración de quimioterapia.

No se debe utilizar para tratar las náuseas y los vómitos después de la quimioterapia.
Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave

Este medicamento se debe utilizar con precaución en los pacientes que reciban de forma concomitante principios activos por vía oral que se metabolizan principalmente por CYP3A4 y con un margen terapéutico estrecho, tales como ciclosporina, tacrolímús, sirolímús, everolimús, alfentanilo, diergotamina, ergotamina, fentanilo y quinidina

Netupitant puede también afectar a la eficacia de los medicamentos quimioterapéuticos que necesitan la activación por el metabolismo de CYP3A4.

Akynzeo® contiene sorbitol y sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción de glucosa o galactosa o déficit de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento

los pacientes con hipersensibilidad conocida a los cacahuates o a la soya deben ser estrechamente controlados por si presentan signos de reacción alérgica.

Reacciones adversas: Cefalea (3,6 %), estreñimiento (3,0 %) y fatiga (1,2 %). Ninguna de estas reacciones fue grave

Interacciones:

Cuando Akynzeo® se utiliza de forma concomitante con otro inhibidor de CYP3A4, podrían aumentar las concentraciones plasmáticas de netupitant. Cuando Akynzeo® se utiliza de forma concomitante con medicamentos que inducen la actividad de CYP3A4, podrían disminuir las concentraciones plasmáticas de netupitant y, por tanto, disminuir la eficacia. Este medicamento puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos administrados de forma concomitante que se metabolizan por CYP3A4. Interacción con sustratos de CYP3A4:

- Dexametasona
- Midazolam o de otras benzodiazepinas metabolizadas por CYP3A4 (alprazolam, triazolam)
- Medicamentos serotoninérgicos (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [ISRS])
- La administración concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol) se debe abordar con precaución, y se debe evitar la administración concomitante con inductores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina).
- Se recomienda precaución cuando se administre netupitant junto con un sustrato oral de esta enzima (por ejemplo, zidovudina, ácido valproico, morfina).
- Se recomienda precaución cuando se administre netupitant junto con digoxina o con otros sustratos de P-gp como dabigatrán o colchicina

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario: Adultos

Se debe administrar una cápsula que contiene 300 mg de Netupitan y 0,5 de Palonosetrón. Aproximadamente una hora antes de comenzar cada ciclo de quimioterapia., puede tomarse con o sin alimentos.

Akynzeo® se toma antes de la quimioterapia para prevenir las náuseas y los vómitos. No tome Akynzeo® en los días posteriores a la quimioterapia, a menos que esté a punto de recibir otro ciclo de quimioterapia.

Se debe reducir la dosis recomendada de dexametasona oral en un 50 % aproximadamente cuando se administre junto con Akynzeo®

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. 2016012486 emitido mediante Acta No.

20 de 2016, numeral 3.1.1.5, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Declaración de Nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002
- Protección de información no divulgada
- Inserto Versión 1 fecha 31 de Marzo de 2016
- Información para prescribir Versión 1 fecha 31 de Marzo de 2016

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 20 de 2016, numeral 3.1.1.5., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia, teniendo en cuenta que son necesarios estudios clínicos adicionales dado que la evidencia de eficacia comparada con otras combinaciones es escasa y el aporte a la eficacia de la terapia con solo palonosetron es marginal de acuerdo con los resultados presentados.

3.1.1.9. NITINE

Expediente : 20110232
Radicado : 2016072668 / 2016172592
Fecha : 01/12/2016
Interesado : Vexxor Medical INC.
Fabricante : Colompack S.A.

Composición:

Cada Cápsula de 2 mg contiene:
Nitisinona 2 mg

Cada Cápsula de 5 mg contiene:
Nitisinona 5 mg

Cada Cápsula de 10 mg contiene:
Nitisinona 10 mg

Forma farmacéutica: Cápsulas

Indicaciones: Inhibidor enzimático. Tratamiento de tirosinemia tipo I, enfermedad pediátrica poco frecuente causada por una deficiencia de la fumaryl acetoacetato

hidrolasa (FAH), una enzima esencial en la vía de catabolismo de la tirosina. La deficiencia de FAH lleva a la acumulación de sustancias tóxicas en el cuerpo, ocasionando daños en hígado y riñón.

Nitisinona es también usada en el tratamiento de condiciones relacionadas con alcaptonurias no severas.

Nitisinona está indicada para el tratamiento de pacientes con diagnóstico confirmado de HT1. Este medicamento debe usarse junto con una dieta baja en proteínas, tirosina y fenilalanina

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

Las madres que reciben Nitisinona no deben amamantar.

Precauciones y advertencias: Interacciones

No se dispone de estudios formales de interacción con otros medicamentos. Nitisinona se metaboliza in vitro por la CYP 3A4 y por lo tanto puede ser necesario ajuste de la dosis, cuando la Nitisinona se administra conjuntamente con inhibidores o inductores de esta enzima.

Basándose en estudios in vitro no se espera que la Nitisinona inhiba las enzimas CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4. No hay estudios formales de interacción con alimentos. Sin embargo, la Nitisinona ha sido co-administrada con alimentos durante los estudios de eficacia y seguridad. Por lo tanto, se recomienda que si al iniciar el tratamiento con Nitisinona debe mantenerse sobre una base rutinaria de alimentos.

Embarazo y lactancia

Embarazo

No existen aún datos suficientes sobre la utilización de Nitisinona en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. El riesgo potencial en humanos es desconocido. Nitisinona no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

Lactancia

No se ha determinado si la Nitisinona se excreta en la leche materna humana. Los estudios en animales han mostrado efectos adversos postnatales por la exposición a Nitisinona en la leche. Por lo tanto, las madres que reciben Nitisinona no deben amamantar, ya que el riesgo para el lactante no puede excluirse

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No están disponibles estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Reacciones adversas:

A continuación se enumeran Las reacciones adversas posibles relacionadas con el tratamiento, clasificadas por órganos y sistemas y frecuencia absoluta.

Las frecuencias se clasifican como muy frecuentes (1/10), frecuentes (entre 1/100 y 1/10), poco frecuentes (1/1.000 a 1/100), raras (1/10.000 a 1/1.000), muy raras (<1/10.000) y no conocida (que no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

De sangre y del sistema linfático

Frecuentes: trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia

Poco frecuentes: leucocitosis

Trastornos oculares

Frecuentes: conjuntivitis, opacidad corneal, queratitis, fotofobia, dolor ocular

Poco frecuente: blefaritis

La piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: dermatitis exfoliativa, exantema eritematoso, prurito

El tratamiento con Nitisinona está asociado con niveles elevados de tirosina. Los niveles elevados de tirosina se han asociado con opacidad corneal y lesiones hiperqueratósicas. La restricción de tirosina y fenilalanina en la dieta debería limitar la toxicidad asociada a este tipo de tirosinemia

Interacciones: No se han realizado estudios formales de interacción con otros medicamentos.

La nitisinona se metaboliza in vitro por la CYP 3A4, por lo que puede ser necesario hacer un ajuste de la dosis cuando la nitisinona se administra conjuntamente con inhibidores o inductores de esta enzima.

A partir de los estudios realizados in vitro, no es previsible que la nitisinona inhiba el metabolismo mediado por CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4.

No se han realizado estudios formales de interacción con alimentos con Orfadin cápsulas duras. No obstante, la nitisinona se ha administrado junto con alimentos durante la generación de datos de eficacia y seguridad. Por lo tanto, se recomienda que, si se inicia el tratamiento de nitisinona con Orfadin cápsulas duras con alimentos, se debe mantener de manera rutinaria

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario: Posología

El tratamiento con Nitisinona debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con HT-1. El tratamiento de todos los genotipos de la enfermedad debe iniciarse tan pronto como sea posible para aumentar la supervivencia global y evitar complicaciones, como insuficiencia hepática, cáncer hepático y la enfermedad renal. Adjunto al tratamiento Nitisinona, es necesaria una dieta pobre en fenilalanina y tirosina y debería ser seguido por el seguimiento de los aminoácidos plasmáticos.

La dosis de Nitisinona debería ajustarse individualmente.

La dosis inicial recomendada en la población pediátrica y de adultos es de 1 mg / kg de peso corporal / día dividida en 2 dosis administradas por vía oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016012487 emitido en el Acta No. 20 de 2016, numeral 3.1.1.6, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto radicado bajo número 2016072668
- Inclusión del producto nitisinona como medicamento vital no disponible, a la luz del Decreto 481 de 2004.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 20 de 2016, numeral 3.1.1.6., 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 Cápsula de 2 mg contiene:
Nitisinona 2 mg**

**Cada Cápsula de 5 mg contiene:
Nitisinona 5 mg**

**Cada Cápsula de 10 mg contiene:
Nitisinona 10 mg**

Forma farmacéutica: Cápsulas

Indicaciones:

Nitisinona está indicada para el tratamiento de pacientes con diagnóstico confirmado, clínico, genético y paraclínico de tirosinemia tipo 1 (HT1) incluyendo al menos niveles de tirosina y succinil acetona. Este medicamento debe usarse junto con una dieta baja en proteínas, tirosina y fenilalanina.

Este producto debe ser prescrito y supervisado por un especialista en el manejo de pacientes con enfermedades metabólicas, y se debe realizar un seguimiento regular con revisiones periódicas de la evolución del paciente que permita establecer la calidad, eficacia y seguridad de la respuesta.

No se recomienda la indicación alcaptonuria dado la insuficiente evidencia aportada para soportar la seguridad y eficacia de la misma.

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

Las madres que reciben Nitisinona no deben amamantar.

Precauciones y advertencias: Interacciones

No se dispone de estudios formales de interacción con otros medicamentos. Nitisinona se metaboliza in vitro por la CYP 3A4 y por lo tanto puede ser necesario ajuste de la dosis, cuando la Nitisinona se administra conjuntamente con inhibidores o inductores de esta enzima.

Basándose en estudios in vitro no se espera que la Nitisinona inhiba las enzimas CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4. No hay estudios formales de interacción con alimentos. Sin embargo, la Nitisinona ha sido co-administrada con alimentos durante los estudios de eficacia y seguridad. Por lo tanto, se recomienda que si al iniciar el tratamiento con Nitisinona debe mantenerse sobre una base rutinaria de alimentos.

Embarazo y lactancia

Embarazo

No existen aún datos suficientes sobre la utilización de Nitisinona en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. El riesgo potencial en humanos es desconocido. Nitisinona no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

Lactancia

No se ha determinado si la Nitisinona se excreta en la leche materna humana. Los estudios en animales han mostrado efectos adversos postnatales por la exposición

a Nitisinona en la leche. Por lo tanto, las madres que reciben Nitisinona no deben amamantar, ya que el riesgo para el lactante no puede excluirse
Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No están disponibles estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Monitoreo periódico de succinil acetona urinaria y alfa fetoproteína plasmática, así como pruebas de función hepática y recuento de plaquetas y leucocitos. Examen con lámpara de hendidura antes y durante el tratamiento.

Riesgo de aumentar el deterioro cognitivo.

Reacciones adversas:

A continuación se enumeran Las reacciones adversas posibles relacionadas con el tratamiento, clasificadas por órganos y sistemas y frecuencia absoluta.

Las frecuencias se clasifican como muy frecuentes (1/10), frecuentes (entre 1/100 y 1/10), poco frecuentes (1/1.000 a 1/100), raras (1/10.000 a 1/1.000), muy raras (<1/10.000) y no conocida (que no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

De sangre y del sistema linfático

Frecuentes: trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia

Poco frecuentes: leucocitosis

Trastornos oculares

Frecuentes: conjuntivitis, opacidad corneal, queratitis, fotofobia, dolor ocular

Poco frecuente: blefaritis

La piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: dermatitis exfoliativa, exantema eritematoso, prurito

El tratamiento con Nitisinona está asociado con niveles elevados de tirosina. Los niveles elevados de tirosina se han asociado con opacidad corneal y lesiones hiperqueratósicas. La restricción de tirosina y fenilalanina en la dieta debería limitar la toxicidad asociada a este tipo de tirosinemia

Interacciones: No se han realizado estudios formales de interacción con otros medicamentos.

La nitisinona se metaboliza in vitro por la CYP 3A4, por lo que puede ser necesario hacer un ajuste de la dosis cuando la nitisinona se administra conjuntamente con inhibidores o inductores de esta enzima.

A partir de los estudios realizados in vitro, no es previsible que la nitisinona inhiba el metabolismo mediado por CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4.

No se han realizado estudios formales de interacción con alimentos con Orfadin cápsulas duras. No obstante, la nitisinona se ha administrado junto con alimentos durante la generación de datos de eficacia y seguridad. Por lo tanto, se recomienda que, si se inicia el tratamiento de nitisinona con Orfadin cápsulas duras con alimentos, se debe mantener de manera rutinaria

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario: Posología

El tratamiento con Nitisinona debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con HT-1. El tratamiento de todos los genotipos de la enfermedad debe iniciarse tan pronto como sea posible para aumentar la supervivencia global y evitar complicaciones, como insuficiencia hepática, cáncer hepático y la enfermedad renal. Adjunto al tratamiento Nitisinona, es necesaria una dieta pobre en fenilalanina y tirosina y debería ser seguido por el seguimiento de los aminoácidos plasmáticos.

La dosis de Nitisinona debería ajustarse individualmente.

La dosis inicial recomendada en la población pediátrica y de adultos es de 1 mg / kg de peso corporal / día dividida en 2 dosis administradas por vía oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 8.2.7.0.N190

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto a la información aprobada en la presente Acta.

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.

En cuanto a la solicitud de inclusión de los productos Nitisinone 2 mg, 5 mg, 10 mg, en el Listado de medicamentos vitales no disponibles, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora (SEMPB) considera:

1. La Normatividad relacionada con la conformación del listado:

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Acta No. 05 de 2017 SEMPB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



GP 202 - 1

SC 7341 - 1

CO-SC-7341-1

- 1.1 **Definición de Medicamento vital no disponible:** “Es un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes y que por condiciones de baja rentabilidad en su comercialización, no se encuentra disponible en el país o las cantidades no son suficientes” (Artículo 2 del Decreto 481/2004)
- 1.2 **Determinación del medicamento Vital no disponible:** “... La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas” (Artículo 3 del Decreto 481/2004)
- 1.3 **Criterios para determinar que un medicamento es vital no disponible.** “Para determinar la condición de un medicamento vital no disponible, este deberá ajustarse a la definición de que trata el artículo 2º del presente decreto y cumplir con los siguientes criterios: a) Que no se encuentre en fase de investigación clínica; b) Que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades; c) Que no cuente con sustitutos en el mercado” (Artículo 3 del Decreto 481/2004)
- 2 **El requisito para la inclusión en Normas farmacológicas:** Aprobación de la evaluación farmacológica
- 3 **El Proceso de la evaluación farmacológica:** evaluación que realiza la SEMPB de la eficacia y seguridad del medicamento (estudios preclínicos y clínicos), teniendo en cuenta las siguientes características del producto:
 - Eficacia
 - Seguridad
 - Dosificación
 - Indicaciones
 - Contraindicaciones, interacciones, y advertencias
 - Relación beneficio-riesgo
 - Toxicidad
 - Farmacocinética

- Condiciones de comercialización
- Restricciones especiales

En el caso del medicamento Nitisinone:

- La Evaluación farmacológica del medicamento Nitisinone se aprueba para la indicación solicitada
- El principio activo se incluye en las normas farmacológicas
- De acuerdo con la evidencia científica disponible y la revisión de los medicamentos disponibles en el país, el medicamento Nitisinone no tiene sustitutos en el mercado
- El medicamento Nitisinone 2mg, 5mg, 10mg no se encuentra en estudios de investigación para la indicación de Tirosinemia 1

Teniendo en cuenta lo anterior, la Sala incluye el producto Nitisinone 2mg, 5mg, 10mg en el Listado de Medicamentos Vitales No disponibles para la indicación aprobada en el presente concepto.

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

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

Composición: Cada mL contiene de 100 mg de mepolizumab

Forma farmacéutica: Polvo para solución

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

El interesado presenta respuesta al Auto No. 2016013851 del 21/11/2016, generado por concepto emitido mediante Acta No. 25 de 2016, numeral 3.1.1.2., en el sentido de solicitar un cambio en la redacción de la indicación, quedando de la siguiente manera:

Indicaciones:

NUCALA está indicado como un tratamiento de mantenimiento de adición para asma eosinofílica grave en pacientes mayores de 18 años inadecuadamente controlados con altas dosis de corticoesteroides inhalados y un controlador adicional

Adicionalmente el interesado solicita los siguientes puntos:

Inclusión del termino “anafilaxis” como parte de las advertencias “hipersensibilidad y reacciones de administración”:

Precauciones y Advertencias:

NUCALA no debe usarse para tratar las exacerbaciones del asma aguda. Los eventos adversos o las exacerbaciones relacionados con asma pueden ocurrir durante el tratamiento con *NUCALA*. Se debe indicar a los pacientes que busquen atención médica si el asma no se controla o empeora después de iniciar el tratamiento con *NUCALA*. La discontinuación abrupta de los corticosteroides después de iniciar el tratamiento con *NUCALA* no se recomienda. Las reducciones en las dosis de corticosteroides, si se requieren, deben ser graduales y realizarse bajo la supervisión de un médico.

Hipersensibilidad y Reacciones de Administración

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

Infecciones parasitarias

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

Inclusión “data post-mercadeo”

Reacciones adversas:

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

La frecuencia de reacciones adversas se define usando la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), **no común** ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) y **rara** ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$).

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

* Los síntomas más frecuentes relacionados con inyecciones subcutáneas incluyen: dolor, eritema, hinchazón, prurito y sensación quemante.

Datos Post-comercialización

Clase de sistema órgano	Reacciones adversas	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia	Rara

Así mismo, se solicita aprobación de la IPP e inserto número de versión GDS05/IP105
Fecha de emisión: 02 junio 2016 e inserto GDS05/IP105 (02 de Junio de 2016).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 25 de 2016, numeral 3.1.1.2., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta mencionada en el sentido de indicar que las indicaciones son las siguientes:

Indicaciones:

Nucala está indicado como un tratamiento de mantenimiento de adición para asma eosinofílica grave en pacientes mayores de 18 años inadecuadamente controlados con altas dosis de corticosteroides inhalados y un controlador adicional

Adicionalmente, la Sala aclara que las Precauciones y Advertencias y Reacciones adversas son las siguientes y no como aparece en el Acta No. 25 de 2016, numeral 3.1.1.2.,:

Precauciones y Advertencias:

Nucala no debe usarse para tratar las exacerbaciones del asma aguda.

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

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

Hipersensibilidad y Reacciones de Administración

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

Infecciones parasitarias

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

Reacciones adversas:

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

La frecuencia de reacciones adversas se define usando la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), no común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$) y rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$).

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

*** Los síntomas más frecuentes relacionados con inyecciones subcutáneas incluyen: dolor, eritema, hinchazón, prurito y sensación quemante.**

Datos Post-comercialización

<u>Clase de sistema órgano</u>	<u>Reacciones adversas</u>	<u>Frecuencia</u>
<u>Trastornos del sistema inmunológico</u>	<u>Reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia</u>	<u>Rara</u>

Así mismo, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir versión GDS05/IPI05 de fecha 02 de Junio de 2016.

3.1.1.11. OCREVUS

Expediente : 20115374
Radicado : 2016134647
Fecha : 23/09/2016
Interesado : Productos Roche S.A

Composición: Cada vial contiene 300 mg de ocrelizumab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: Ocrevus está indicado para el tratamiento de pacientes con formas recidivantes de esclerosis múltiple (EMR) para suprimir las recaídas y la progresión de la enfermedad (actividad de la enfermedad clínica y subclínica) [1, 2].

Ocrevus está indicado para el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple progresiva primaria (EMPP) para retrasar la progresión de la enfermedad y reducir el deterioro de la velocidad de marcha [1, 2].

Contraindicaciones: Ocrevus está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al ocrelizumab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias: Reacciones relacionadas con la infusión (RRI)
Ocrevus se asocia a RRI, que pueden estar relacionadas con la liberación de citocinas y de otros mediadores químicos.

Los síntomas de una RRI pueden presentarse en cualquier infusión, pero se han registrado más frecuentemente durante la primera. Las RRI pueden producirse en un plazo de 24 horas desde la infusión. Estas reacciones pueden manifestarse por prurito, exantema, urticaria, eritema, irritación de garganta, dolor bucofaríngeo, disnea, edema faríngeo o laríngeo, sofocos, hipotensión, pirexia, fatiga, cefalea, mareos, náuseas y taquicardia. Se debe observar a los pacientes tratados con OCREVUS durante al menos 1 hora después de finalizar la infusión para detectar cualquier signo o síntoma de una RRI [3, 4, 5]. Los médicos deben advertir a los pacientes de que las RRI pueden producirse en un plazo de 24 horas desde la infusión.

También pueden producirse reacciones de hipersensibilidad (reacciones alérgicas agudas al fármaco). Las RRI pueden ser clínicamente indistinguibles de las reacciones de hipersensibilidad agudas (mediadas por IgE) de tipo 1.

Para obtener información sobre la premedicación para reducir la frecuencia y la gravedad de las RRI, véase el apartado 2.2 Posología y forma de administración).

Manejo de las reacciones relacionadas con la infusión.

En lo que respecta a los pacientes que sufran síntomas de RRI potencialmente mortales, graves o de leves a moderadas, véase el apartado 2.2 Posología y forma de administración - Ajustes de la infusión durante el tratamiento.

Si el paciente sufre síntomas pulmonares graves (por ejemplo: broncoespasmo, crisis asmática), se interrumpirá la infusión inmediata y permanentemente. Después de administrar tratamiento sintomático, se debe vigilar al paciente hasta que se hayan resuelto los síntomas pulmonares, ya que se puede producir un empeoramiento después de la mejoría inicial de los síntomas clínicos.

Durante las infusiones de Ocrevus puede producirse hipotensión arterial como síntoma de una reacción relacionada con la infusión. En consecuencia, se planteará la suspensión de la medicación antihipertensora en las 12 horas anteriores a la infusión y durante cada infusión de Ocrevus. No se ha estudiado a pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva (clases III y IV de la escala de la New York Heart Association).

Reacciones de hipersensibilidad

No se han notificado reacciones de hipersensibilidad con Ocrevus en los ensayos clínicos comparativos [6].

Desde el punto de vista de los síntomas, puede ser difícil distinguir las reacciones de hipersensibilidad de las RRI. Durante cualquier infusión puede producirse una reacción de hipersensibilidad, aunque generalmente no se presentan en la primera. En infusiones posteriores, si aparecen síntomas más graves que los anteriores o surgen nuevos síntomas graves, se debe considerar cuanto antes una posible reacción de hipersensibilidad. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad durante una infusión, se detendrá la infusión inmediata y permanentemente. Los pacientes con hipersensibilidad conocida al ocrelizumab mediada por IgE no deben ser tratados.

Infecciones

En pacientes con una infección activa se debe retrasar la administración de Ocrevus hasta que se haya resuelto la infección.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP)

No se han identificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP) en ensayos clínicos con OCREVUS. Se han observado casos de infección por el virus de

John Cunningham (virus JC), que dio lugar a una LEMP en pacientes tratados con anticuerpos anti-CD20 y otras terapias de la esclerosis múltiple y se asoció a factores de riesgo (por ejemplo: población de pacientes, politerapia con inmunosupresores). Sin embargo, no puede descartarse el riesgo de LEMP. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas iniciales de LEMP —que pueden incluir cualquier signo o síntoma neurológico de nueva aparición, o el empeoramiento de los ya existentes—, dado que pueden ser similares a los de una recaída de la esclerosis múltiple.

Se considerará la evaluación de la LEMP, que incluye la resonancia magnética nuclear (RMN), preferiblemente con contraste (en comparación con la RMN previa al tratamiento), la realización de análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) para confirmar la presencia de ADN del virus JC y evaluaciones neurológicas repetidas.

Se suspenderá la administración de Ocrevus si se sospecha una LEMP; de confirmarse, se retirará definitivamente el tratamiento.

Reactivación de la hepatitis B

No se notificaron casos de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes con esclerosis múltiple tratados con Ocrevus. En pacientes tratados con anticuerpos anti-CD20 se han notificado casos de reactivación del VHB, que en ocasiones provocó una hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y la muerte.

Antes de iniciar el tratamiento con Ocrevus se deben realizar pruebas de detección del VHB a todos los pacientes, según las pautas locales. No se debe tratar con Ocrevus a los pacientes con infección activa por el VHB (es decir, una infección activa confirmada por los resultados positivos en las pruebas de detección del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B [HBsAg] y de los anticuerpos anti-HB. Los pacientes con resultados positivos en las pruebas serológicas (es decir, negativos para el HBsAg [HBsAg-] y positivos para el anticuerpo contra el antígeno nuclear del VHB [HBcAb+]); los portadores del VHB [HBsAg+] deben consultar a expertos en hepatopatías antes de iniciar el tratamiento, y se los debe controlar y tratar conforme a las pautas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Tratamiento con inmunodepresores antes, durante y después del tratamiento con Ocrevus

Cuando se instaure el tratamiento con Ocrevus después de una terapia inmunosupresora o se instaure dicha terapia después de administrar Ocrevus, hay que considerar la posibilidad de que los efectos farmacodinámicos se superpongan. Se debe actuar con cautela al prescribir Ocrevus, teniendo en cuenta la farmacodinámica de otros fármacos modificadores de la esclerosis múltiple. No se ha estudiado el uso de Ocrevus en combinación con otros fármacos modificadores de la esclerosis múltiple.

Vacunaciones

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas con virus vivos o atenuados después del tratamiento con OCREVUS; no se recomienda administrar vacunas de microorganismos vivos o atenuados durante el tratamiento ni hasta constatar la repleción de los linfocitos B.

Después del tratamiento con Ocrevus durante 2 años, las proporciones de pacientes con títulos positivos de anticuerpos contra *S. pneumoniae*, el virus de la parotiditis, de la rubéola y la varicela fueron generalmente similares a las proporciones iniciales [6].

No se dispone de datos sobre el efecto de la vacunación en pacientes que reciben Ocrevus. Los médicos deben revisar el estado de vacunación de los pacientes antes de considerarlos para el tratamiento con Ocrevus. En el caso de los pacientes que necesiten alguna vacunación, es preciso que hayan acabado las vacunaciones al menos 6 semanas antes de comenzar el tratamiento con Ocrevus [3, 4, 5].

Abuso y dependencia del fármaco

No se han realizado estudios sobre el abuso y la dependencia del fármaco.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

La seguridad de Ocrevus se ha evaluado en 1311 pacientes en estudios clínicos de la esclerosis múltiple: 825 pacientes en ensayos clínicos comparativos con tratamiento activo (esclerosis múltiple recidivante [EMR]) y 486 pacientes en un estudio comparativo con placebo (esclerosis múltiple progresiva primaria [EMPP]). La tabla 2 resume las reacciones adversas que se han notificado en asociación con el uso de Ocrevus en ensayos clínicos. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron las RRI y las infecciones respiratorias [6].

Formas recidivantes de la esclerosis múltiple

Las reacciones adversas descritas en este apartado se identificaron basándose en datos de dos estudios comparativos con tratamiento activo idénticos (WA21092 y WA21093) que se realizaron para evaluar la eficacia y la seguridad de Ocrevus en adultos con EMR. En ambos estudios, los pacientes recibieron Ocrevus en dosis de 600 mg (n = 825), cada 6 meses (la primera dosis se administró en 2 infusiones i.v. de 300 mg, con 2 semanas de diferencia, y todas las dosis posteriores en una infusión única de 600 mg), o interferón (IFN) β -1a en dosis de 44 μ g (n = 826) por vía subcutánea (s.c.) 3 veces por semana. El periodo comparativo del estudio duró 96 semanas (4 dosis de Ocrevus) [3, 4].

Esclerosis múltiple progresiva primaria

Las reacciones adversas descritas en este apartado se identificaron basándose en datos de un estudio comparativo con placebo (WA25046) que se realizó para evaluar la eficacia

y la seguridad de Ocrevus en adultos con EMPP. Se administró a los pacientes Ocrevus en dosis de 600 mg ($n = 486$) o placebo ($n = 239$) cada 6 meses (la dosis se administró en 2 infusiones de 300 mg, con 2 semanas de diferencia, durante todo el estudio) [5].

Se utilizaron las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\,000$). Las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de frecuencia.

Tabla 2 Resumen de las reacciones adversas asociadas a Ocrevus (en pacientes con EMR o EMPP) con una incidencia $\geq 2\%$ y superior que la registrada con el fármaco de comparación 1 [6, 31]

Reacción adversa (MedDRA)	EMR WA21092 y WA21093 agrupados		EMPP WA25046 ²		Categoría de frecuencia (OCREVUS)
	OCREVUS n = 825	Interferón β-1a n = 826	OCREVUS n = 486	Placebo n = 239	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos					
Reacciones relacionadas con la infusión ⁴	283 (34,3 %)	82 (9,9 %)	195 (40,1 %)	61 (25,5 %)	Muy frecuente
Infecciones e infestaciones					
Infección respiratoria de vías altas	125 (15,2 %)	88 (10,7 %)	59 (12,1 %)	14 (5,9 %)	Muy frecuente
Rinofaringitis	123 (14,9 %)	84 (10,2 %)	117 (24,1 %)	67 (28,0 %)	Muy frecuente
Sinusitis	46 (5,6 %)	45 (5,4 %)	19 (3,9 %)	7 (2,9 %)	Frecuente
Bronquitis	42 (5,1 %)	29 (3,5 %)	31 (6,4 %)	15 (6,3 %)	Frecuente
Gripe	38 (4,6 %)	39 (4,7 %)	57 (11,7 %)	20 (8,4 %)	Muy frecuente
Herpes bucal	25 (3,0 %)	18 (2,2 %)	13 (2,7 %)	2 (0,8 %)	Frecuente
Infección respiratoria	19 (2,3 %)	17 (2,1 %)	11 (2,3 %)	2 (0,8 %)	Frecuente
Infección vírica	18 (2,2 %)	23 (2,8 %)	15 (3,1 %)	4 (1,7 %)	Frecuente
Herpes zóster	17 (2,1 %)	8 (1,0 %)	8 (1,6 %)	4 (1,7 %)	Frecuente
Conjuntivitis	9 (1,1 %)	5 (0,6 %)	10 (2,1 %)	1 (0,4 %)	Frecuente
Celulitis	7 (0,8 %)	5 (0,6 %)	11 (2,3 %)	1 (0,4 %)	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Tos	25 (3,0 %)	12 (1,5 %)	34 (7,0 %)	8 (3,3 %)	Frecuente
Catarro	0	0	10 (2,1 %)	2 (0,8 %)	Frecuente

1 Interferón β -1a, 44 μ g s.c. o placebo.

2 Los pacientes con EMPP fueron aleatorizados en una proporción 2:1 (Ocrevus:placebo).

3 Los síntomas notificados como RRI en un plazo de 24 horas desde la infusión se describen a continuación como «reacciones relacionadas con la infusión».

Reacciones relacionadas con la infusión

En los ensayos en pacientes con EMR y EMPP, los síntomas asociados a las RRI fueron, entre otros, los siguientes: prurito, exantema, urticaria, eritema, sofocos, hipotensión, pirexia, fatiga, cefalea, mareos, irritación de garganta, dolor bucofaríngeo, disnea, edema faríngeo o laríngeo, náuseas y taquicardia. En los ensayos clínicos comparativos no se produjeron RRI mortales [6].

En los ensayos clínicos comparativos con tratamiento activo (EMR), las RRI fueron el evento adverso más frecuente en los pacientes tratados con Ocrevus en dosis de 600 mg, con una incidencia global del 34,3 %, en comparación con una incidencia del 9,9 % en el grupo de tratamiento con el interferón β -1a (infusión de placebo). La incidencia más elevada de RRI se registró en la infusión 1 de la dosis 1 (27,5 %) y disminuyó con el transcurso del tiempo, hasta <10 % con la dosis 4 [6, 31]. La mayoría de las RRI en ambos grupos de tratamiento fueron de leves a moderadas [6].

En el ensayo clínico comparativo con placebo (EMPP), la mayor incidencia de RRI se registró en la infusión 1 de la dosis 1 (27,4 %) y disminuyó en las dosis posteriores, hasta <10 % con la dosis 4. En cada grupo, la proporción de pacientes que presentaron RRI con la primera infusión de cada dosis fue mayor que con la segunda infusión de dicha dosis [6]. La mayoría de las RRI fueron de leves a moderadas [6].

Infección

No se observó un aumento de las infecciones graves asociado al tratamiento con OCREVUS (en los pacientes con EMR, la tasa de infecciones graves fue inferior que con el interferón β -1a, y en los pacientes con EMPP la tasa fue similar a la del placebo) [6].

En los ensayos clínicos comparativos con tratamiento activo (EMR) y comparativos con placebo (EMPP), las infecciones respiratorias y las infecciones herpéticas (ambas predominantemente de leves a moderadas) se notificaron con mayor frecuencia en el grupo de tratamiento con Ocrevus [6].

Infecciones respiratorias

La proporción de infecciones respiratorias fue mayor en los pacientes tratados con Ocrevus que en los que recibieron interferón y placebo. Las infecciones fueron predominantemente de leves o moderadas y consistieron en la mayoría de los casos en infecciones respiratorias de vías altas (incluida la rinofaringitis) y bronquitis [6].

Herpes: En ensayos clínicos comparativos con tratamiento activo (EMR), las infecciones herpéticas se notificaron más frecuentemente en los pacientes tratados con OCREVUS que en los tratados con interferón β -1a: herpes zóster (2,1 % frente al 1,0 %), herpes simple (0,7 % frente al 0,1 %) y herpes bucal (3,0 % frente al 2,2 %), herpes genital (0,1 % frente al 0 %), infección por el virus del herpes (0,1 % frente al 0 %). Las infecciones fueron predominantemente de leves a moderadas en cuanto a la intensidad, y los

pacientes se recuperaron con el tratamiento habitual. No se notificó ningún caso de herpes diseminado [6, 31].

En el ensayo clínico comparativo con placebo (EMPP), se observó una mayor proporción de pacientes con herpes bucal (2,7 % frente al 0,8 %) en el grupo de tratamiento con Ocrevus [6, 31].

Infecciones graves registradas en ensayos clínicos en pacientes con afecciones autoinmunitarias distintas de la esclerosis múltiple

El uso de OCREVUS en combinación con medicamentos inmunosupresores administrados concomitantemente (por ejemplo: tratamiento prolongado con esteroides, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad [FAME] tanto biológicos como no biológicos, micofenolato mofetilo, ciclofosfamida, azatioprina) se ha estudiado en otras afecciones autoinmunitarias.

La mayoría de los datos disponibles proceden de estudios realizados en pacientes con artritis reumatoide (AR), donde se observó un desequilibrio en cuanto a las infecciones graves (neumonía atípica y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía por el virus de la varicela, tuberculosis e histoplasmosis, entre otras) en el grupo tratado con OCREVUS más un inmunosupresor. En raras ocasiones, algunas de estas infecciones fueron mortales. Se notificaron infecciones graves con mayor frecuencia en el grupo que recibió el inmunosupresor y ocrelizumab en dosis de 1000 mg que en el grupo tratado con el inmunosupresor y ocrelizumab en dosis de 400 mg o que en el grupo que recibió el inmunosupresor y placebo [6].

Los factores de riesgo de padecer infecciones graves en estos estudios fueron otras afecciones concomitantes, el uso prolongado de inmunosupresores o esteroides y el hecho de ser un paciente procedente de Asia [6].

Alteraciones analíticas

Inmunoglobulinas: El tratamiento con Ocrevus redujo las inmunoglobulinas totales durante el periodo comparativo de los estudios; dicha disminución se debió principalmente a la reducción de las IgM, sin que hubiera una asociación aparente con las infecciones graves [6].

En los estudios comparativos con tratamiento activo (EMR), la proporción de pacientes que al inicio del estudio tenían cifras de IgG, IgA e IgM por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) en el grupo de tratamiento con Ocrevus fue del 0,5 %, 1,5 % y 0,1 % respectivamente. Después del tratamiento, la proporción de pacientes tratados con OCREVUS con valores de IgG, IgA e IgM por debajo del LIN en la semana 96 fue del 1,5 %, 2,4 % y 16,5 % respectivamente [12].

En el estudio comparativo con placebo (EMPP), la proporción de pacientes que, al inicio del estudio, tenían cifras de IgG, IgA e IgM por debajo del LIN en el grupo de tratamiento con Ocrevus fue del 0,0 %, 0,2 % y 0,2 % respectivamente. Después del tratamiento, la proporción de pacientes tratados con Ocrevus con valores de IgG, IgA e IgM por debajo del LIN en la semana 120 fue del 1,1 %, 0,5 % y 15,5 % respectivamente [13].

Neutrófilos: En el periodo de tratamiento comparativo con tratamiento activo (EMR), se observó una cifra baja de neutrófilos en el 14,7 % de los pacientes tratados con OCREVUS, en comparación con el 40,9 % de los pacientes tratados con interferón β -1a. En el ensayo clínico comparativo con placebo (EMPP), la proporción de pacientes que presentaban una cifra de neutrófilos baja fue ligeramente mayor con OCREVUS (12,9 %) que con el placebo (10,0 %) [13, 31].

La mayoría de los casos de disminución de los neutrófilos fueron pasajeros (sólo se observó en una ocasión en un paciente dado tratado con Ocrevus) y, en cuanto a la intensidad, fueron de grado 1 o 2 [6].

En general, cerca del 1 % de los pacientes del grupo de Ocrevus tenían una neutropenia de grado 3 o 4, que no se asoció temporalmente con ninguna infección [6].

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacciones farmacológicas, pues no se espera que se produzcan interacciones farmacológicas relacionadas con el CYP o con otras enzimas metabolizadoras o transportadores.

Vía de administración: Infusión intravenosa

Dosificación y Grupo Etario:

Posología y forma de administración

Información general

Premedicación para las reacciones relacionadas con la infusión. Se debe premedicar a los pacientes con 100 mg de metilprednisolona i.v. (o su equivalente) aproximadamente 30 minutos antes de cada infusión de Ocrevus, con el propósito de reducir la frecuencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión (RRI) [3, 4, 5].

Se recomienda administrar premedicación adicional con un antihistamínico (por ejemplo: difenhidramina) aproximadamente 30-60 minutos antes de cada infusión de Ocrevus para reducir más la frecuencia y la gravedad de las RRI. También puede considerarse la adición de un antipirético (por ejemplo: paracetamol).

Administración de Ocrevus: Ocrevus se administra en infusión i.v. a través de una vía exclusiva, bajo la estrecha vigilancia de un profesional sanitario experimentado con acceso al soporte médico apropiado para tratar reacciones graves, como las RRI graves.

Las infusiones de Ocrevus no deben administrarse en inyección i.v. lenta o rápida [3, 4, 5]. Se utilizará solución de cloruro de sodio al 0,9 % como vehículo de la infusión. Cuando una infusión i.v. no pueda completarse el mismo día, el líquido restante en la bolsa de infusión debe desecharse.

Se debe observar al paciente durante al menos 1 hora después de finalizar la infusión [3, 4, 5].

Dosis inicial: Ocrevus se administra mediante infusión i.v. en dosis de 600 mg cada 6 meses.

La dosis inicial de 600 mg se administra en 2 infusiones i.v. separadas: primero una infusión de 300 mg, seguida, 2 semanas después, por la segunda infusión de 300 mg.

Dosis posteriores: Las dosis posteriores de Ocrevus se administran en una infusión i.v. única de 600 mg cada 6 meses.

Entre cada dosis de Ocrevus y la siguiente se debe mantener un intervalo mínimo de 5 meses.

Tabla 1 Dosis y pauta posológica de Ocrevus

		Cantidad de OCREVUS que debe administrarse*	Instrucciones para la infusión
Dosis inicial (600 mg) dividida en 2 infusiones	Infusión 1	300 mg en 250 ml	- Se inicia la infusión a una velocidad de 30 ml/h. - Luego puede aumentarse la velocidad a razón de 30 ml/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 180 ml/h. - Cada infusión debe tener una duración de aproximadamente 2,5 h.
	Infusión 2 (2 semanas después)	300 mg en 250 ml	
Dosis posteriores** (600 mg) una vez cada 6 meses	Infusión única	600 mg en 500 ml	- Se inicia la infusión a una velocidad de 40 ml/h. - Luego puede aumentarse la velocidad a razón de 40 ml/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 200 ml/h. - Cada infusión debe tener una duración de aproximadamente 3,5 h.

* Las soluciones de OCREVUS para infusión i.v. se preparan mediante dilución del producto farmacéutico en una bolsa de infusión que contenga cloruro de sodio al 0,9 %, hasta alcanzar una concentración final del fármaco de aproximadamente 1,2 mg/ml.

** La primera infusión única debe administrarse 6 meses después de la infusión 1 de la dosis inicial.

Dosis diferidas u omitidas

Si se omite una infusión prevista de OCREVUS, se administrará cuanto antes, sin esperar hasta la siguiente dosis prevista. El intervalo de tratamiento de OCREVUS debe mantenerse entre las dosis [3, 4, 5].

Ajustes de la infusión durante el tratamiento
No se recomienda reducir la dosis de Ocrevus.

En caso de RRI durante cualquier infusión, véanse los ajustes siguientes [3, 4, 5]. En el apartado 2.4.1 Advertencias y precauciones generales - Reacciones relacionadas con la infusión, se presenta más información sobre las RRI.

Reacciones relacionadas con la infusión potencialmente mortales

Se suspenderá de inmediato la administración de Ocrevus si durante una infusión aparecen signos de una RRI potencialmente mortal o incapacitante, como una reacción de hipersensibilidad aguda o un síndrome de dificultad respiratoria aguda. El paciente debe recibir el tratamiento de soporte pertinente. En estos pacientes se retirará permanentemente Ocrevus.

Reacciones graves relacionadas con la infusión

Si el paciente sufre una reacción grave relacionada con la infusión o un complejo de sofocos, fiebre y dolor de garganta, se interrumpirá de inmediato la infusión y se administrará tratamiento sintomático. La infusión se reanudará únicamente cuando se hayan resuelto todos los síntomas. Al reanudar la infusión, la velocidad inicial debe ser la mitad de la velocidad de infusión que se estaba utilizando cuando comenzó la reacción.

Reacciones relacionadas con la infusión de leves a moderadas

Si el paciente sufre una reacción relacionada con la infusión de leve a moderada (por ejemplo, cefalea), la velocidad de infusión debe reducirse a la mitad de la velocidad que se estaba utilizando al comenzar el evento. Esta velocidad reducida debe mantenerse durante 30 minutos como mínimo. Si se tolera, la velocidad de infusión puede aumentarse después conforme a la pauta de infusión inicial del paciente.

Pautas posológicas especiales

Pacientes pediátricos

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Ocrevus en niños y adolescentes (<18 años).

Pacientes geriátricos

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Ocrevus en pacientes ≥ 65 años.

Insuficiencia renal

No se han estudiado formalmente la seguridad ni la eficacia de Ocrevus en pacientes con insuficiencia renal. No se espera que sea necesario modificar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se han estudiado formalmente la seguridad ni la eficacia de OCREVUS en pacientes con insuficiencia hepática. No se espera que sea necesario modificar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática.

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 entidad molecular
- Protección de datos de la Información no divulgada según decreto 2085 de 2002
- Información para prescribir e inserto versión Julio de 2016 – CDS 2.0

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 300 mg de ocrelizumab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: Ocrevus está indicado para el tratamiento de pacientes con formas recidivantes de esclerosis múltiple (EMR) para suprimir las recaídas y la progresión de la enfermedad (actividad de la enfermedad clínica y subclínica).

Ocrevus está indicado para el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple progresiva primaria (EMPP) para retrasar la progresión de la enfermedad y reducir el deterioro de la velocidad de marcha.

Contraindicaciones: Ocrevus está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al ocrelizumab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias: Reacciones relacionadas con la infusión (RRI) Ocrevus se asocia a RRI, que pueden estar relacionadas con la liberación de citocinas y de otros mediadores químicos.

Los síntomas de una RRI pueden presentarse en cualquier infusión, pero se han registrado más frecuentemente durante la primera. Las RRI pueden producirse en un plazo de 24 horas desde la infusión. Estas reacciones pueden manifestarse por prurito, exantema, urticaria, eritema, irritación de garganta, dolor bucofaringeo, disnea, edema faríngeo o laríngeo, sofocos, hipotensión, pirexia, fatiga, cefalea,

mareos, náuseas y taquicardia. Se debe observar a los pacientes tratados con Ocrevus durante al menos 1 hora después de finalizar la infusión para detectar cualquier signo o síntoma de una RRI. Los médicos deben advertir a los pacientes de que las RRI pueden producirse en un plazo de 24 horas desde la infusión.

También pueden producirse reacciones de hipersensibilidad (reacciones alérgicas agudas al fármaco). Las RRI pueden ser clínicamente indistinguibles de las reacciones de hipersensibilidad agudas (mediadas por IgE) de tipo 1.

Si el paciente sufre síntomas pulmonares graves (por ejemplo: broncoespasmo, crisis asmática), se interrumpirá la infusión inmediata y permanentemente. Después de administrar tratamiento sintomático, se debe vigilar al paciente hasta que se hayan resuelto los síntomas pulmonares, ya que se puede producir un empeoramiento después de la mejoría inicial de los síntomas clínicos.

Durante las infusiones de Ocrevus puede producirse hipotensión arterial como síntoma de una reacción relacionada con la infusión. En consecuencia, se planteará la suspensión de la medicación antihipertensora en las 12 horas anteriores a la infusión y durante cada infusión de Ocrevus. No se ha estudiado a pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva (clases III y IV de la escala de la New York Heart Association).

Reacciones de hipersensibilidad

No se han notificado reacciones de hipersensibilidad con Ocrevus en los ensayos clínicos comparativos [6].

Desde el punto de vista de los síntomas, puede ser difícil distinguir las reacciones de hipersensibilidad de las RRI. Durante cualquier infusión puede producirse una reacción de hipersensibilidad, aunque generalmente no se presentan en la primera. En infusiones posteriores, si aparecen síntomas más graves que los anteriores o surgen nuevos síntomas graves, se debe considerar cuanto antes una posible reacción de hipersensibilidad. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad durante una infusión, se detendrá la infusión inmediata y permanentemente. Los pacientes con hipersensibilidad conocida al ocrelizumab mediada por IgE no deben ser tratados.

Infecciones

En pacientes con una infección activa se debe retrasar la administración de Ocrevus hasta que se haya resuelto la infección.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP)

No se han identificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP) en ensayos clínicos con OCREVUS. Se han observado casos de infección por el

virus de John Cunningham (virus JC), que dio lugar a una LEMP en pacientes tratados con anticuerpos anti-CD20 y otras terapias de la esclerosis múltiple y se asoció a factores de riesgo (por ejemplo: población de pacientes, politerapia con inmunosupresores). Sin embargo, no puede descartarse el riesgo de LEMP. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas iniciales de LEMP — que pueden incluir cualquier signo o síntoma neurológico de nueva aparición, o el empeoramiento de los ya existentes—, dado que pueden ser similares a los de una recaída de la esclerosis múltiple.

Se considerará la evaluación de la LEMP, que incluye la resonancia magnética nuclear (RMN), preferiblemente con contraste (en comparación con la RMN previa al tratamiento), la realización de análisis del líquido ceforraquídeo (LCR) para confirmar la presencia de ADN del virus JC y evaluaciones neurológicas repetidas. Se suspenderá la administración de Ocrevus si se sospecha una LEMP; de confirmarse, se retirará definitivamente el tratamiento.

Reactivación de la hepatitis B

No se notificaron casos de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes con esclerosis múltiple tratados con Ocrevus. En pacientes tratados con anticuerpos anti-CD20 se han notificado casos de reactivación del VHB, que en ocasiones provocó una hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y la muerte.

Antes de iniciar el tratamiento con Ocrevus se deben realizar pruebas de detección del VHB a todos los pacientes, según las pautas locales. No se debe tratar con Ocrevus a los pacientes con infección activa por el VHB (es decir, una infección activa confirmada por los resultados positivos en las pruebas de detección del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B [HBsAg] y de los anticuerpos anti-HB. Los pacientes con resultados positivos en las pruebas serológicas (es decir, negativos para el HBsAg [HBsAg-] y positivos para el anticuerpo contra el antígeno nuclear del VHB [HBcAb+]); los portadores del VHB [HBsAg+] deben consultar a expertos en hepatopatías antes de iniciar el tratamiento, y se los debe controlar y tratar conforme a las pautas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Tratamiento con inmunodepresores antes, durante y después del tratamiento con Ocrevus

Cuando se instaure el tratamiento con Ocrevus después de una terapia inmunosupresora o se instaure dicha terapia después de administrar Ocrevus, hay que considerar la posibilidad de que los efectos farmacodinámicos se superpongan. Se debe actuar con cautela al prescribir Ocrevus, teniendo en cuenta la farmacodinámica de otros fármacos modificadores de la esclerosis múltiple. No

se ha estudiado el uso de Ocrevus en combinación con otros fármacos modificadores de la esclerosis múltiple.

Vacunaciones

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas con virus vivos o atenuados después del tratamiento con OCREVUS; no se recomienda administrar vacunas de microorganismos vivos o atenuados durante el tratamiento ni hasta constatar la repleción de los linfocitos B.

Después del tratamiento con Ocrevus durante 2 años, las proporciones de pacientes con títulos positivos de anticuerpos contra *S. pneumoniae*, el virus de la parotiditis, de la rubéola y la varicela fueron generalmente similares a las proporciones iniciales.

No se dispone de datos sobre el efecto de la vacunación en pacientes que reciben Ocrevus. Los médicos deben revisar el estado de vacunación de los pacientes antes de considerarlos para el tratamiento con Ocrevus. En el caso de los pacientes que necesiten alguna vacunación, es preciso que hayan acabado las vacunaciones al menos 6 semanas antes de comenzar el tratamiento con Ocrevus.

Abuso y dependencia del fármaco

No se han realizado estudios sobre el abuso y la dependencia del fármaco.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

La seguridad de Ocrevus se ha evaluado en 1311 pacientes en estudios clínicos de la esclerosis múltiple: 825 pacientes en ensayos clínicos comparativos con tratamiento activo (esclerosis múltiple recidivante [EMR]) y 486 pacientes en un estudio comparativo con placebo (esclerosis múltiple progresiva primaria [EMPP]). La tabla 2 resume las reacciones adversas que se han notificado en asociación con el uso de Ocrevus en ensayos clínicos. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron las RRI y las infecciones respiratorias.

Formas recidivantes de la esclerosis múltiple

Las reacciones adversas descritas en este apartado se identificaron basándose en datos de dos estudios comparativos con tratamiento activo idénticos (WA21092 y WA21093) que se realizaron para evaluar la eficacia y la seguridad de Ocrevus en adultos con EMR. En ambos estudios, los pacientes recibieron Ocrevus en dosis de 600 mg (n = 825), cada 6 meses (la primera dosis se administró en 2 infusiones i.v. de 300 mg, con 2 semanas de diferencia, y todas las dosis posteriores en una infusión única de 600 mg), o interferón (IFN) β -1a en dosis de 44 μ g (n = 826) por

vía subcutánea (s.c.) 3 veces por semana. El periodo comparativo del estudio duró 96 semanas (4 dosis de Ocrevus).

Esclerosis múltiple progresiva primaria

Las reacciones adversas descritas en este apartado se identificaron basándose en datos de un estudio comparativo con placebo (WA25046) que se realizó para evaluar la eficacia y la seguridad de Ocrevus en adultos con EMPP. Se administró a los pacientes Ocrevus en dosis de 600 mg (n = 486) o placebo (n = 239) cada 6 meses (la dosis se administró en 2 infusiones de 300 mg, con 2 semanas de diferencia, durante todo el estudio).

Se utilizaron las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$). Las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de frecuencia.

Tabla 2 Resumen de las reacciones adversas asociadas a Ocrevus (en pacientes con EMR o EMPP) con una incidencia $\geq 2\%$ y superior que la registrada con el fármaco de comparación 1.

Reacción adversa (MedDRA)	EMR WA21092 y WA21093 agrupados		EMPP WA25046 ²		Categoría de frecuencia (OCREVUS)
	OCREVUS n = 825	Interferón β-1a n = 826	OCREVUS n = 486	Placebo n = 239	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos					
Reacciones relacionadas con la infusión ⁴	283 (34,3 %)	82 (9,9 %)	195 (40,1 %)	61 (25,5 %)	Muy frecuente
Infecciones e infestaciones					
Infección respiratoria de vías altas	125 (15,2 %)	88 (10,7 %)	59 (12,1 %)	14 (5,9 %)	Muy frecuente
Rinofaringitis	123 (14,9 %)	84 (10,2 %)	117 (24,1 %)	67 (28,0 %)	Muy frecuente
Sinusitis	46 (5,6 %)	45 (5,4 %)	19 (3,9 %)	7 (2,9 %)	Frecuente
Bronquitis	42 (5,1 %)	29 (3,5 %)	31 (6,4 %)	15 (6,3 %)	Frecuente
Gripe	38 (4,6 %)	39 (4,7 %)	57 (11,7 %)	20 (8,4 %)	Muy frecuente
Herpes bucal	25 (3,0 %)	18 (2,2 %)	13 (2,7 %)	2 (0,8 %)	Frecuente
Infección respiratoria	19 (2,3 %)	17 (2,1 %)	11 (2,3 %)	2 (0,8 %)	Frecuente
Infección vírica	18 (2,2 %)	23 (2,8 %)	15 (3,1 %)	4 (1,7 %)	Frecuente
Herpes zóster	17 (2,1 %)	8 (1,0 %)	8 (1,6 %)	4 (1,7 %)	Frecuente
Conjuntivitis	9 (1,1 %)	5 (0,6 %)	10 (2,1 %)	1 (0,4 %)	Frecuente
Celulitis	7 (0,8 %)	5 (0,6 %)	11 (2,3 %)	1 (0,4 %)	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Tos	25 (3,0 %)	12 (1,5 %)	34 (7,0 %)	8 (3,3 %)	Frecuente
Catarro	0	0	10 (2,1 %)	2 (0,8 %)	Frecuente

- 1 Interferón β-1a, 44 µg s.c. o placebo.
- 2 Los pacientes con EMPP fueron aleatorizados en una proporción 2:1 (Ocrevus:placebo).
- 3 Los síntomas notificados como RRI en un plazo de 24 horas desde la infusión se describen a continuación como «reacciones relacionadas con la infusión».

Reacciones relacionadas con la infusión

En los ensayos en pacientes con EMR y EMPP, los síntomas asociados a las RRI fueron, entre otros, los siguientes: prurito, exantema, urticaria, eritema, sofocos, hipotensión, pirexia, fatiga, cefalea, mareos, irritación de garganta, dolor bucofaríngeo, disnea, edema faríngeo o laríngeo, náuseas y taquicardia. En los ensayos clínicos comparativos no se produjeron RRI mortales [6].

En los ensayos clínicos comparativos con tratamiento activo (EMR), las RRI fueron el evento adverso más frecuente en los pacientes tratados con Ocrevus en dosis de 600 mg, con una incidencia global del 34,3 %, en comparación con una incidencia del 9,9 % en el grupo de tratamiento con el interferón β -1a (infusión de placebo). La incidencia más elevada de RRI se registró en la infusión 1 de la dosis 1 (27,5 %) y disminuyó con el transcurso del tiempo, hasta <10 % con la dosis 4 [6, 31]. La mayoría de las RRI en ambos grupos de tratamiento fueron de leves a moderadas.

En el ensayo clínico comparativo con placebo (EMPP), la mayor incidencia de RRI se registró en la infusión 1 de la dosis 1 (27,4 %) y disminuyó en las dosis posteriores, hasta <10 % con la dosis 4. En cada grupo, la proporción de pacientes que presentaron RRI con la primera infusión de cada dosis fue mayor que con la segunda infusión de dicha dosis. La mayoría de las RRI fueron de leves a moderadas.

Infecção

No se observó un aumento de las infecciones graves asociado al tratamiento con Ocrevus (en los pacientes con EMR, la tasa de infecciones graves fue inferior que con el interferón β -1a, y en los pacientes con EMPP la tasa fue similar a la del placebo).

En los ensayos clínicos comparativos con tratamiento activo (EMR) y comparativos con placebo (EMPP), las infecciones respiratorias y las infecciones herpéticas (ambas predominantemente de leves a moderadas) se notificaron con mayor frecuencia en el grupo de tratamiento con Ocrevus.

Infecciones respiratorias

La proporción de infecciones respiratorias fue mayor en los pacientes tratados con Ocrevus que en los que recibieron interferón y placebo. Las infecciones fueron

principalmente a la reducción de las IgM, sin que hubiera una asociación aparente con las infecciones graves.

En los estudios comparativos con tratamiento activo (EMR), la proporción de pacientes que al inicio del estudio tenían cifras de IgG, IgA e IgM por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) en el grupo de tratamiento con Ocrevus fue del 0,5 %, 1,5 % y 0,1 % respectivamente. Después del tratamiento, la proporción de pacientes tratados con OCREVUS con valores de IgG, IgA e IgM por debajo del LIN en la semana 96 fue del 1,5 %, 2,4 % y 16,5 % respectivamente.

En el estudio comparativo con placebo (EMPP), la proporción de pacientes que, al inicio del estudio, tenían cifras de IgG, IgA e IgM por debajo del LIN en el grupo de tratamiento con Ocrevus fue del 0,0 %, 0,2 % y 0,2 % respectivamente. Después del tratamiento, la proporción de pacientes tratados con Ocrevus con valores de IgG, IgA e IgM por debajo del LIN en la semana 120 fue del 1,1 %, 0,5 % y 15,5 % respectivamente.

Neutrófilos: En el periodo de tratamiento comparativo con tratamiento activo (EMR), se observó una cifra baja de neutrófilos en el 14,7 % de los pacientes tratados con Ocrevus, en comparación con el 40,9 % de los pacientes tratados con interferón β -1a. En el ensayo clínico comparativo con placebo (EMPP), la proporción de pacientes que presentaban una cifra de neutrófilos baja fue ligeramente mayor con Ocrevus (12,9 %) que con el placebo (10,0 %).

La mayoría de los casos de disminución de los neutrófilos fueron pasajeros (sólo se observó en una ocasión en un paciente dado tratado con Ocrevus) y, en cuanto a la intensidad, fueron de grado 1 o 2.

En general, cerca del 1 % de los pacientes del grupo de Ocrevus tenían una neutropenia de grado 3 o 4, que no se asoció temporalmente con ninguna infección.

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacciones farmacológicas, pues no se espera que se produzcan interacciones farmacológicas relacionadas con el CYP o con otras enzimas metabolizadoras o transportadores.

Vía de administración: Infusión intravenosa

Dosificación y Grupo Etario:
Posología y forma de administración
Información general

Premedicación para las reacciones relacionadas con la infusión. Se debe premedicar a los pacientes con 100 mg de metilprednisolona i.v. (o su equivalente) aproximadamente 30 minutos antes de cada infusión de Ocrevus, con el propósito de reducir la frecuencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión (RRI).

Se recomienda administrar premedicación adicional con un antihistamínico (por ejemplo: difenhidramina) aproximadamente 30-60 minutos antes de cada infusión de Ocrevus para reducir más la frecuencia y la gravedad de las RRI. También puede considerarse la adición de un antipirético (por ejemplo: paracetamol) [3, 4, 5].

Administración de Ocrevus: Ocrevus se administra en infusión i.v. a través de una vía exclusiva, bajo la estrecha vigilancia de un profesional sanitario experimentado con acceso al soporte médico apropiado para tratar reacciones graves, como las RRI graves. Las infusiones de Ocrevus no deben administrarse en inyección i.v. lenta o rápida. Se utilizará solución de cloruro de sodio al 0,9 % como vehículo de la infusión. Cuando una infusión i.v. no pueda completarse el mismo día, el líquido restante en la bolsa de infusión debe desecharse.

Se debe observar al paciente durante al menos 1 hora después de finalizar la infusión.

Dosis inicial: Ocrevus se administra mediante infusión i.v. en dosis de 600 mg cada 6 meses.

La dosis inicial de 600 mg se administra en 2 infusiones i.v. separadas: primero una infusión de 300 mg, seguida, 2 semanas después, por la segunda infusión de 300 mg.

Dosis posteriores: Las dosis posteriores de Ocrevus se administran en una infusión i.v. única de 600 mg cada 6 meses.

Entre cada dosis de Ocrevus y la siguiente se debe mantener un intervalo mínimo de 5 meses.

Tabla 1 Dosis y pauta posológica de Ocrevus

		Cantidad de OCREVUS que debe administrarse*	Instrucciones para la infusión
Dosis inicial (600 mg) dividida en 2 infusiones	Infusión 1	300 mg en 250 ml	- Se inicia la infusión a una velocidad de 30 ml/h. - Luego puede aumentarse la velocidad a razón de 30 ml/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 180 ml/h. - Cada infusión debe tener una duración de aproximadamente 2,5 h.
	Infusión 2 (2 semanas después)	300 mg en 250 ml	
Dosis posteriores** (600 mg) una vez cada 6 meses	Infusión única	600 mg en 500 ml	- Se inicia la infusión a una velocidad de 40 ml/h. - Luego puede aumentarse la velocidad a razón de 40 ml/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 200 ml/h. - Cada infusión debe tener una duración de aproximadamente 3,5 h.

* Las soluciones de Ocrevus para infusión i.v. se preparan mediante dilución del producto farmacéutico en una bolsa de infusión que contenga cloruro de sodio al 0,9 %, hasta alcanzar una concentración final del fármaco de aproximadamente 1,2 mg/ml.

** La primera infusión única debe administrarse 6 meses después de la infusión 1 de la dosis inicial.

Dosis diferidas u omitidas

Si se omite una infusión prevista de Ocrevus, se administrará cuanto antes, sin esperar hasta la siguiente dosis prevista. El intervalo de tratamiento de Ocrevus debe mantenerse entre las dosis.

Ajustes de la infusión durante el tratamiento
No se recomienda reducir la dosis de Ocrevus.

En caso de RRI durante cualquier infusión, véanse los ajustes siguientes [3, 4, 5]. En el apartado 2.4.1 Advertencias y precauciones generales - Reacciones relacionadas con la infusión, se presenta más información sobre las RRI. Reacciones relacionadas con la infusión potencialmente mortales

Se suspenderá de inmediato la administración de Ocrevus si durante una infusión aparecen signos de una RRI potencialmente mortal o incapacitante, como una reacción de hipersensibilidad aguda o un síndrome de dificultad respiratoria aguda. El paciente debe recibir el tratamiento de soporte pertinente. En estos pacientes se retirará permanentemente Ocrevus.

Reacciones graves relacionadas con la infusión

Si el paciente sufre una reacción grave relacionada con la infusión o un complejo de sofocos, fiebre y dolor de garganta, se interrumpirá de inmediato la infusión y se administrará tratamiento sintomático. La infusión se reanudará únicamente cuando se hayan resuelto todos los síntomas. Al reanudar la infusión, la velocidad inicial debe ser la mitad de la velocidad de infusión que se estaba utilizando cuando comenzó la reacción.

Reacciones relacionadas con la infusión de leves a moderadas

Si el paciente sufre una reacción relacionada con la infusión de leve a moderada (por ejemplo, cefalea), la velocidad de infusión debe reducirse a la mitad de la velocidad que se estaba utilizando al comenzar el evento. Esta velocidad reducida debe mantenerse durante 30 minutos como mínimo. Si se tolera, la velocidad de infusión puede aumentarse después conforme a la pauta de infusión inicial del paciente.

Pautas posológicas especiales

Pacientes pediátricos

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Ocrevus en niños y adolescentes (<18 años).

Pacientes geriátricos

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Ocrevus en pacientes ≥ 65 años.

Insuficiencia renal

No se han estudiado formalmente la seguridad ni la eficacia de Ocrevus en pacientes con insuficiencia renal. No se espera que sea necesario modificar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se han estudiado formalmente la seguridad ni la eficacia de Ocrevus en pacientes con insuficiencia hepática. No se espera que sea necesario modificar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 19.18.0.0.N100

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir e inserto versión Julio de 2016 – CDS 2.0 para el producto de la referencia

Asimismo, la Sala recomienda la protección de la información no divulgada para el producto de la referencias a la luz del Decreto 2085 de 2002, teniendo en cuenta

que el principio activo ocrelizumab es una nueva entidad química y el interesado demostró un esfuerzo considerable en el desarrollo del producto.

La Sala considera que el interesado debe informar los resultados del programa de acceso expandido para pacientes con esclerosis múltiple primaria progresiva.

En cuanto el plan de gestión de riesgo, el cual fue preevaluado por el grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, la Sala considera que:

- Considerar los errores de medicación en el plan de Farmacovigilancia y por consiguiente establecer las respectivas medidas de minimización de riesgos.
- El único medicamento de clase farmacológica similar al ocrelizumab disponible actualmente es el rituximab, por lo tanto es necesario considerar los riesgos ya establecidos para este último, como neutropenia, disminución de inmunoglobulinas y depleción de linfocitos B, en el plan de Farmacovigilancia y en las medidas de minimización de riesgo.
- Allegar al grupo de farmacovigilancia un PGR actualizado, con la inclusión de las sugerencias establecidas en las presentes observaciones.

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

3.1.2. PRODUCTO NUEVO

3.1.2.1 PROPRANOLOL CLORHIDRATO TABLETAS X 80 mg

Expediente : 19963941
Radicado : 2016020227
Fecha : 18/02/2016
Fecha CRC : 15/11/2016
Interesado : Genfar S.A.

Composición: Cada tableta contiene 80mg de Propranolol Clorhidrato

Forma Farmacéutica: Tableta.

Indicaciones: Anti anginoso, antiarritmico, antihipertensor, profilaxis de la migraña. Coadyuvante en la profilaxis para disminuir la morbilidad post infarto del miocardio.

Contraindicaciones y advertencias: Asma bronquial o broncoespasmo, hipoglicemia, acidosis metabolica, bradicardia sinusal o bloqueo cardiaco parcial, embarazo, lactancia, insuficiencia cardiaca incipiente o manifiesta, a menos que el paciente haya sido previamente digitalizado.

El grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Comisión Revisora conceptuar sobre las indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias para el producto Propranolol clorhidrato x 80 mg Tablet.

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.

3.1.2.2 METRONIDAZOL 125 mg / 5 ml SUSPENSION

Expediente : 53171
 Radicado : 2016021311
 Fecha : 22/02/2016
 Fecha CRC : 15/11/2016
 Interesado : Memphis Products S.A.

Composición: Cada 10mL contiene 2.5g de Metronidazol benzoato equivalente a metronidazol base.

Forma Farmacéutica: Suspension.

Indicaciones: Giardiasis, tricomoniasis, amebiasis.

Contraindicaciones y advertencias: Antecedentes de discrasias sanguíneas, enfermedades del sistema nervioso central, hipersensibilidad al metronidazol, primer trimestre del embarazo y niños menores de dos años de edad. Durante el tratamiento no deben ingerirse bebidas alcohólicas. Este medicamento debe usarse únicamente por prescripción médica. En la promoción al cuerpo médico deberá advertirse que el metronidazol produce cáncer en animales de experimentación, por lo tanto se considera

a las infecciones y al desarrollo de neoplasias malignas. Solo deben recetar Nulojix®, médicos con experiencia en el tratamiento inmunosupresivo y en el manejo de pacientes con trasplante renal. Los pacientes que reciben el fármaco deben recibir atención en instalaciones equipadas y con el personal necesario, y con los recursos de laboratorio y el respaldo médico adecuados. El médico responsable por el tratamiento de mantenimiento debe contar con toda la información necesaria acerca del paciente para el examen de control.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más serias informadas con Nulojix® son:

- Trastorno linfoproliferativo postrasplante (PTLD), principalmente en el SNC, y otras neoplasias malignas.
- Infecciones serias, incluida Leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) asociada con el virus JC y nefropatía por virus polioima

Interacciones:

Micofenolato mofetilo (MMF)

Monitorear al paciente para determinar si hay necesidad de ajustar la dosis concomitante de micofenolato mofetilo (MMF) cuando el paciente cambia de tratamiento entre ciclosporina y Nulojix, ya que la ciclosporina reduce la exposición al ácido micofenólico (MPA) al evitar la recirculación enterohepática de MPA, mientras que Nulojix no tiene este efecto:

- Se puede requerir una mayor dosis de MMF tras pasar de Nulojix a ciclosporina, ya que esto puede ocasionar menores concentraciones de MPA y aumentar el riesgo de rechazo del injerto.
- Se puede requerir una menor dosis de MMF tras pasar de ciclosporina a Nulojix, ya que esto puede ocasionar mayores concentraciones de MPA y aumentar el riesgo de reacciones adversas relacionadas con MPA (véase la Información Completa sobre Prescripción para MMF).

Sustratos del citocromo P450

No se requieren ajustes de la dosis de los fármacos metabolizados a través de CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A y CYP2C19 cuando se coadministran con NULOJIX.

Vía de administración: Infusión intravenosa

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos

Dosis para la fase inicial	Dosis
----------------------------	-------

Día 1 (día del trasplante, antes de la implantación) y Día 5 (aproximadamente 96 horas después de la dosis del Día 1)	10 mg/kg
Final de la Semana 2 y la Semana 4 después del trasplante	10 mg/kg
Final de la Semana 8 y la Semana 12 después del trasplante	10 mg/kg
Dosis para la fase de mantenimiento	Dosis
Final de la Semana 16 después del trasplante y cada 4 semanas (más o menos 3 días) de allí en adelante.	5 mg/kg

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 2016180917
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 2016180917

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

Composición: Cada vial contiene 250mg de Belatacept

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado para Solución Inyectable Intravenosa

Indicaciones: Nulojix® (Belatacept) está indicado para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes adultos receptores de un trasplante renal.

Nulojix® debe utilizarse en combinación con inducción con basiliximab, micofenolato mofetilo y corticosteroides. Nulojix® sólo debe usarse en pacientes que son EBV seropositivos

Contraindicaciones: Nulojix® está contraindicado en receptores de trasplantes que sean seronegativos para el virus de Epstein-Barr o cuya serología se desconozca. Nulojix® no debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad demostrada a Nulojix® o a alguno de sus componentes.

Precauciones y advertencias: Los pacientes tratados con Nulojix® corren mayor riesgo de desarrollar trastorno linfoproliferativo postrasplante, especialmente los que afectan al sistema nervioso central. La inmunosupresión puede causar una mayor susceptibilidad a las infecciones y al desarrollo de neoplasias malignas. Solo deben recetar Nulojix®, médicos con experiencia en el tratamiento inmunosupresivo y en el manejo de pacientes con trasplante renal. Los pacientes que reciben el fármaco deben recibir atención en instalaciones equipadas y con el personal necesario, y con los recursos de laboratorio y el respaldo médico adecuados. El médico responsable por el tratamiento de mantenimiento debe contar con toda la información necesaria acerca del paciente para el examen de control.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más serias informadas con Nulojix® son:

- Trastorno linfoproliferativo postrasplante (PTLD), principalmente en el SNC, y otras neoplasias malignas.
- Infecciones serias, incluida Leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) asociada con el virus JC y nefropatía por virus poliooma

Interacciones:

Micofenolato mofetilo (MMF)

Monitorear al paciente para determinar si hay necesidad de ajustar la dosis concomitante de micofenolato mofetilo (MMF) cuando el paciente cambia de tratamiento entre ciclosporina y Nulojix, ya que la ciclosporina reduce la exposición al ácido micofenólico (MPA) al evitar la recirculación enterohepática de MPA, mientras que Nulojix no tiene este efecto:

- Se puede requerir una mayor dosis de MMF tras pasar de Nulojix a ciclosporina, ya que esto puede ocasionar menores concentraciones de MPA y aumentar el riesgo de rechazo del injerto.
- Se puede requerir una menor dosis de MMF tras pasar de ciclosporina a Nulojix, ya que esto puede ocasionar mayores concentraciones de MPA y aumentar el riesgo de reacciones adversas relacionadas con MPA.

Sustratos del citocromo P450

No se requieren ajustes de la dosis de los fármacos metabolizados a través de CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A y CYP2C19 cuando se coadministran con NULOJIX.

Vía de administración: Infusión intravenosa

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos

Dosis para la fase inicial	Dosis
Día 1 (día del trasplante, antes de la implantación) y Día 5 (aproximadamente 96 horas después de la dosis del Día 1)	10 mg/kg
Final de la Semana 2 y la Semana 4 después del trasplante	10 mg/kg
Final de la Semana 8 y la Semana 12 después del trasplante	10 mg/kg
Dosis para la fase de mantenimiento	Dosis
Final de la Semana 16 después del trasplante y cada 4 semanas (más o menos 3 días) de allí en adelante.	5 mg/kg

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 18.4.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante radicado No. 2016180917 y la información para prescribir allegada mediante radicado No. 2016180917.

3.1.3.2. AVEGRA®

Expediente : 20119562
 Radicado : 2016170742
 Fecha : 29/11/2016
 Interesado : Biotoscana Farma S.A.
 Fabricante : Biocad S.A.C.

Composición:

Cada Vial por 4 mL contiene 100 mg de bevacizumab
 Cada Vial por 16 mL contiene 400 mg de bevacizumab

Forma farmacéutica: Solución Concentrada para infusión

Indicaciones: Avegra® está indicado en adultos para el tratamiento de:

Carcinoma de colon o recto

Avegra® en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma metastásico de colon o recto.

Cáncer de mama

Avegra® en combinación con paclitaxel está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico.

Avegra® en combinación con capecitabina está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico en los que no se considera apropiado el tratamiento con otras opciones de quimioterapia incluidos taxanos o antraciclinas. Los pacientes que han recibido regímenes que contienen taxanos y antraciclinas como tratamiento adyuvante dentro de los últimos 12 meses deben excluirse del tratamiento con Avegra en combinación con capecitabina

Cáncer de pulmón no microcítico de histología predominantemente diferente a células escamosas

Avegra® añadido a la quimioterapia basada en platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado, metastásico o recurrente no resecable de histología predominantemente diferente a células escamosas.

Bevacizumab, en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado, metastásico o recurrente no resecable con mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

Cáncer de células renales

Avegra® en combinación con el interferón alfa-2a está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de células renales metastásico y/o avanzado.

Cáncer epitelial de ovarios, de trompa de Falopio o primario de peritoneo

Avegra®, en combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer epitelial de ovarios, de trompa de Falopio o primario de peritoneo avanzado (estadios IIIB, IIIC y IV según la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO)).

Avegra® , en combinación con carboplatino y gemcitabina, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con primera recurrencia de cáncer epitelial de ovarios, de trompa de Falopio o primario de peritoneo sensible al platino que no hayan recibido terapia previa con bevacizumab u otros inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) o medicamentos dirigidos a los receptores del VEGF.

Avegra® en combinación con paclitaxel, topotecán o doxorrubicina liposomal pegilada, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer epitelial de ovarios, de trompa de Falopio o primario de peritoneo recurrente resistente al platino que no hayan recibido más de dos regímenes de quimioterapia previos y que no hayan recibido terapia previa con bevacizumab u otros inhibidores del VEGF o medicamentos dirigidos a los receptores del VEGF.

Glioblastoma Avegra® está indicado para el tratamiento de glioblastoma con enfermedad progresiva en pacientes adultos posterior a terapia previa. La eficacia de bevacizumab en el tratamiento del glioblastoma se basa en la mejora de la tasa de respuesta objetiva. No existen datos que demuestren mejoría de los síntomas relacionados con la enfermedad o aumento de la supervivencia con bevacizumab.

Carcinoma de cuello uterino

Avegra®, en combinación con paclitaxel y cisplatino o, alternativamente, paclitaxel y topotecán en pacientes que no pueden recibir terapia con platino, está indicado para el tratamiento de adultos con carcinoma de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o cualquier otro componente del producto.
- Hipersensibilidad a las Células de Ovario de Hamster Chino (CHO) productoras u otro recombinante humano o anticuerpos humanizados.
- Embarazo

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones de uso especiales

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, debe registrarse (o indicarse) claramente en la historia clínica el nombre comercial y el número de lote del producto administrado.

Perforaciones y fístulas gastrointestinales (GI)

Los pacientes pueden estar en mayor riesgo de desarrollar perforaciones gastrointestinales y perforaciones en la vesícula biliar cuando reciben tratamiento con bevacizumab. El proceso inflamatorio intrabdominal puede ser un factor de riesgo de perforaciones gastrointestinales en los pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto, por lo tanto, se debe tener precaución cuando se trate a estos pacientes. La radiación previa es un factor de riesgo de perforación GI en los pacientes que reciben tratamiento con bevacizumab para el cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o

metastásico y todos los pacientes con perforaciones GI presentaban antecedentes de radiación previa. La terapia debe suspenderse de forma permanente en los pacientes que desarrollen perforación gastrointestinal.

Fístulas GI-vaginales en el estudio GOG-0240

Los pacientes que recibieron tratamiento con bevacizumab para el cáncer de cuello uterino persistente, recurrente, o metastásico se encuentran en mayor riesgo de fístulas entre la vagina y cualquier parte del tracto GI (fístulas gastrointestinales-vaginales). La radiación previa es un factor de riesgo mayor para el desarrollo de fístulas GI-vaginales y todos los pacientes con fístulas GI-vaginales presentaban antecedentes de radiación previa. La recurrencia del cáncer en el campo de la radiación previa es un importante factor de riesgo adicional para el desarrollo de fístulas GI-vaginales.

Fístulas no GI

Los pacientes tratados con bevacizumab podrían estar en mayor riesgo de desarrollar fístulas. Se debe suspender Avegra de forma permanente en pacientes con fístulas traqueoesofágicas (TE) o cualquier fístula Grado 4.

La información disponible sobre el uso continuo de bevacizumab en pacientes con otras fístulas es limitada.

En los casos de fístulas internas que aparecen en lugares diferentes al tracto gastrointestinal debe considerarse la suspensión de Avegra.

Complicaciones en la cicatrización de heridas

Bevacizumab puede afectar de forma adversa el proceso de cicatrización de heridas. Se han reportado complicaciones serias de cicatrización de heridas, incluidas complicaciones anastomóticas, con un desenlace fatal. No debe iniciarse la terapia durante al menos 28 días después de una cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado completamente. En los pacientes que experimenten complicaciones de cicatrización de heridas durante la terapia, deberá interrumpirse el tratamiento hasta que la herida haya cicatrizado completamente. La terapia debe interrumpirse cuando se vayan a realizar intervenciones quirúrgicas programadas.

Se ha reportado raramente fascitis necrotizante, incluso casos fatales, en pacientes tratados con bevacizumab. Esta condición usualmente es secundaria a las complicaciones de cicatrización de heridas, las perforaciones gastrointestinales o la formación de fístulas.

En el estudio de pacientes con glioblastoma recidivante (estudio AVF3708g), la incidencia de complicaciones postoperatorias en la cicatrización de heridas (dehiscencia de la herida de la craniotomía y fuga de líquido cefalorraquídeo) fue del 3,6% en los pacientes tratados con bevacizumab en un solo agente y del 1,3% en los pacientes tratados con Bevacizumab más irinotecan.

El tratamiento con Avegra® debe interrumpirse en los pacientes que desarrollan fascitis necrotizante, y debe iniciarse el tratamiento apropiado de inmediato.

Hipertensión

Se observó mayor incidencia de hipertensión en pacientes tratados con bevacizumab. Los datos de seguridad clínica sugieren que es probable que la incidencia de hipertensión sea dependiente de la dosis. La hipertensión preexistente debe controlarse adecuadamente antes de iniciar el tratamiento con Avegra. No existe información sobre el efecto de bevacizumab en pacientes con hipertensión no controlada al momento de inicio de la terapia. Generalmente se recomienda supervisar la tensión arterial durante la terapia.

En la mayoría de los casos la hipertensión se controló adecuadamente utilizando un tratamiento antihipertensivo estándar apropiado para la situación del paciente afectado. No se recomienda el uso de diuréticos para manejar la hipertensión en pacientes que reciben un régimen de quimioterapia basado en cisplatino. Avegra debe suspenderse permanentemente si la hipertensión medicamente significativa no puede controlarse adecuadamente con terapia antihipertensiva, o si el paciente desarrolla una crisis hipertensiva o encefalopatía hipertensiva.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

Existen reportes raros de pacientes tratados con bevacizumab que desarrollaron signos y síntomas consistentes con el SEPR, un trastorno neurológico raro que puede manifestarse, entre otros, con los siguientes signos y síntomas: crisis epilépticas, cefalea, alteración del estado mental, trastornos visuales o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SEPR requiere confirmación mediante imágenes diagnósticas cerebrales, preferiblemente imágenes de resonancia magnética (IRM). En los pacientes que desarrollan SEPR, se recomienda el tratamiento de los síntomas específicos que incluya control de la hipertensión junto con la suspensión de Avegra. Se desconoce si es seguro reiniciar la terapia de bevacizumab en pacientes que experimentaron previamente el SEPR.

Proteinuria

Los pacientes con antecedentes de hipertensión pueden estar en mayor riesgo de desarrollar proteinuria cuando reciben tratamiento con bevacizumab. Existe evidencia que sugiere que todos los grados de proteinuria pueden estar relacionados con la dosis. Se recomienda monitorear la proteinuria mediante análisis de orina con tiras reactivas antes y durante la terapia. Se observó proteinuria grado 4 (síndrome nefrótico) en hasta 1,4% de los pacientes tratados con bevacizumab. La terapia debe suspenderse permanentemente en los pacientes que desarrollen síndrome nefrótico.

Tromboembolismo arterial

En los ensayos clínicos, la incidencia de las reacciones tromboembólicas arteriales, incluidos los accidentes cerebrovasculares (ACV), los ataques isquémicos transitorios (AIT) y los infartos de miocardio (IM), fue mayor en los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con aquellos que recibieron solo quimioterapia.

Los pacientes que reciben bevacizumab más quimioterapia, con antecedentes de tromboembolismo arterial o diabetes, o que son mayores de 65 años de edad se encuentran en mayor riesgo de desarrollar reacciones tromboembólicas arteriales durante la terapia. Se debe tener precaución cuando se trate a estos pacientes con Avegra.

La terapia debe suspenderse permanentemente en los pacientes que desarrollen reacciones tromboembólicas arteriales.

Tromboembolismo venoso

En los ensayos clínicos, la incidencia de las reacciones tromboembólicas arteriales, incluidos los accidentes cerebrovasculares (ACV), los ataques isquémicos transitorios (AIT) y los infartos de miocardio (IM), fue mayor en los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con aquellos que recibieron solo quimioterapia.

Los pacientes que reciben bevacizumab más quimioterapia, con antecedentes de tromboembolismo arterial o diabetes, o que son mayores de 65 años de edad se encuentran en mayor riesgo de desarrollar reacciones tromboembólicas arteriales durante la terapia. Se debe tener precaución cuando se trate a estos pacientes con Avegra.

La terapia debe suspenderse permanentemente en los pacientes que desarrollen reacciones tromboembólicas arteriales.

Hemorragia

Los pacientes tratados con bevacizumab se encuentran en mayor riesgo de hemorragia, especialmente hemorragia asociada al tumor. Avegra debe suspenderse permanentemente en pacientes que experimenten hemorragia Grado 3 o 4 durante la terapia con Avegra

Los pacientes con metástasis en el sistema nervioso central (SNC) no tratada se excluyeron rutinariamente de los ensayos clínicos con bevacizumab, con base en los procedimientos de imágenes diagnósticas o los signos y síntomas. Por lo tanto, el riesgo de hemorragia en el SNC en dichos pacientes no se ha evaluado de forma prospectiva en ensayos clínicos aleatorizados. Debe monitorearse a los pacientes en busca de signos

y síntomas de hemorragia en el SNC, y el tratamiento con Avegra debe suspenderse en los casos de hemorragia intracraneal.

No existe información sobre el perfil de seguridad de bevacizumab en pacientes con diátesis hemorrágica congénita o coagulopatía adquirida, o en pacientes que reciben una dosis completa de anticoagulantes para el tratamiento del tromboembolismo antes de iniciar el tratamiento con bevacizumab, ya que dichos pacientes se excluyeron de los ensayos clínicos. Por lo tanto, se debe tener precaución antes de iniciar la terapia en estos pacientes. Sin embargo, los pacientes que desarrollaron trombosis venosa mientras estaban recibiendo la terapia no parecen presentar aumento en la tasa de hemorragia Grado 3 o superior cuando se tratan con una dosis completa de warfarina y bevacizumab concomitantemente.

Hemorragia/hemoptisis pulmonar

Los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico tratados con bevacizumab pueden estar en riesgo de hemorragia/hemoptisis pulmonar seria, y en algunos casos fatal. Los pacientes con hemorragia/hemoptisis pulmonar reciente (> 2,5 ml de sangre) no deben recibir tratamiento con Avegra.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

En los ensayos clínicos se reportaron reacciones consistentes con ICC. Los hallazgos variaron entre disminución asintomática en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo e ICC sintomática que requirieron tratamiento u hospitalización. Se debe tener precaución durante el tratamiento con Avegra en pacientes con enfermedades cardiovasculares clínicamente significativas tales como enfermedad de las arterias coronarias preexistente o insuficiencia cardiaca congestiva.

La mayoría de pacientes que experimentaron ICC habían tenido cáncer de mama metastásico y habían recibido tratamiento previo con antraciclinas, habían sido sometidos previamente a radioterapia para la pared torácica izquierda o presentaban otros factores de riesgo para ICC.

En los pacientes del estudio AVF3694g que recibieron tratamiento con antraciclinas y que no las habían recibido antes, no se observó aumento en la incidencia de ICC de todos los grados en el grupo de antraciclina + bevacizumab en comparación con el tratamiento únicamente con antraciclinas. Las reacciones Grado 3 o más de ICC fueron un poco más frecuentes entre los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los pacientes que recibieron quimioterapia sola. Esto es consistente con los resultados de pacientes de otros estudios de cáncer de mama metastásico que no recibieron tratamiento simultáneo con antraciclinas (NCI-CTCAE v.3)

Neutropenia e infecciones

Se ha observado aumento en las tasas de neutropenia severa, neutropenia febril o infección con o sin neutropenia severa (incluidas algunas muertes), en pacientes tratados con algún régimen de quimioterapia mielotóxica más bevacizumab en comparación con quimioterapia sola. Esto se ha observado principalmente en combinación con terapias basadas en platino o taxanos en el tratamiento de CPNM, CMM, y en combinación con paclitaxel y topotecán en el cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico.

Reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la perfusión

Los pacientes pueden estar en riesgo de desarrollar reacciones a la perfusión o de hipersensibilidad. Se recomienda supervisión estricta del paciente durante y después de la administración de Avegra, como se espera para cualquier perfusión de anticuerpos monoclonales humanizados terapéuticos. Si se produce una reacción, se debe suspender la perfusión y administrar terapias médicas apropiadas. No se justifica la premedicación sistemática.

Osteonecrosis de la mandíbula (OM)

Se han reportado casos de OM en pacientes con cáncer tratados con bevacizumab que en su mayoría habían recibido tratamiento previo o concomitante con bifosfonatos intravenosos, y para quienes la OM es un riesgo identificado. Se debe tener precaución cuando se administre bevacizumab y bifosfonatos intravenosos de forma simultánea o secuencial.

Los procedimientos dentales invasivos también son un factor de riesgo identificado. Se debe considerar un examen dental y odontología preventiva apropiada antes de iniciar el tratamiento con Avegra. En los pacientes que hayan recibido previamente o que estén recibiendo bifosfonatos intravenosos deben evitarse, en lo posible, los procedimientos dentales invasivos.

Uso intravítreo

Avegra no está formulado para uso intravítreo.

Trastornos oculares

Se han reportado casos individuales y grupos de reacciones adversas oculares serias después del uso intravítreo no aprobado de bevacizumab extraído de viales aprobados para administración intravenosa en pacientes con cáncer. Estas reacciones incluyen endoftalmitis infecciosa, inflamación intraocular como endoftalmitis estéril, uveítis y vitritis, desprendimiento de la retina, desgarro del epitelio pigmentario retiniano, aumento de la presión intraocular, hemorragia intraocular como hemorragia vítrea o hemorragia retiniana y hemorragia conjuntival. Algunas de estas reacciones han resultado en diferentes grados de pérdida de la visión, incluida ceguera permanente.

Efectos sistémicos después del uso intravítreo

Se ha demostrado reducción de la concentración del VEGF circulante después de la terapia anti-VEGF intravítrea. Se han reportado reacciones adversas sistémicas que incluyen hemorragias no oculares y reacciones tromboembólicas arteriales después de la inyección intravítrea de inhibidores del VEGF.

Insuficiencia ovárica/fertilidad

Bevacizumab puede afectar la fertilidad femenina. Por lo tanto, deben discutirse estrategias de preservación de la fertilidad con las mujeres en edad fértil antes de iniciar el tratamiento con Avegra

Reacciones adversas: No informa

Interacciones: Efecto de los antineoplásicos sobre la farmacocinética de bevacizumab
Con base en los resultados de un análisis farmacocinético poblacional se considera que no existe interacción farmacocinética clínicamente relevante de la quimioterapia coadministrada, con la farmacocinética de bevacizumab. No se presentó diferencia estadísticamente significativa ni clínicamente relevante en la depuración de bevacizumab en los pacientes que recibieron bevacizumab como monoterapia en comparación con los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con el interferón alfa-2a u otras quimioterapias (IFL, 5-FU/LV, carboplatino/paclitaxel, capecitabina, doxorubicina o cisplatino/gemcitabina).

Efecto de bevacizumab sobre la farmacocinética de otros antineoplásicos

Los resultados de un ensayo realizado para estudiar la interacción medicamentosa no demostraron efecto significativo de bevacizumab sobre la farmacocinética de irinotecán y su metabolito activo SN38.

Los resultados de un ensayo en pacientes con cáncer colorrectal metastásico no demostraron efecto significativo de bevacizumab sobre la farmacocinética de capecitabina y sus metabolitos, ni sobre la farmacocinética de oxaliplatino, determinado por la medición del platino libre y total.

Los resultados de un ensayo en pacientes con cáncer renal no demostraron efecto significativo de bevacizumab sobre la farmacocinética del interferón alfa-2a.

El efecto potencial de bevacizumab sobre la farmacocinética de cisplatino y gemcitabina se investigó en pacientes con CPNM no escamoso. Los resultados del ensayo no demostraron efecto significativo de bevacizumab sobre la farmacocinética de cisplatino. Debido a la alta variabilidad entre pacientes y al muestreo limitado, los resultados de dicho ensayo no permitieron extraer conclusiones firmes relacionadas con el impacto de bevacizumab sobre la farmacocinética de gemcitabina.

Combinación de bevacizumab y malato de sunitinib

En dos ensayos clínicos de carcinoma de células renales metastásico, se reportó anemia hemolítica microangiopática (AHM) en 7 de 19 pacientes tratados con una combinación de bevacizumab (10 mg/kg cada dos semanas) y malato de sunitinib (50 mg diarios).

La AHM es un trastorno hemolítico que se puede presentar con fragmentación de glóbulos rojos, anemia, y trombocitopenia. Además, se observó hipertensión (incluida crisis hipertensiva), aumento de la creatinina, y síntomas neurológicos en algunos de estos pacientes. Todos estos hallazgos fueron reversibles después de suspender la administración de bevacizumab y malato de sunitinib.

Combinación con terapias basadas en platino o taxanos

Se ha observado aumento en las tasas de neutropenia severa, neutropenia febril, o infección con o sin neutropenia severa (incluidas algunas muertes), principalmente en pacientes tratados con terapias basadas en platino o taxanos en el tratamiento del CPNM y CMM.

Radioterapia

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración concomitante de radioterapia y bevacizumab.

Anticuerpos monoclonales del receptor del factor de crecimiento epidérmico (RFCE) en combinación con regímenes de quimioterapia con bevacizumab

No se han realizado estudios de interacción. Los anticuerpos monoclonales del RFCE no deben administrarse para el tratamiento de CMCR en combinación con quimioterapia que contenga bevacizumab. Los resultados de los estudios fase III aleatorizados PACCE y CAIRO-2, en pacientes con CMCR sugieren que el uso de los anticuerpos monoclonales anti-RFCE panitumumab y cetuximab, respectivamente, en combinación con bevacizumab más quimioterapia, está asociado con disminuciones en la supervivencia libre de progresión (SLP) y/o la supervivencia global (SG), y con aumento de la toxicidad en comparación con bevacizumab más quimioterapia sola.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo Etario: Avegra debe administrarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el uso de medicamentos antineoplásicos.

Posología

Carcinoma metastásico de colon o recto (CMCR)

La dosis recomendada de Avegra, administrada como perfusión intravenosa, es 5 mg/kg o 10 mg/kg de peso corporal una vez cada 2 semanas o 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal una vez cada 3 semanas.

Se recomienda continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta que se presenten eventos adversos inaceptables.

Cáncer de mama metastásico (CMM)

La dosis recomendada de Avegra es 10 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada 2 semanas o 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa.

Se recomienda continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta que se presenten eventos adversos inaceptables.

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

Tratamiento de primera línea del NSCLC no escamoso en combinación con quimioterapia basada en platino

Avegra® se administra junto con la quimioterapia basada en platino por hasta 6 ciclos de tratamiento seguidos de Avegra® como monoterapia hasta la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada de Avegra es 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa.

Se ha demostrado beneficio clínico en los pacientes con CPNM con las dosis de 7,5 mg/kg y 15 mg/kg.

Se recomienda continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta que se presenten eventos adversos inaceptables.

Tratamiento de primera línea de NSCLC no escamoso con mutaciones activadoras de EGFR en combinación con erlotinib.

Las pruebas de mutación de EGFR deben realizarse antes del inicio del tratamiento con la combinación de Avegra® y erlotinib. Es importante que se elija una metodología bien validada y robusta para evitar determinaciones falsas falsas o falsas positivas.

La dosis recomendada de Avegra® cuando se usa además de erlotinib es de 15 mg / kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas como infusión intravenosa.

Se recomienda que el tratamiento con Avegra®, además del erlotinib, continúe hasta la progresión de la enfermedad.

Para la posología y el método de administración de erlotinib, consulte la información completa sobre prescripción de erlotinib.

Cáncer de células renales metastásico (CCRM) y/o avanzado

La dosis recomendada de Avegra es 10 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada 2 semanas como perfusión intravenosa.

Se recomienda continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta que se presenten eventos adversos inaceptables.

Glioblastoma

La dosis recomendada de Avegra es 10 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada 2 semanas como perfusión intravenosa.

Se recomienda continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta que se presenten eventos adversos inaceptables.

Cáncer epitelial de ovarios, de trompa de Falopio o primario de peritoneo

Tratamiento de primera línea: Avegra se administra en combinación con carboplatino y paclitaxel por hasta 6 ciclos de tratamiento seguidos del uso continuo de Avegra como monoterapia hasta la progresión de la enfermedad, durante máximo 15 meses o hasta que se presenten eventos adversos inaceptables, lo que ocurra primero.

La dosis recomendada de Avegra es 15 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa.

Tratamiento de la enfermedad recurrente sensible al platino: Avegra se administra en combinación con carboplatino y gemcitabina durante 6 ciclos y hasta 10 ciclos seguidos del uso continuo de Avegra como monoterapia hasta la progresión de la enfermedad. La dosis recomendada de Avegra es 15 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa.

Tratamiento de la enfermedad recurrente resistente al platino: Avegra se administra en combinación con uno de los siguientes medicamentos: paclitaxel, topotecán (administrado semanalmente) o doxorrubicina liposomal pegilada. La dosis recomendada de Avegra es 10 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada 2 semanas como perfusión intravenosa. Cuando Avegra se administra en combinación con topotecán (en los días 1-5, cada 3 semanas), la dosis recomendada de Avegra es 15 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa. Se recomienda continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o hasta que se presenten eventos adversos inaceptables.

Cáncer de cuello uterino

Avegra se administra en combinación con uno de los siguientes regímenes de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán.

La dosis recomendada de Avegra es 15 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa.

Se recomienda continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta que se presenten eventos adversos inaceptables.

Poblaciones especiales

Pacientes adultos mayores: no es necesario un ajuste de la dosis en los pacientes adultos mayores.

Pacientes con insuficiencia renal: no se ha estudiado la seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática: no se ha estudiado la seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de bevacizumab en niños y adolescentes. El uso de bevacizumab en pacientes menores de 18 años de edad no está aprobado. En las indicaciones aprobadas no existe un uso relevante de bevacizumab en la población pediátrica.

Avegra no debe utilizarse en niños de 3 a menos de 18 años de edad con glioma de alto grado recurrente o progresivo debido a que existen inquietudes sobre su eficacia.

No se recomienda reducir la dosis en caso de reacciones adversas. Si se considera indicado, la terapia debe suspenderse permanentemente o interrumpirse temporalmente.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto Version 1_ Basado en PiL versión 3 06.10.2016
- Información para prescribir Version 1_ Basado en SmPC versión 3 06.10.2016

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

3.1.3.4 LACTEOL FORT SOBRES

Expediente : 19959451
Radicado : 2016168767
Fecha : 25/11/2016
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada sobre contiene 340 mg de Lactobacillus LB Lacteol 10 Billones y 160 mg de medio de cultivo fermentado (Neutralizado)

Forma farmacéutica: Polvo para Reconstituir a suspensión

Indicaciones: Coadyuvante en el manejo de las alteraciones de la flora intestinal en síndrome diarreico de diferente etiología

Contraindicaciones: Ninguna Conocida

Precauciones y advertencias:

Advertencias

La rehidratación es el elemento esencial en el tratamiento de las diarreas agudas en lactantes.

En el niño menor de 6 años se debe considerar sistemáticamente. Se debe hacer mediante soluto de rehidratación oral o por vía intravenosa.

o Los solutos de rehidratación oral se utilizarán en primera línea si la pérdida de peso es inferior al 10 % y en ausencia de signos de shock.

Se recomienda utilizar los solutos previstos para este propósito y respetar las modalidades de reconstitución y de utilización.

- La concentración de Na⁺ debe estar entre 30 y 60 mmol/L, los solutos con menor contenido de sodio (30 mmol/L) se reservan para las deshidrataciones leves.
- Un aporte de cloro y potasio es necesario para corregir las pérdidas digestivas.
- La concentración recomendada de glucosa está entre 74 y 110 mmol/L.
- La adición de proteínas hidrolizadas o de aminoácidos no parece mejorar la rehidratación ni el estado nutricional.

Es indispensable ofrecerle frecuentemente de beber al niño, por ejemplo, cada cuarto de hora. Como orientación, el volumen propuesto de soluto de rehidratación oral debe ser

equivalente al peso perdido, es decir 50 a 100 mL/kg para una deshidratación de 5 al 10 % del peso corporal.

La rehidratación por vía intravenosa se preferirá en caso de:

- Deshidratación importante, superior al 10 % del peso corporal,
- Signos de shock hipovolémico
- Vómitos incontrolados, inconveniente para la utilización de la vía oral.
- Si la diarrea persiste al cabo de 2 días de tratamiento en el adulto y niño mayor de 6 años, se debe reevaluar la conducta a seguir.
- Debido a la presencia de sacarosa y lactosa, este medicamento no debe utilizarse en casos de intolerancia a la fructosa, galactosemia congénita, síndrome de malabsorción de glucosa y galactosa o déficit de sacarasa-isomaltasa o lactasa.

Precauciones de empleo:

En el lactante y niño menor de 6 años, las modalidades de utilización y el modo de reconstitución de las sales de rehidratación oral prescritos eventualmente se deben explicar con claridad y precisión.

La supresión de la leche y productos lácteos deben ser considerados caso por caso.

El paciente debe ser informado de la necesidad de:

- Rehidratarse con bebidas abundantes, saladas o azucaradas, con el fin de compensar las pérdidas de líquido debidas a la diarrea (la ración diaria promedio de agua para el adulto es de 2 litros).
- Alimentarse durante la diarrea:
 - o Excluyendo algunos alimentos particularmente los crudos, las frutas, legumbres verdes, los platos picantes, así como los alimentos o bebidas heladas.
 - o Dando prioridad a las carnes asadas, arroz.

Embarazo y Lactancia

No hay datos confiables de teratogénesis en animales.

En la clínica, no se ha visto ningún efecto de malformación o fetotóxico en particular, hasta la fecha. Sin embargo, el seguimiento de embarazos expuestos a este medicamento es insuficiente para excluir todo riesgo.

En consecuencia, como medida de precaución, es preferible no utilizar este medicamento durante el embarazo.

Reacciones adversas: No informa

Interacciones: No informa

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario: La posología es de 1 o 2 sobres por día, en función de la intensidad de los trastornos.

La posología se puede aumentar a 3 sobres el primer día de tratamiento.

Verter el contenido del sobre en medio vaso de agua o en un biberón con agua. Agitar para dispersar y beber.

Consultar a su médico o farmacéutico para cualquier aclaración sobre la utilización del producto.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión: Noviembre 2016
- Información para prescribir Versión: Noviembre 2016

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información poscomercialización de seguridad más actualizada y analizada para el producto de la referencia.

En cuanto a la información farmacológica solicitada, el interesado debe precisar y mejorar la redacción de las precauciones y advertencias solicitadas teniendo en cuenta que la forma en la que estas presentadas incluyen información confusa y contradictoria:

“* Debido a la presencia de sacarosa y lactosa, este medicamento no debe ser utilizado en caso de intolerancia a la fructuosa, de galactosemia congénita, síndrome de mala absorción de la glucosa y o galactosa o de déficit en sucrasa-isomaltasa y o lactasa.

*** Debido al riesgo de "falso positivo", no utilice cápsulas en niños menores de 6 años...**

*** Rehidratarse con bebidas abundantes, saladas o azucaradas, para compensar las pérdidas de líquido causadas por la diarrea (la ración diaria mediante en agua del adulto es de 2 litros).”**

Adicionalmente, de acuerdo con lo relacionado con el informe del PSUR sobre una posible asociación con urticaria y eritema nodoso debe incluir esta información en las advertencias del producto

Por otro lado, alcarar en el ítem de dosificación lo siguiente:...Tomar 2 a 4 cápsulas diarias, de acuerdo a la gravedad de los trastornos...

En el ítem de Contraindicaciones incluir hipersensibilidad al medicamento o a cualquiera de sus componentes y allegar lo relacionado con las interacciones y reacciones adversas del producto.

Así mismo, la Sala considera que el interesado debe ajustarse a la siguientes indicaciones: Coadyuvante en el manejo de la diarrea secundaria a alteración de flora intestinal inducida por antibióticos.

Finalmente, la Sala considera que debe ajustar el inserto y la información para prescribir con la información previamente relacionada.

3.1.3.5 LACTEOL FORT 170 mg CAPSULAS

Expediente : 19959454
 Radicado : 2016168798
 Fecha : 25/11/2016
 Interesado : Laboratorios Biopas S.A

Composición: Cada capsulas contiene 5 billones de lactobacillus acidophilus lb lacteol strain y 80mg de medio de cultivo fermentado (neutralizado) equivalente a 170mg.

Forma farmacéutica: Capsulas

Indicaciones: Disbacteriosis Intestinal

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento o a cualquiera de sus componentes.

Precauciones y advertencias: Advertencias

Si la diarrea persiste después de 2 días de tratamiento, la terapia debe ser nuevamente evaluada al igual que la necesidad de rehidratación por vía oral o por vía intravenosa.

* Debido a la presencia de sacarosa y lactosa, este medicamento no debe ser utilizado en caso de intolerancia a la fructuosa, de galactosemia congénita, síndrome de mala absorción de la glucosa y o galactosa o de déficit en sucrasa-isomaltasa y o lactasa.

* Debido al riesgo de "falso positivo", no utilice cápsulas en niños menores de 6 años.

Precauciones

Todos los pacientes deberán ser informados de la necesidad de:

* Rehidratarse con bebidas abundantes, saladas o azucaradas, para compensar las pérdidas de líquido causadas por la diarrea (la ración diaria mediante en agua del adulto es de 2 litros).

- Alimentarse durante la diarrea:
- o Excluyendo alimentación como verduras frescas, frutas, hortalizas, platos picantes, así como los alimentos o bebidas heladas.
- o privilegiando las carnes asadas y arroz.

Embarazo y Lactancia

No existen datos confiables de teratogénesis en el animal.

No hay información clínica, hasta la fecha, sobre efectos de malformación o de toxicidad fetal. Sin embargo, el seguimiento de los embarazos expuestos a este medicamento no es suficiente para excluir los riesgos.

Por lo tanto, para mayor seguridad, es preferible no utilizar este medicamento durante el embarazo

Reacciones adversas: No informa

Interacciones: No informa

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario: Solo para adultos y niños mayores de 6 años:
Tomar 2 a 4 capsulas diarias, de acuerdo a la gravedad de los trastornos.
La posología puede ser aumentada a 6 capsulas el primer día de tratamiento.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto Noviembre 2016
- Información para prescribir versión noviembre 2016

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información poscomercialización de seguridad más actualizada y analizada para el producto de la referencia.

En cuanto a la información farmacológica solicitada, el interesado debe precisar y mejorar la redacción de las precauciones y advertencias solicitadas teniendo en cuenta que la forma en la que estas presentadas incluyen información confusa y contradictoria:

“* Debido a la presencia de sacarosa y lactosa, este medicamento no debe ser utilizado en caso de intolerancia a la fructuosa, de galactosemia congénita, síndrome de mala absorción de la glucosa y o galactosa o de déficit en sucrasa-isomaltasa y o lactasa.

* Debido al riesgo de "falso positivo", no utilice cápsulas en niños menores de 6 años...

* Rehidratarse con bebidas abundantes, saladas o azucaradas, para compensar las pérdidas de líquido causadas por la diarrea (la ración diaria mediante en agua del adulto es de 2 litros).”

Adicionalmente, de acuerdo con lo relacionado con el informe del PSUR sobre una posible asociación con urticaria y eritema nodoso debe incluir esta información en las advertencias del producto

Por otro lado, alcarar en el ítem de dosificación lo siguiente:...Tomar 2 a 4 cápsulas diarias, de acuerdo a la gravedad de los trastornos...

En el ítem de Contraindicaciones incluir hipersensibilidad al medicamento o a cualquiera de sus componentes y allegar lo relacionado con las interacciones y reacciones adversas del producto.

Así mismo, la Sala considera que el interesado debe ajustarse a la siguientes indicaciones: Coadyuvante en el manejo de la diarrea secundaria a alteración de flora intestinal inducida por antibióticos.

Finalmente, la Sala considera que debe ajustar el inserto y la información para prescribir con la información previamente relacionada.

3.1.3.6 GLUCAGEN® 1 MG (1 U.I)

Expediente : 208565

Radicado : 2016168499
Fecha : 24/11/2016
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S

Composición: Cada frasco vial contiene 1mg de glucagon (como clorhidrato) 1 U.I.

Forma farmacéutica: Polvo y solvente para solución inyectable

Indicaciones: Indicación terapéutica

Glucagen® está indicado para el tratamiento de las reacciones hipoglucémicas graves, que se pueden presentar durante el tratamiento de niños y adultos con diabetes mellitus, tratados con insulina.

Indicación diagnóstica

Glucagen® está indicado para la inhibición de la motilidad en exámenes del tracto gastrointestinal en adultos.

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

Precauciones y advertencias: Debido a la inestabilidad de GlucaGen® en solución, el producto se debe utilizar inmediatamente después de la reconstitución y no se debe administrar como infusión intravenosa.

Indicaciones terapéuticas

Para prevenir recaídas por hipoglucemia, se deben administrar carbohidratos por vía oral, pues esto restaurará el glucógeno del hígado, cuando el paciente haya respondido al tratamiento.

El glucagón no será eficaz en pacientes con glucógeno hepático agotado. Por este motivo, el glucagón tiene poco o ningún efecto cuando el paciente ha estado en ayuno durante un periodo prolongado o si sufre de insuficiencia suprarrenal, hipoglucemia crónica o hipoglucemia inducida por alcohol.

El glucagón, a diferencia de la adrenalina, no tiene efecto alguno sobre la fosforilasa muscular y, por tanto, no puede contribuir en la transferencia de carbohidratos desde los grandes almacenes de glucógeno presentes en el músculo esquelético.

Indicación diagnóstica

Las personas que reciben glucagón en conjunto con los procedimientos diagnósticos pueden experimentar malestar, en particular si han estado en ayuno. Se han notificado casos de náuseas, hipoglucemia y cambios en la presión arterial en estas situaciones. Una vez finalizado el procedimiento diagnóstico, se debe administrar a los pacientes que

han estado en ayuno carbohidratos por vía oral, si esto es compatible con el procedimiento diagnóstico aplicado. De ser necesario, el ayuno después del examen o en caso de hipoglucemia severa, podrá requerirse la administración de glucosa por vía intravenosa.

El glucagón reacciona de manera antagónica con la insulina, por lo que se debe prestar atención si se administra GlucaGen® en pacientes con insulinoma. También se debe tener precaución con pacientes que presentan glucagonoma.

Se debe ser precavido cuando se administra GlucaGen® como adyuvante en procedimientos endoscópicos o radiográficos en pacientes diabéticos o pacientes mayores con enfermedad cardíaca conocida.

Glucagón estimula la liberación de catecolaminas. En presencia de feocromocitoma, el glucagón puede conducir al tumor a liberar grandes cantidades de catecolaminas, las cuales provocarían una reacción hipertensiva aguda

Reacciones adversas: Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas severas son muy raras, aunque en ocasiones, el paciente puede presentar náuseas, vómito y dolor abdominal. Las reacciones de hipersensibilidad, incluidas las reacciones anafilácticas, se han notificado como ‘muy raras’ (menos de 1 caso por 10,000 pacientes). Cuando se ha utilizado siguiendo las indicaciones diagnósticas, ha habido casos de hipoglucemia/coma hipoglucémico, en especial en pacientes que han ayunado. Las reacciones adversas cardiovasculares, como la taquicardia y los cambios en la presión arterial, se han notificado únicamente cuando se ha administrado GlucaGen® como adyuvante en procedimientos endoscópicos y radiográficos.

Interacciones: Insulina: reacciona de manera antagonista con el glucagón.

Indometacina: el glucagón puede perder su capacidad de incrementar la glucemia o, incluso, paradójicamente producir hipoglucemia.

Warfarina: el glucagón puede aumentar el efecto anticoagulante de la warfarina.

B-bloqueadores: se esperaría que los pacientes que toman β -bloqueadores presenten un mayor aumento del pulso y la presión arterial, el cual sería temporal dada la corta vida media del glucagón. El aumento de la presión arterial y la frecuencia del pulso pueden requerir tratamiento en pacientes con enfermedad arterial coronaria.

Se desconocen las interacciones entre GlucaGen® y otros medicamentos cuando se administra GlucaGen® según las indicaciones aprobadas.

Vía de administración: IM – Intramuscular, IV – Intravenosa, SC – Subcutánea

Dosificación y Grupo Etario: Posología
Indicación terapéutica (hipoglucemia severa):
Dosis para pacientes adultos: administrar 1 mg.

Poblaciones especiales

Población pediátrica (<18 años): GlucaGen® se puede utilizar para tratar la hipoglucemia severa en niños y adolescentes.

Dosis para los pacientes pediátricos: Administrar 1 mg (niños con más de 25 kg o mayores de 6-8 años) o 0.5 mg (niños con menos de 25 kg o menores de 6-8 años).

Adultos mayores (≥65 años): GlucaGen® se puede utilizar en pacientes mayores.

Insuficiencia renal y hepática: GlucaGen® se puede utilizar en pacientes con insuficiencia renal y hepática.

Indicaciones diagnósticas (inhibición de la motilidad gastrointestinal):

Dosis para pacientes adultos: la dosis diagnóstica para la relajación del estómago, el bulbo duodenal, el duodeno y el intestino delgado es de 0.2–0.5 mg por vía intravenosa o de 1 mg por vía intramuscular; la dosis para relajar el colon es de 0.5–0.75 mg por vía intravenosa o de 1–2 mg por vía intramuscular.

Poblaciones especiales

Población pediátrica (<18 años): no se ha establecido la seguridad y eficacia de GlucaGen® para la inhibición de la motilidad gastrointestinal en niños y adolescentes. No se dispone de datos.

Adultos mayores (≥65 años): GlucaGen® se puede utilizar en pacientes mayores.

Insuficiencia renal y hepática: GlucaGen® se puede utilizar en pacientes con insuficiencia renal y hepática

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto basado STF Q4 2015-8-9401-90-006-1

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

Composición: Cada frasco vial contiene 1mg de glucagon (como clorhidrato) 1 U.I.

Forma farmacéutica: Polvo y solvente para solución inyectable

Indicaciones: Indicación terapéutica

GlucaGen® está indicado para el tratamiento de las reacciones hipoglucémicas graves, que se pueden presentar durante el tratamiento de niños y adultos con diabetes mellitus, tratados con insulina.

Indicación diagnóstica

GlucaGen® está indicado para la inhibición de la motilidad en exámenes del tracto gastrointestinal en adultos.

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

Precauciones y advertencias: Debido a la inestabilidad de GlucaGen® en solución, el producto se debe utilizar inmediatamente después de la reconstitución y no se debe administrar como infusión intravenosa.

Indicaciones terapéuticas

Para prevenir recaídas por hipoglucemia, se deben administrar carbohidratos por vía oral, pues esto restaurará el glucógeno del hígado, cuando el paciente haya respondido al tratamiento.

El glucagón no será eficaz en pacientes con glucógeno hepático agotado. Por este motivo, el glucagón tiene poco o ningún efecto cuando el paciente ha estado en ayuno durante un periodo prolongado o si sufre de insuficiencia suprarrenal, hipoglucemia crónica o hipoglucemia inducida por alcohol.

El glucagón, a diferencia de la adrenalina, no tiene efecto alguno sobre la fosforilasa muscular y, por tanto, no puede contribuir en la transferencia de carbohidratos desde los grandes almacenes de glucógeno presentes en el músculo esquelético.

frecuencia del pulso pueden requerir tratamiento en pacientes con enfermedad arterial coronaria.

Se desconocen las interacciones entre GlucaGen® y otros medicamentos cuando se administra GlucaGen® según las indicaciones aprobadas.

Vía de administración: IM – Intramuscular, IV – Intravenosa, SC – Subcutánea

Dosificación y Grupo Etario: Posología
Indicación terapéutica (hipoglucemia severa):
Dosis para pacientes adultos: administrar 1 mg.

Poblaciones especiales

Población pediátrica (<18 años): GlucaGen® se puede utilizar para tratar la hipoglucemia severa en niños y adolescentes.

Dosis para los pacientes pediátricos: Administrar 1 mg (niños con más de 25 kg o mayores de 6-8 años) o 0.5 mg (niños con menos de 25 kg o menores de 6-8 años).

Adultos mayores (≥65 años): GlucaGen® se puede utilizar en pacientes mayores.

Insuficiencia renal y hepática: GlucaGen® se puede utilizar en pacientes con insuficiencia renal y hepática.

Indicaciones diagnósticas (inhibición de la motilidad gastrointestinal):

Dosis para pacientes adultos: la dosis diagnóstica para la relajación del estómago, el bulbo duodenal, el duodeno y el intestino delgado es de 0.2–0.5 mg por vía intravenosa o de 1 mg por vía intramuscular; la dosis para relajar el colon es de 0.5–0.75 mg por vía intravenosa o de 1–2 mg por vía intramuscular.

Poblaciones especiales

Población pediátrica (<18 años): no se ha establecido la seguridad y eficacia de GlucaGen® para la inhibición de la motilidad gastrointestinal en niños y adolescentes. No se dispone de datos.

Adultos mayores (≥65 años): GlucaGen® se puede utilizar en pacientes mayores.

Insuficiencia renal y hepática: GlucaGen® se puede utilizar en pacientes con insuficiencia renal y hepática

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.2.2.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto basado STF Q4 2015-8-9401-90-006-1

**3.1.3.8 AMGEVITA 40 mg / 0.8 mL
AMGEVITA 20 mg / 0.4 mL**

Expediente : 20108486
Radicado : 2016053525 / 2016173000
Fecha : 01/12/2016
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S.
Fabricante : Amgen Manufacturing Limited

Composición:

Cada 0.8 mL de solución contiene 40 mg de Adalimumab. (50 mg/mL).

Cada 0.4 mL de solución contiene 20 mg de Adalimumab. (50 mg/mL).

Forma farmacéutica: Solución para inyección subcutánea

Indicaciones:

Adultos:

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

Artritis temprana:

Espondilitis anquilosante: Amgevita está indicado para el tratamiento de espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA). Amgevita está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa (EA), no radiográfica, quienes tienen respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir medicamentos antiinflamatorios no esteroideos.

Psoriasis en placa: Amgevita está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placa crónica moderada a severa.

Artritis psoriática: Amgevita está indicado para inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física en pacientes con artritis psoriática (APs).

Enfermedad de crohn: Amgevita está indicado en pacientes con enfermedad de crohn (EC) que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab.

Adalimumab ha demostrado curación de la mucosa y cierre de la fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de crohn moderada a severa ileocólica. Adalimumab induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con la enfermedad de crohn moderada a severa, reduce el riesgo de re-hospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de crohn.

Colitis ulcerativa: Amgevita 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 poliarticular: Amgevita 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 4 años de edad y mayores. Amgevita puede usarse solo o en combinación con metotrexato.

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

Psoriasis en placa en pediatría: Amgevita está indicado para el tratamiento de psoriasis en placa crónica y severa, en niños y adolescentes con un peso de 47 kg y mayor, que han tenido una respuesta inadecuada o que son candidatos inapropiados para terapia tópica o fototerapia.

Contraindicaciones: No se debe administrar Amgevita a pacientes con hipersensibilidad conocida a Amgevita o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Infecciones serias debidas a infecciones bacterianas, micobacterianas, micóticas invasivas (histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, aspergilosis, coccidioidomicosis), virales, por parásitos u otras infecciones oportunistas, han sido reportadas en pacientes que reciben agentes bloqueadores del Factor de Necrosis Tumoral (TNF). También se ha reportado sepsis, casos raros de tuberculosis, candidiasis, listeriosis, legionelosis y neumocistis con el uso de los antagonistas del TNF, incluyendo adalimumab. Otras infecciones serias observadas en ensayos clínicos incluyen neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia. Se han reportado hospitalizaciones o resultados fatales asociados con infecciones. Muchas de las infecciones serias han ocurrido en pacientes bajo tratamiento concomitante con agentes inmunosupresores que, junto con su enfermedad subyacente, pudieron haberlos predispuesto a las infecciones.

El tratamiento con Amgevita no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que las infecciones estén controladas. Los pacientes que hayan estado expuestos a tuberculosis y en pacientes que hayan viajado a áreas de alto riesgo de tuberculosis o endémicas para enfermedades micóticas, tales como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis, se debe considerar el riesgo y los beneficios del tratamiento con Amgevita antes de comenzar la terapia.

Como ocurre con otros antagonistas del TNF, los pacientes deberán ser estrechamente controlados por infecciones, incluyendo la tuberculosis, antes, durante y después del tratamiento con Amgevita.

Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de Amgevita en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones.

Los bloqueadores del TNF pueden disminuir la capacidad del sistema inmunológico para combatir infecciones.

Los pacientes deben informar a su Médico si están siendo tratados por alguna infección o si presentan infecciones recurrentes.

Los pacientes deben contactar a su Médico si tienen dudas o inquietudes respecto a las consecuencias del uso de los bloqueadores del *TNF*.

Antes de iniciar la terapia con Amgevita, todos los pacientes deben ser evaluados por infección de tuberculosis tanto activa e inactiva (“latente”).

Los pacientes están en riesgo de histoplasmosis y de otras infecciones micóticas invasivas y por lo tanto los médicos deben considerar un tratamiento antimicótico empírico hasta que el o los patógenos sean identificados.

La frecuencia de infección grave entre los individuos mayores de 65 años de edad tratados con adalimumab fue más alta que para los individuos menores de 65 años de edad.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos en artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil poliarticular, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante enfermedad de crohn, colitis ulcerativa y psoriasis

Adalimumab fue estudiado en 8,152 pacientes en ensayos controlados, pivotaes y de etiqueta abierta hasta por 60 meses o más. Estos ensayos incluyeron pacientes con artritis reumatoide con la enfermedad de corto y largo plazo, pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular, así como artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de crohn, colitis ulcerativa y psoriasis. Los datos presentados a continuación se basan en estudios pivotaes, controlados, con 5,312 pacientes que recibieron adalimumab y 3,133 pacientes que recibieron placebo o el comparador activo durante el periodo controlado.

La proporción de pacientes que discontinuó el tratamiento debido a reacciones adversas durante la porción controlada, doble ciega de los estudios pivotaes fue 6.1% para pacientes tratados con adalimumab y de 5.8% para pacientes tratados con el control.

Puede esperarse que aproximadamente el 14% de los pacientes experimenten reacciones en el sitio de la inyección, con base en los eventos adversos más comunes en los estudios clínicos controlados con adalimumab.

En la Tabla 1 se muestran los eventos adversos relacionados con adalimumab al menos como posible causalidad, tanto clínicos como de laboratorio, por sistema/órgano y frecuencia (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 $< 1/1,000$). Se incluyó la frecuencia más alta observada entre las diferentes indicaciones. Un asterisco (*) aparece en la columna de sistema/órgano si se ha encontrado información adicional en Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones Especiales de Uso y Reacciones Adversas.

Tabla 1. Reacciones adversas en estudios clínicos

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones*	Muy común	Infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por herpes viral).
	Común	Infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis e influenza), infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis viral), infecciones de la piel y de tejidos blandos (incluyendo paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster), infecciones del oído, infecciones orales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones de los dientes), infecciones del tracto reproductivo (incluyendo Infección micótica vulvovaginal), infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), infecciones micóticas, infecciones articulares.
	Poco común	Infecciones oportunistas y tuberculosis (incluyendo coccidioidomicosis, histoplasmosis e infección por micobacterium avium complex), infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral), infecciones oculares e infecciones bacterianas.
Neoplasias benignas, malignas y no específicas (Incluyendo quistes y pólipos)*	Común	Neoplasia benigna, cáncer de piel excluyendo melanoma (incluyendo carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas).
	Poco común	Linfoma**, neoplasia de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasia de pulmón y neoplasia de tiroides), melanoma**.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	Muy común	Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), anemia.
	Común	Trombocitopenia, leucocitosis.
	Poco común	Púrpura trombocitopénica idiopática.
	Raro	Pancitopenia.
Trastornos del sistema inmune*	Común	Hipersensibilidad, alergias (incluyendo alergia estacional).
Trastornos del metabolismo y nutrición	Muy común	Incremento de los lípidos.
	Común	Hipopotasemia, elevación del ácido úrico, sodio sanguíneo anormal, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfatemia, deshidratación.
Trastornos psiquiátricos	Común	Alteraciones del humor (incluyendo depresión), ansiedad, insomnio.
Trastornos del sistema nervioso*	Muy común	Cefalea.
	Común	Parestesias (incluyendo hipoestesia), migraña, compresión de la raíz nerviosa.
	Poco común	Tremor, neuropatía.
	Raro	Esclerosis múltiple.
Trastornos oculares	Común	Alteraciones visuales, conjuntivitis, blefaritis, edema ocular.
	Poco común	Diplopía.

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del oído y del laberinto	Común	Vértigo.
	Poco común	Sordera, tinitus.
Trastornos cardíacos*	Común	Taquicardia.
	Poco común	Arritmias, insuficiencia cardíaca congestiva.
	Raro	Paro cardíaco.
Trastornos vasculares	Común	Hipertensión, rubor, hematoma.
	Poco común	Oclusión arteria vascular, tromboflebitis, aneurisma aórtico.
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino*	Común	Tos, asma, disnea.
	Poco común	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.
Trastornos gastrointestinales	Muy común	Dolor abdominal, náuseas y vómitos.
	Común	Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, síndrome de Sicca.
	Poco común	Pancreatitis, disfagia, edema facial.
Trastornos hepatobiliares*	Muy común	Elevación de las enzimas hepáticas.
	Poco común	Colecistitis y colelitiasis, bilirrubina elevada, esteatosis hepática.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy común	Erupción (incluyendo erupción exfoliativa).
	Común	Prurito, urticaria, sufusión hemorrágica (incluyendo púrpura), dermatitis (incluyendo eczema), onicoclasia, hiperhidrosis.
	Poco común	Sudoración nocturna, cicatrices.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy común	Dolor musculoesquelético.
	Común	Espasmos musculares (incluyendo incremento de creatina fosfoquinasa en sangre).
	Poco común	Rabdomiólisis, lupus eritematoso sistémico.
Trastornos renales urinarios	Común	Hematuria, insuficiencia renal.
	Poco común	Nocturia.
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas	Poco común	Disfunción eréctil.
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración*	Muy común	Reacción en el sitio de la inyección (incluyendo eritema en el sitio de la inyección).
	Común	Dolor en el pecho, edema.
	Poco común	Inflamación.
Investigaciones	Común	Trastornos de la coagulación y hemorragias (incluyendo prolongación en el tiempo parcial de tromboplastina activada), pruebas positivas de autoanticuerpos (incluyendo el anticuerpo del ADN de doble cadena), elevación de lactato deshidrogenasa en sangre.
Lesiones, envenenamiento y complicaciones del procedimiento	Común	Alteraciones de la cicatrización.

* Para información adicional ver Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones Especiales de Uso y Reacciones Adversas.

** Incluye estudios de extensión de etiqueta abierta.

Población pediátrica: En general, las reacciones adversas en los pacientes pediátricos fueron similares en frecuencia y tipo a las observadas en los pacientes adultos.

Reacciones en el sitio de la inyección: En los ensayos pivotaes controlados en adultos y niños, 13.6% tratados con adalimumab presentaron reacciones en el sitio de la inyección (eritema y/o prurito, hemorragia, dolor o inflamación) en comparación con 7.6% de los pacientes que recibieron el tratamiento control. La mayoría de estas reacciones en el sitio de la inyección se describieron como leves y generalmente no necesitaron la discontinuación del fármaco.

Infecciones: En los ensayos pivotaes controlados en adultos y niños, la tasa de infección fue de 1.52 por paciente-año en los pacientes tratados con adalimumab y 1.45 por paciente-año en los pacientes tratados con el control. La incidencia de infecciones serias fue de 0.04 por paciente-año en los pacientes tratados con adalimumab y 0.03 por paciente-año en los pacientes tratados con el control. Las infecciones consistieron principalmente de nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior y sinusitis. La mayoría de los pacientes continuó el tratamiento con adalimumab después que se resolviera la infección.

En los estudios abiertos y controlados con adalimumab en adultos y niños, se reportaron infecciones serias (incluyendo infecciones fatales que ocurrieron raramente) que incluyen reportes de tuberculosis (incluyendo el área miliar y extrapulmonar) e infecciones oportunistas invasivas (p. ej., histoplasmosis diseminada, neumonía por *Pneumocystis carinii*, aspergilosis y listeriosis).

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos: No se observaron neoplasias en 203 pacientes entre 2 y 17 años de edad con una exposición de 605.3 pacientes-año durante ensayos con adalimumab realizado en pacientes con artritis idiopática juvenil.

Además, no se observaron neoplasias en 192 pacientes pediátricos con una exposición de 258.9 pacientes-año durante un ensayo con adalimumab realizado en pacientes con enfermedad de crohn.

Durante las partes controladas de los ensayos pivotaes con adalimumab en adultos, con una duración de 12 semanas como mínimo, en pacientes con artritis reumatoide activa, moderada a severa, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de crohn, colitis ulcerativa y psoriasis, se observaron neoplasias distintas de linfoma y cáncer de piel del tipo no melanoma, en una tasa (intervalo de confianza (IC) del 95%) de 6.0 (3.7, 9.8) por 1,000 pacientes-año entre 4,622 pacientes tratados con adalimumab versus una tasa de 5.1 (2.4, 10.7) por 1,000 paciente-año entre 2,828 pacientes tratados con el control (la mediana de la duración del tratamiento fue de 5.1 meses para los pacientes tratados con adalimumab y de 4.0 meses para los pacientes tratados con control).

La tasa (intervalo de confianza del 95%) de cáncer de piel del tipo no melanoma fue de 9.7 (6.6, 14.3) por 1,000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y 5.1 (2.4, 10.7) por 1,000 paciente-año entre los pacientes tratados con el control. De estos tipos de cáncer de piel, el carcinoma de células escamosas ocurrió a una tasa (intervalo de confianza de 95%) de 2.6 (1.2, 5.5) por 1,000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y de 0.7 (0.1, 5.2) por 1,000 paciente-año en los pacientes tratados con el control.

La tasa de linfomas (intervalo de confianza del 95%) fue de 0.7 (0.2, 3.0) por 1,000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y de 1.5 (0.4, 5.9) por 1,000 paciente-año entre los pacientes tratados con el control.

La tasa observada de neoplasias, aparte de linfoma y tipos de cáncer de piel tipo no melanoma, es de aproximadamente 8.8 por 1,000 paciente-año en la porción controlada de los ensayos clínicos y en los estudios de extensión de etiqueta abierta en curso y completados. La tasa observada de cáncer de piel del tipo no melanoma es aproximadamente 10.3 por 1,000 paciente-año y la tasa observada de linfomas es de aproximadamente 1.4 por 1,000 paciente-año. La mediana de la duración de estos estudios es aproximadamente 3.4 años e incluyó 5,727 pacientes quienes recibían adalimumab al menos por 1 año o quienes desarrollaron una neoplasia dentro del año de haber iniciado terapia, representando 24,568 paciente-año de terapia.

Autoanticuerpos: Se obtuvieron muestras séricas de los pacientes para evaluar los autoanticuerpos en distintos puntos de tiempo en los estudios I-V de AR. En estos ensayos adecuados y bien controlados, el 11.9% de los pacientes tratados con adalimumab y el 8.1% de los pacientes tratados con el placebo y con el control activo que tenían títulos de anticuerpos antinucleares basales negativos reportaron título positivo en la semana 24.

Dos de los 3,989 pacientes tratados con adalimumab en todos los estudios AR, AP y EA, desarrollaron signos clínicos indicativos de síndrome similar al lupus de nueva aparición. Los pacientes mejoraron después de la interrupción del tratamiento. Ninguno de los pacientes desarrolló nefritis por lupus ni síntomas sobre el sistema nervioso central. Se desconoce el impacto del tratamiento con adalimumab a largo plazo en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Psoriasis: Aparición y empeoramiento. Se han reportado casos de psoriasis de nueva aparición, incluyendo psoriasis pustular y psoriasis palmoplantar y casos de empeoramiento de psoriasis preexistente con el uso de bloqueadores del *TNF* incluyendo adalimumab. Muchos de estos pacientes se encontraban recibiendo inmunosupresores concomitantemente (p. ej., MTX, corticosteroides). Algunos de estos pacientes requirieron hospitalización. La mayoría de los pacientes presentaron mejoría de su

psoriasis luego de la discontinuación del bloqueador del *TNF*. Algunos pacientes presentaron recurrencia de la psoriasis, cuando fueron reiniciados con un bloqueador del *TNF* diferente. La discontinuación de AMGEVITA debe considerarse para casos severos y en aquellos pacientes que no mejoran o empeoran a pesar de los tratamientos tópicos.

Elevaciones de las enzimas hepáticas: En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (40 mg SC en semanas alternas) en pacientes con AR y APs con una duración de periodo de duración que oscila de 4 a 104 semanas, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN (Límite superior del rango normal) ocurrieron en 3.7% de los pacientes tratados con adalimumab y 1.6% de los pacientes tratados con control. Debido a que muchos de los pacientes en estos ensayos también estaban tomando medicamentos que ocasionaban elevaciones de enzimas hepáticas (p. ej., AINEs, MTX) la relación entre adalimumab y las elevaciones de enzimas no está clara.

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (Dosis iniciales de 160 mg y 80 mg, u 80 mg y 40 mg de los Días 1 y 15, respectivamente, seguidos por 40 mg en semanas alternas), en pacientes con enfermedad de crohn con una duración del periodo de control que oscila de 4 a 52 semanas, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 0.9% de los pacientes tratados con adalimumab y 0.9% de los pacientes tratados con control.

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (dosis iniciales de 160 mg y 80 mg en los Días 1 y 15 respectivamente, seguidos por 40 mg en semanas alternas) en pacientes con colitis ulcerativa con una duración de periodo de control oscilando de 1 a 52 semanas, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 1.5% de pacientes tratados con adalimumab y 1.0% de los pacientes tratados con control.

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (dosis inicial de 80 mg, luego de 40 mg en semanas alternas), en pacientes con psoriasis en placa con control, en un periodo de duración de 12 a 24 semanas, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 1.8% de los pacientes tratados adalimumab y 1.8% de los pacientes tratados con control.

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (40 mg en semanas alternas) en pacientes con espondilitis anquilosante con un periodo de control de 12 a 24 semanas, las elevaciones ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 2.1% de pacientes tratados con adalimumab y 0.8% de pacientes tratados con control.

En el ensayo *JIA*, las pocas elevaciones de transaminasas observadas fueron pequeñas y similares en pacientes expuestos a placebo y a adalimumab y más que nada ocurrieron en combinación con metrotexato.

En el estudio de Fase 3 de adalimumab en pacientes pediátricos con enfermedad de crohn, se evaluó la eficacia y seguridad de dos regímenes de dosis de mantenimiento ajustados al proceso corporal, después de terapia de inducción ajustada al peso corporal

por hasta 52 semanas de tratamiento, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 2.6% de los pacientes, de los cuales todos estuvieron expuestos concomitantemente a inmunosupresores en los niveles basales.

A lo largo de todas las indicaciones en los ensayos clínicos los pacientes con el ALT elevado fueron asintomáticas y en la mayoría de casos las elevaciones fueron transitorias y se resolvieron con el tratamiento continuado. Sin embargo, ha habido muy raros informes postmercado de reacciones hepáticas severas incluyendo insuficiencia hepática en pacientes que recibieron bloqueadores del *TNF*, incluyendo adalimumab. La relación causal del tratamiento de adalimumab sigue siendo poco clara.

Tratamiento concomitante con azatioprina/6-mercaptopurina: En estudios realizados en adultos con enfermedad de crohn, se observaron mayores incidencias de eventos adversos relacionados a infecciones malignas y serias con la combinación de adalimumab y azatioprina/6-mercaptopurina, comparado con los tratados solo con adalimumab.

Reacciones adversas adicionales por vigilancia postcomercialización o ensayos clínicos de Fase IV: Se reportaron eventos adversos durante el uso de adalimumab después de la aprobación. Debido a que estos eventos fueron reportados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con confiabilidad su frecuencia o establecer la relación causal a la exposición de adalimumab.

Tabla 2. Reacciones adversas adicionales de la vigilancia postcomercialización o de ensayos clínicos de Fase IV

Sistema/órgano	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Diverticulitis.
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluidos quistes y pólipos)*	Linfoma de células T hepatoesplénicas, leucemia, carcinoma de células de merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel).
Trastornos del sistema inmune*	Anafilaxia, sarcoidosis.
Trastornos del sistema nervioso*	Trastornos desmielinizantes (por ejemplo, neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré), accidente cerebrovascular.
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Embolismo pulmonar, efusión pleural, fibrosis pulmonar.
Trastornos gastrointestinales*	Perforación intestinal.
Trastornos hepatobiliares*	Reactivación de la hepatitis B, insuficiencia hepática.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Vasculitis cutánea, síndrome de Steven Johnson, angioedema, aparición o empeoramiento de la psoriasis (incluyendo la psoriasis pustular palmoplantar), eritema multiforme, alopecia.

Sistema/órgano	Reacción adversa
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Síndrome similar al lupus.
Trastornos cardíacos	Infarto al miocardio.
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Fiebre.

* Información adicional se encuentra en Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones Especiales de Uso y Reacciones Adversas.

Interacciones:

Cuando se administró adalimumab a 21 pacientes con AR con terapia estable con MTX, no hubo cambios estadísticamente significativos en los perfiles de concentración sérica del MTX. Por el contrario, luego de una dosificación individual y múltiple, el MTX disminuyó las depuraciones aparentes del adalimumab en un 29% y 44%, respectivamente. Los datos no sugieren la necesidad de ajustar la dosis de adalimumab ni de MTX.

No se han evaluado las interacciones entre adalimumab y otros fármacos aparte de MTX en estudios farmacocinéticos formales. En los ensayos clínicos, no se observaron interacciones cuando se suministró adalimumab con FARMES de uso frecuente (sulfasalazina, hidrocloroquina, leflunomida y oro parenteral), glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos o analgésicos.

Interacción con exámenes de laboratorio/pruebas de detección de drogas: no existe interferencia conocida de adalimumab con exámenes de laboratorio.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos:

Artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante: La dosis recomendada de Amgevita para pacientes adultos con artritis reumatoide, artritis psoriásica o espondilitis anquilosante es de 40 mg administrados en semanas alternas, en dosis única y por vía subcutánea (SC). Pueden continuarse durante el tratamiento con Amgevita, el Metotrexato (MTX), glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos y otros (FARMES). En artritis reumatoide algunos pacientes que no toman simultáneamente MTX pueden obtener beneficio adicional al aumentar la frecuencia de la dosificación de Amgevita a 40 mg cada semana.

Enfermedad de crohn: El régimen de dosificación recomendado de Amgevita para pacientes adultos con enfermedad de crohn inicia con 160 mg en el Día 1 (administrados como 4 inyecciones de 40 mg en un día o como dos 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 (p. ej., 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con AMGEVITA. Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de Amgevita 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 Amgevita 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 (p. ej., 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con Amgevita. 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 Amgevita a 40 mg cada semana. Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza usualmente dentro de las semanas 2 a 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 Amgevita para pacientes adultos con psoriasis en placa es una dosis inicial de 80 mg, seguidos por 40 mg, administrados en semanas alternas, comenzando una semana después de la dosis inicial.

Pediatría:

Artritis idiopática juvenil poliarticular: La dosis de adalimumab recomendada por la FDA para pacientes de 4 a 17 años de edad con artritis idiopática juvenil poliarticular se basa en el peso, como se muestra a continuación. Metotrexato, glucocorticoides, salicilatos, AINEs o analgésicos pueden continuarse durante el tratamiento con Amgevita.

Pacientes pediátricos (4 a 17 años)	Dosis
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

Adalimumab no se ha estudiado en niños menores de 2 años que padecen artritis idiopática juvenil poliarticular.

Enfermedad de crohn en pediatría:

Pacientes con enfermedad de crohn severamente activa y 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 de 20 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 alterna

Algunos pacientes pueden beneficiarse al incrementar la frecuencia a un esquema semanal si se experimenta una exacerbación o una respuesta inadecuada.

Adalimumab 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 Amgevita para pacientes con un peso corporal de 47 kg o más es de 40 mg por vía subcutánea, administrados una vez a la semana las dos primeras dosis, y las cada dos semanas las dosis posteriores.

La continuación de la terapia después de 16 semanas se debe considerar cuidadosamente en pacientes que no presenten respuesta dentro de este periodo.

En caso de que se indique el retratamiento con Amgevita, deberán seguirse las indicaciones anteriores sobre dosis y duración del tratamiento.

La seguridad de adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placa se ha evaluado durante una media de 13 meses.

No existen usos relevantes de adalimumab en niños menores de 4 años en esta indicación.

Vía de administración: Subcutánea

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016012625 emitido mediante Acta No. 20 de 2016, numeral 3.1.3.12 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los productos de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 1 de Marzo de 2016
- Información para prescribir versión 1 de Marzo de 2016

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

3.1.3.9 MABALL 100 MABALL 500

Expediente : 20111833
 Radicado : 2016091853 / 2016174669
 Fecha : 06/12/2016
 Interesado : Akar Colombia S.A.S
 Fabricante : Hetero Drugs Limited, Unit-III

Composición:

Cada 10 mL contiene 100 mg de rituximab
 Cada 50 mL contiene 500 mg de rituximab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable concentrada

Indicaciones:

Rituximab está indicado para el tratamiento de:
 Linfoma no Hodgkin (NHL):

- Pacientes adultos, hombres y mujeres de 18 años o mayores.
- Pacientes que necesitan una prescripción o requieren administración de Hetero-Rituximab con el fin de ser evaluables.
- Los pacientes diagnosticados con linfoma no Hodgkin incluyen los siguientes subtipos:
 - a) Células grandes B difusas previamente sin tratar, NHL CD20 positivo en combinación con el CHOP u otros regímenes quimioterapéuticos en base a antraciclina.
 - b) NHL de células grandes B, CD20 positivo, de bajo grado, sin procesar (incluye enfermedades estables) como agente único tras la quimioterapia CVP de primera línea.
 - c) NHL de células grandes B, retrasadas o refractarias, CD20 positivo o de bajo grado o folicular como un agente único.
 - d) NHL de células grandes B, CD20 positivo foliculares previamente sin tratar en combinación con la cromatografía de primera línea en pacientes que logran una respuesta parcial o completa para Rituximab en combinación con la quimioterapia como una terapia de mantenimiento de agente único.

Pacientes diagnosticados con leucemia linfocítica crónica

- Rituximab en combinación con fludarabina y ciclofosfamida (FC) indicado para el tratamiento de pacientes con CLL CD20 positivo tratado previamente y sin tratar.

Artritis reumatoide (RA):

- Rituximab en combinación con metotrexato se indica para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide activa moderada a severa que tuvieron una respuesta inadecuada a una o más de las terapias antagonistas TNF.

Contraindicaciones:

Rituximab está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a proteína murina o cualquiera de los excipientes.
- Activo, infecciones severas.
- Pacientes en un estado inmunocomprometido severo.
- Pacientes que tienen o han tenido leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Precauciones y advertencias:

Reacciones relacionados de perfusión:

Rituximab está asociado con las reacciones relacionadas a la perfusión que se puede relacionar a la liberación de citoquinas y/u otros químicos mediadores. El síndrome de liberación de citoquina no se puede distinguir clínicamente de las reacciones de hipersensibilidad aguda asociada con las reacciones que incluye el síndrome de la

liberación de citoquina, síndrome de lisis tumoral y reacciones anafilácticas e hipersensibles. Específicamente, no se relacionan con la vía de administración de Rituximab y se puede observar con ambas formulaciones.

Se han reportado reacciones severas relacionadas a la perfusión con desenlaces fatales durante el uso de Rituximab vía intravenosa luego de la comercialización con un inicio repentino dentro de los 30 minutos a 2 horas luego de iniciar la primera perfusión de Rituximab IV. Se caracterizaron por casos pulmonares y en algunos casos incluyeron lisis tumoral rápida y características del síndrome de lisis pulmonar además de fiebre, resfrió, aspereza, hipotensión, urticaria, angioedema y otros.

El síndrome de liberación de citoquina severa con frecuencia se manifiesta a sí mismo dentro de una o dos horas de iniciada la primera perfusión. Los pacientes con un historial de insuficiencia pulmonar o aquellos con infiltración del tumor pulmonar pueden tener un riesgo mayor en un desenlace deficiente y se debe tratar con mucho cuidado. Los pacientes que desarrollan síndrome de liberación de citoquina severa deben tener una perfusión ininterrumpida y deben recibir tratamiento sintomático. Como se puede seguir una mejora inicial en los síntomas clínicos por deterioro, estos pacientes se deben monitorear de cerca hasta que el síndrome de lisis tumoral e infiltración pulmonar se resolvió o descartó. Además, el tratamiento de pacientes luego de la resolución completa de signos y síntomas rara vez ha resultado en un síndrome de liberación de citoquina severa repetida.

Las reacciones adversas relacionadas a la perfusión de todos los tipos se han observado en el 77% de pacientes tratados con Rituximab (incluye síndrome de liberación de citoquina acompañada por hipotensión y broncoespasmo en 10% de pacientes). Normalmente estos síntomas son reversibles con interrupción de perfusión de Rituximab y administración de antipiréticos, un antihistamínico y con frecuencia oxígeno, salina intravenosa o broncodilatadores y glucocorticoides, de ser requerido. Favor, ver el síndrome de liberación de citoquina anterior para reacciones severas.

Se han reportado reacciones anafilácticas y otras reacciones de hipersensibilidad tras administración de proteínas intravenosa a los pacientes. A diferencia del síndrome de liberación de citoquina, las verdaderas reacciones de hipersensibilidad normalmente ocurren dentro de unos minutos tras la perfusión de inicio. Los productos medicinales para el tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad, ej. Epinefrina (adrenalina), antihistamínicos y glucocorticoides deben estar disponibles para uso inmediato en caso de una reacción alérgica durante la administración de Rituximab. Las manifestaciones clínicas de anafilaxis pueden aparecer de forma similar a las manifestaciones clínicas del síndrome de liberación de citoquina. Las reacciones atribuidas a la hipersensibilidad se han reportado con menos frecuencia a aquellos atribuidos a la liberación de citoquina.

Las reacciones adicionales reportadas en algunos casos fueron el infarto del miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar, trombocitopenia reversible aguda. Como la hipotensión puede ocurrir durante la administración de Rituximab, se debe retener las medicinas hipersensibles 12 horas antes de la perfusión de Rituxumab.

La premedicación de artritis reumatoide con glucocorticoides también se debe administrar antes de cada perfusión de Rituximab con el fin de reducir la frecuencia y severidad de IRB.

Se ha reportado IRR severa con desenlaces mortales en pacientes con artritis reumatoide luego del ajuste de comercialización. En la artritis reumatoide la mayoría de casos relacionados a la perfusión reportados en pruebas clínicas fueron leves a moderados en severidad. Los síntomas más comunes fueron las reacciones alérgicas como dolor de cabeza, puritos, irritación en la garganta, enrojecimiento, sarpullido, urticaria, hipertensión y pirexia. En general, la proporción de pacientes que experimentan cualquier reacción de perfusión fue más alta tras la primera perfusión en vez de la segunda perfusión de cualquier pauta de tratamiento. La incidencia de IRR se redujo con pautas posteriores. Las reacciones reportadas fueron normalmente reversibles con una reducción en la velocidad o interrupción de perfusión de Rituximab y administración de un antipirético, un antihistamínico y con frecuencia oxígeno, salina intravenosa o broncodilatadores y glucocorticoides, de ser requerido. Monitorear cercanamente a los pacientes con condiciones cardíacas preexistentes y aquellos que experimentaron previas reacciones adversas cardiopulmonares. Dependiendo de la severidad del IRR y las intervenciones requeridas, suspender temporalmente o permanentemente Rituximab. En la mayoría de los casos, la perfusión se puede resumir en una reducción del 50% en cuanto a velocidad (ej. de 100 mg/h a 50 mg/h) cuando los síntomas se han resuelto completamente. Los IRRS para pacientes con granulomatosis con poliangitis y poliangitis microscópicas fueron similares a aquellos pacientes vistos con artritis reumatoide en pruebas clínicas.

Trastornos cardiacos:

Se presentó angina de pecho, arritmias cardiacas como aleteo auricular y fibrilación, insuficiencia cardiaca y/o infarto del miocardio en pacientes tratados con Rituximab. Por lo tanto, los pacientes con un antecedente de trastornos cardiacos y/o quimioterapia cardiotoxica se debe monitorear de cerca.

Toxicidades hematológicas:

Aunque Rituximab no es una mielosupresiva en monoterapia, se debe tener cuidado cuando se considere el tratamiento en pacientes con neutrófilos $< 1.5 \times 10^9/l$ y/o recuento de plaquetas $< 75 \times 10^9/l$ como experiencia clínica en esta población es limitada. Se ha usado Rituximab en 21 pacientes que han sido sometidos a un trasplante autólogo de médula y otros grupos de riesgo con una función presumible reducida en la médula sin inducir a mielotoxicidad. Los recuentos regulares de glóbulos rojos completos, que

incluyen recuento de neutrófilos y plaquetas se deben realizar durante la terapia con Rituximab.

Infecciones:

Las infecciones serias, que incluyen muertes, pueden ocurrir durante la terapia con Rituximab, el cual no se debe administrar a pacientes con infección severa activa (ej. tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas).

Los médicos deben tener cuidado cuando consideran el uso de Rituximab en pacientes con antecedentes de recurrencia de infecciones crónicas o con condiciones subyacentes que además pueden predisponer al paciente a infecciones.

Los casos de reactivación de hepatitis B se ha reportado en individuos administrados con Rituximab que incluye hepatitis fulminante con desenlaces mortales. La mayoría de estos individuos también fueron expuestos a quimioterapia citotóxica. El escaneo del virus de la hepatitis B (HBV) siempre se debe realizar en pacientes con alto riesgo de infección con HBV antes de iniciar el tratamiento con Rituximab. Por lo menos, esto debe incluir el estado HBsAg y estado HBcAb. Esto se puede complementar con otros marcados adecuados según las directrices locales. Los pacientes con enfermedad de hepatitis B activa no deben ser tratados con Rituximab. Los pacientes con serología positiva de hepatitis B (ya sea estado HBsAg o estado HBcAb) deben consultar a los expertos en enfermedades hepáticas antes de comenzar el tratamiento y deben ser monitoreados y organizados de acuerdo a las normas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Se han reportado casos muy raros de leucoencefalopatía multifocal (PML) durante el uso luego de la comercialización de Rituximab en NHL. La mayoría de pacientes recibió Rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante celular hematopoyético.

Inmunizaciones:

No se ha estudiado la seguridad de inmunización con vacunas virales hepáticas tras la terapia con Rituximab en pacientes con NHL y no se recomiendan vacunas con vacunas de virus hepáticos. Los pacientes tratados con Rituximab pueden recibir vacunas no vivas. Sin embargo, se puede reducir con velocidades de respuesta de vacunas no vivas. En un estudio no aleatorio, los pacientes con NHL de bajo grado retraído que recibieron monoterapia de Rituximab cuando se compararon a los controles saludables sin tratar tuvieron una baja velocidad de respuesta a la vacuna con antígeno del conocido tétano (16% vs 81%) y neoantígeno hemocianina de Limpet Keyhole (KLH) (4% vs 69% cuando se evaluó por > 2 incremento doble en titulación de anticuerpo).

Las titulaciones del anticuerpo promedio preterapéutico contra un panel de antígenos (Streptococcus pneumonia, influenza A, paperas, rubeola y varicela) se mantuvieron por lo menos 6 meses luego del tratamiento con Rituximab.

Reacciones en la piel:

Las reacciones severas en la piel como necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyerll) y síndrome de Stevens-Johnson, se han reportado algunos casos con desenlaces mortales. En dichos casos, se debe suspender el tratamiento con Rituximab por ser sospechoso de la relación.

Uso de concomitantes/secuencia de otros DMARD en artritis reumatoide:

No se recomienda el uso concomitante de Rituximab y terapias antireumáticas, que no sean las especificadas según la indicación de artritis reumatoide y posología.

Existen datos limitados de pruebas clínicas para evaluar completamente la seguridad del uso secuencia de otros DMARD (incluye inhibidores TNF y otros elementos biológicos) tras Rituximab. Los datos disponibles indican que la velocidad de la infección relevante clínicamente no es cambiante cuando tales terapias se usan en pacientes previamente tratados con Rituximab. Sin embargo, los pacientes deben ser monitoreados cercanamente en caso de presentar signos de infección si los agentes biológicos y/o DMARD se usan luego de la terapia con Rituximab.

Neoplasias malignas:

Los medicamentos inmunomoduladores puede elevar el riesgo de neoplasias malignas. En base de la experiencia limitada con Rituximab en pacientes con artritis reumatoide, los datos presentes no parecen sugerir ninguna disminución en el riesgo de neoplasias malignas. Sin embargo, el riesgo posible para el desarrollo de tumores sólidos no se puede excluir en este momento.

Reacciones adversas:

Experiencia del linfoma no Hodgkin y leucemia linfocítica crónica:

El siguiente perfil de seguridad en linfoma de no Hodgkin se basa en los datos de pruebas clínicas y vigilancia luego de la comercialización. Estos pacientes no fueron tratados con monoterapia de Rituximab (como tratamiento de inducción o tratamiento de mantenimiento luego del tratamiento de inducción) o en combinación con la quimioterapia.

Las reacciones adversas más comunes de Rituximab (incidencia $\geq 25\%$) observadas en pruebas clínicas de pacientes con NHL fueron reacciones ante la perfusión como fiebre, linfopenia, resfríos, infección y astenia que se presentó en la mayoría de pacientes durante la primera perfusión. La incidencia de los síntomas relacionados a la perfusión se redujo substancialmente con perfusiones posteriores y es menos de 1% luego de las ocho dosis de Rituximab.

Los casos de infección (predominantemente bacteriana y viral) se presentó en aproximadamente 30-55% de pacientes durante las pruebas clínicas en pacientes con NHL.

Las reacciones más frecuentes reportadas u observadas frente al medicamento fueron:

- IRR (incluye síndrome de liberación citoquina, síndrome de lisis tumoral)

- Infecciones
- Eventos cardiovasculares
- Otras ADR graves reportadas que incluyen reactivación de hepatitis B y reacciones relacionadas de perfusión PML.

Reacciones frente a la perfusión:

Los signos y síntomas sugestivos de una reacción relacionada a la perfusión se reportaron en más del 50% de pacientes en pruebas clínicas y principalmente se observaron durante la primera perfusión, normalmente en la primera hora a dos horas. Principalmente, estos síntomas incluyeron fiebre, resfríos y asperezas. Otros síntomas incluyeron enrojecimiento, angioedema, broncoespasmo, vómito, náusea, urticaria/sarpullido, mialgia, mareos, fatiga, dolor de cabeza, irritación de la garganta, rinitis, prurito, dolor, taquicardia, hipertensión, hipotensión, disnea, dispepsia, astenia y características del síndrome de lisis pulmonar. Las reacciones graves relacionadas a la perfusión (como broncoespasmo, hipotensión) se presentaron hasta en 12% de los casos. Las reacciones adicionales reportadas en algunos casos, fueron infarto del miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia reversible aguda. Las exacerbaciones de las condiciones cardíacas preexistentes como angina en el pecho o insuficiencia cardíaca congestiva o casos cardíacos severos (insuficiencia cardíaca, infarto del miocardio y fibrilación auricular), edema pulmonar, insuficiencia de órganos múltiples, síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquina, insuficiencia renal e insuficiencia respiratoria se reportaron en frecuencias bajas o desconocidas. La incidencia de síntomas relacionados a la perfusión se redujo substancialmente con perfusiones posteriores y es <1% de pacientes por el octavo ciclo de Rituximab (que contiene) tratamiento.

Infecciones:

Rituximab induce a la depleción de célula B en cerca del 70-80% de pacientes, pero se asoció con la reducción de inmunoglobulinas séricas solo en una minoría de pacientes. Las infecciones por Candida así como el zóster de Herpes se reportó en incidencias más altas del grupo que contiene Rituximab de los estudios aleatorizados. Se reportaron infecciones graves en cerca del 4% de pacientes tratados con monoterapia de Rituximab. Las frecuencias más altas de infecciones globales incluyeron las infecciones de grado 3 o 4 se observaron durante el tratamiento de mantenimiento con Rituximab hasta 2 años cuando se compararon. No hubo toxicidad acumulada en términos de infecciones reportadas durante un período de tratamiento de dos años. Además, se reportaron otras infecciones virales serias nuevas, reactivadas o exacerbadas, algunas de las cuales fueron mortales con el tratamiento de Rituximab. La mayoría de pacientes recibieron Rituximab en combinación con la quimioterapia o como parte de un trasplante de célula hematopoyética. Los ejemplos de estas infecciones virales serias son infecciones causadas por los virus de herpes (Cytomegalovirus, Virus Varicella Zoster y Virus Herpes

Simplex), virus JC (leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML)) y virus de la hepatitis C. Los casos de PML mortales que ocurrieron luego de una progresión de la enfermedad y retratamiento también se reportaron en pruebas clínicas. Se reportaron casos de reactivación de hepatitis B, la mayoría de los cuales fueron personas que recibían Rituximab en combinación con la quimioterapia citotóxica. Se observó progresión del sarcoma Kaposi en pacientes expuestos a Rituximab con sarcoma Kaposi preexistente. Estos casos se presentaron en indicaciones no aprobadas y la mayoría de pacientes fueron VIH positivo. Rara vez se reportó *Pneumocystis jirovecii*.

Reacciones hematológicas adversas:

En las pruebas clínicas con monoterapia de Rituximab administradas cada 4 semanas, las anormalidades hematológicas ocurrieron en una minoría de pacientes y normalmente fueron leves y reversibles. Se reportó neutropenia severa (grado 3/4) en 4.2%, anemia en 1.1% y trombocitopenia en 1.7% de los pacientes. Durante el tratamiento de mantenimiento con Rituximab hasta por 2 años, se reportaron leucopenia (5% vs 2%, grado 3/4) y neutropenia (10% vs 4%, grado 3/4) en una incidencia más alta en comparación a la observación. La incidencia de trombocitopenia fue baja (<1, grado 3/4) y no hubo diferencia entre los grupos de tratamiento. Sin embargo, la incidencia más alta de neutropenia en pacientes tratados con Rituximab y quimioterapia no se asoció con una incidencia más altas de infecciones e infestaciones comparadas con pacientes tratados solo con quimioterapia. No hubo diferencias reportadas para las incidencias de anemia. Se reportaron algunos casos de la neutropenia tardía que ocurre en más de 4 semanas tras la última perfusión de Rituximab.

Se observaron en el estudio de Rituximab en pacientes con incrementos transitorios de macroglobulinemia de Waldenstrom, elevaciones en los niveles séricos IgM tras el inicio del tratamiento que se puede asociar con la hipersensibilidad y síntomas relacionados. El incremento transitorio de IgM normalmente regresó por lo menos al nivel de la línea base dentro de 4 meses.

Reacciones cardiovascular:

Las reacciones cardiovasculares durante las pruebas clínicas con monoterapia de Rituximab se reportaron en 18.8% de pacientes con la mayoría de casos reportados que son de hipotensión e hipertensión. Se reportaron casos de arritmia de grado 3 o 4 (incluyendo la taquicardia ventricular y supra ventricular) así como angina de pecho durante la perfusión. Durante el tratamiento de mantenimiento, la incidencia de trastornos cardíacos de grado 3/4 fueron comparables entre los pacientes tratados con Rituximab y la observación. Se reportaron casos cardíacos como casos adversos graves (que incluye fibrilación auricular, infarto del miocardio, insuficiencia ventricular izquierda, isquemia del miocardio) en 3% de pacientes tratados con Rituximab comparados a <1% en observación. En estudios que evalúan Rituximab en combinación con la quimioterapia, la incidencia de arritmias cardíacas de grado 3 y 4, principalmente arritmias ventriculares

tales como taquicardia y aleteo/fibrilación auricular fue más alto en el grupo R-CHOP (14 pacientes, 6.9%) como se comparó frente al grupo CHOP (3 pacientes 1.5%). Todas estas arritmias, ocurrieron en el contexto de una perfusión de Rituximab o estaban asociados con las condiciones de predisposición como fiebre, infección e infarto agudo de miocardio o enfermedades cardiovasculares y respiratorias preexistentes. No se observó diferencia entre el R-CHOP y grupo CHOP en la incidencia de otros casos cardíacos de grado 3 y 4 que incluyen insuficiencia cardíaca, enfermedad del miocardio y manifestaciones de la enfermedad de arteria coronaria.

Sistema respiratorio:

Se reportaron casos de enfermedades pulmonares intersticiales, algunos con desenlaces fatales.

Eventos neurológicos:

Durante el período de tratamiento, se trataron a 4 pacientes (2%) con R-CHOP, todos con factores de riesgo cardiovascular, quienes experimentaron accidentes cerebrovasculares tromboembólicos durante el primer ciclo del tratamiento. No hubo diferencia entre los grupos de tratamiento en el incidente de otros casos tromboembólicos. A diferencia de tres pacientes (1.5%) tuvieron eventos cerebrovasculares en el grupo CHOP, todos los cuales ocurrieron durante el período de seguimiento.

Se reportaron casos del síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES)/síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (RPLS). Los signos y síntomas incluyeron perturbación visual, dolor de cabeza, convulsiones y estado mental alterado con o sin estar asociado a la hipertensión. Un diagnóstico de PRES/RPLS requiere una confirmación por imágenes del cerebro. Los casos reportados han reconocido factores de riesgo para PRES/RPLS que incluye la enfermedad subyacente del paciente, hipertensión, terapia inmunosupresora y/o quimioterapia.

Trastornos gastrointestinales:

Se observó que la perforación gastrointestinal en algunos casos conllevaron a la muerte en pacientes que recibían Rituximab para el tratamiento del linfoma no Hodgkin. En la mayoría de estos casos, se administró Rituximab con quimioterapia.

Niveles IgG:

En las pruebas clínicas que evalúa el tratamiento de mantenimiento de Rituximab en el linfoma folicular retraído/refractario, los niveles IgG medios estaban debajo del límite menos del normal (LLN) (<7 g/L) luego del tratamiento de inducción en la observación y el grupo de Rituximab. En el grupo de observación, el nivel posterior IgG medio se

incrementó por encima del LLN, pero permaneció constante en el grupo de Rituximab. La proporción de pacientes con niveles IgG por debajo del LLN fue cerca de 60% en el grupo Rituximab a lo largo del período de tratamiento de 2 años, mientras reduce el grupo de observación (36% luego de 2 años).

Se observó un pequeño número de casos espontáneos y literatura de hipogamaglobulinaemia en pacientes pediátricos tratados con Rituximab, en algunos casos severos y que requieren terapia de sustitución de inmunoglobulina a largo plazo. Las consecuencias de depleción de célula B a largo plazo en pacientes pediátricos son desconocidas.

Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo:

Rara vez se han reportado necrosis epidérmica tóxica (síndrome Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson, algunos con desenlaces mortales.

Se han reportado otras reacciones adversas con Rituximab como infecciones febriles, depresión, nerviosismo, parestesia, hipostesia, agitación, insomnio, vasodilatación, ansiedad, disgeusia, neuropatía periférica, parálisis del nervio facial, neuropatía craneal, pérdida de otros sentidos, trastornos de lagrimeo, conjuntivitis, pérdida grave de la visión, tinnitus, dolor de oído, pérdida de la audición, neutropenia febril, edema periférico granulocitopenia, edema facial, LDH elevado, hipocalcemia, hipotensión ortostático, vasculitis leucocito clástico, aumento de tos, dolor en el pecho, enfermedad respiratoria, asma, hipoxia, infiltración pulmonar, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, anorexia, alargamiento abdominal, alopecia, sudoración, sudoraciones nocturnas, reacciones cutáneas graves vesiculares, hipertonía, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor tumoral, malestar general, síndrome de resfrío, escalofrío.

Experiencia luego de la comercialización:

Se reportan las siguientes reacciones voluntarias de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal a la exposición del medicamento. Las decisiones para incluir estas reacciones en la etiqueta por lo general se basan en uno o más de los siguientes factores: (1) seriedad de la reacción, (2) frecuencia de reporte o (3) potencia de la conexión causal de Rituximab.

Hematológico: Pancitopenia prolongada, hipoplasia de la médula en grado 3-4 prolongado o neutropenia de inicio tardío, síndrome de hiperviscosidad en la macroglobulinemia de Waldenström e hipogammaglobulinemia prolongada.

Cardíaco: Insuficiencia cardíaca mortal

Eventos inmunes/autoinmunes: Uveítis, neuritis óptica, vasculitis sistémica, pleuritis, síndrome tipo lupus, enfermedad sérica, artritis poliarticular, vasculitis con sarpullido.

Infección: Infecciones virales que incluye la leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML), incremento en las infecciones mortales en linfoma asociado a VIH y una incidencia elevada reportada de infecciones grado 3 y 4.

Neoplasia: Progresión de la enfermedad del sarcoma Kaposi

Piel: Reacciones mucocutáneas grave

Gastrointestinal: Obstrucción de las deposiciones y perforaciones

Pulmonar: Enfermedad obliterante bronquiolititis mortal y enfermedad pulmonar intersticial mortal.

Experiencia de la artritis reumatoide:

El perfil de seguridad completo de Rituximab en artritis reumatoide se basa en datos de los pacientes de las pruebas clínicas y de la vigilancia luego de la comercialización. Las reacciones adversas más frecuentes se consideran debido a que la recepción de Rituximab fue IRR. La incidencia global de IRR en pruebas clínicas fue 23% con la primera perfusión y se redujo con las perfusiones posteriores. Las IRR graves fueron poco comunes (0.5% de pacientes) y se observaron principalmente durante la pauta inicial. Además, las reacciones adversas observadas en las pruebas clínicas RA para Rituximab, leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) y reacciones tipo enfermedades séricas se observaron durante la experiencia luego de la comercialización.

Tabla 1: Resumen de las reacciones adversas al medicamento reportado en pruebas clínicas o durante la vigilancia poscomercialización que ocurre en pacientes con artritis reumatoide que reciben Rituximab

Clases del sistema del organismo	Efectos adversos
Infecciones e infestaciones	Infección en el tracto respiratorio superior, infecciones en el tracto urinario, bronquitis, sinusitis, gastroenteritis, pie de atleta, PML y reactivación de la hepatitis B.
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	Neutropenia, neutropenia tardía y reacción tipo enfermedad sérica.
Trastornos cardíacos	Angina de pecho, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, infarto del miocardio y aleta auricular.
Trastornos del sistema inmune	Reacciones relacionadas a la perfusión (hipertensión, náusea, sarpullido, pirexia, prurito, urticaria, irritación de la garganta, enrojecimiento caliente, hipotensión, rinitis, asperezas, taquicardia, fatiga, dolor orofaríngeo, edema periférico, eritema).
Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración	

	Reacciones relacionadas a la perfusión (edema generalizado, broncoespasmo, respiración silbante, edema laríngeo, edema angioneurótico, prurito generalizado, anafilaxis, reacción anafilactoide).
Trastornos nutricionales y del metabolismo	Hipercolesterolemia
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, parestesia, migraña, mareos y ciática.
Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo	Alopecia, necrosis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson.
Trastornos psiquiátricos	Depresión y ansiedad
Trastornos gastrointestinales	Dispepsia, diarrea, reflujo gastroesofágico, ulceración bucal y dolor abdominal superior.
Trastorno musculoesquelético	Artralgia, dolor musculoesquelético, osteoartritis y bursitis.
Investigaciones	Reducción de los niveles IgM e IgG

Pautas múltiples:

Las pautas múltiples del tratamiento se asocian con un perfil similar ADR al observado en la primera exposición siguiente. La velocidad de todos los ADR expuestos primeros a Rituximab fue más alta durante los primeros 6 meses y se redujeron. Mayormente, esto se debe al IRR (más frecuente durante la primera pauta de tratamiento), exacerbación RA e infecciones, todas las cuales fueron más frecuentes en los primeros 6 meses de tratamiento.

Reacciones relacionadas a la perfusión:

Los ADR más frecuentes tras la recepción de Rituximab en estudios clínicos fueron IRR. La incidencia de IRR se redujo con las perfusiones posteriores. La premedicación glucocorticoide intravenoso redujo significativamente la incidencia y severidad de IRR. La IRR grave con desenlaces fatales se reportó en el ajuste luego de la comercialización.

Anormalidades de laboratorio:

Se observó hipogammaglobulinemia (IgG o IgM por debajo del nivel más bajo del normal) en pacientes RA tratados con Rituximab. No hubo aumento de velocidad en las infecciones globales o infecciones serias tras el desarrollo de IgG o IgM bajo. Se observó

un pequeño número de casos espontáneos y literatura de hipogammaglobulinemia en pacientes pediátricos tratados con Rituximab, en algunos casos severos que requieren una terapia de sustitución inmunoglobulina a largo plazo. Se desconocen las consecuencias de la depleción de la célula B a largo plazo en pacientes pediátricos.

Interacciones:

En pacientes con CLL, Rituximab no alteró la exposición sistémica a fludarabina o ciclofosfamida. En ensayos clínicos de pacientes con RA, administración concomitante de metotrexato o ciclofosfamida alteró las farmacocinéticas de rituximab.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis recomendada para el linfoma no Hodgkin (NHL):

La dosis recomendada es 375 mg/m² como una perfusión intravenosa según los siguientes programas:

- NHL de células B con CD20 positivo retrasado o refractario, de bajo grado o folicular
Administrar una vez a la semana por 4 u 8 dosis.
- Retratamiento para NHL de células B con CD20 positivo retrasado o refractario, de bajo grado o folicular
Administrar una vez a la semana por 4 dosis.

- NHL de células B con CD20 positivo folicular previamente sin tratar
Administrar el día 1 de cada ciclo de quimioterapia hasta por 8 dosis. En pacientes con respuesta completa o parcial, iniciar el mantenimiento con Rituximab ocho semanas tras el término de Rituximab en combinación con quimioterapia. Administrar Rituximab como un agente de dosis única cada 8 semanas por 12 dosis.
- NHL de células B con CD20 positivo de bajo grado no progresivo tras la quimioterapia CVP de primera línea
Tras el término de 6 a 8 ciclos de quimioterapia CVP, administrar una vez a la semana por 4 dosis a intervalos de 6 meses a un máximo de 16 dosis.

- NHL de células B grandes difusas
Administrar el día 1 de cada ciclo de quimioterapia hasta 8 perfusiones.

Dosis recomendada para leucemia linfocítica crónica (CLL):

La dosis recomendada es:

- 375 mg/m² el día anterior al inicio de la quimioterapia FC, luego 500 mg/m² el día 1 de los ciclos 2-6 (cada 28 días).

Dosis recomendada para artritis reumatoide (RA):

- Administrar Rituximab como dos perfusiones de 1000 mg separadas por 2 semanas.
- Glucocorticoides administradas como metilprednisolona 100 mg vía intravenosa o su equivalente 30 minutos, antes de cada perfusión se recomienda reducir las incidencias y severidad de las reacciones de perfusión.

- Las pautas posteriores se deben administrar cada 24 semanas o en base a evaluación clínica, pero no antes de cada 16 semanas.
- Rituximab se administra en combinación con metotrexato.

Administración:

Administrar solo como perfusión intravenosa

No administrar como empujes intravenosos o bolos.

Premedicar antes de cada perfusión con acetaminofeno y un antihistamínico. Para pacientes administrados con Rituximab según la velocidad de perfusión de 90 minutos, el componente glucocorticoide de su régimen quimioterapéutico se debe administrar antes de la perfusión. Para pacientes con RA, se recomienda metilprednisolona de 100 mg administrado vía intravenosa o su equivalente 30 minutos antes de cada perfusión. Rituximab solo se debe administrar por un profesional de la salud con respaldo médico apropiado para manejar reacciones de perfusión severas que pueden ser mortales, si ocurren.

Primera perfusión de cada pauta

La velocidad inicial recomendada para la perfusión es 50 mg/hr luego de los primeros 30 minutos, se puede aumentar en 50mg/hr cada 30 minutos a un máximo de 400 mg/hr.

Segunda perfusión de cada pauta

Las dosis posteriores de Rituximab se pueden administrar por perfusión a una velocidad inicial de 100 mg/hr y se incrementa por 100 mg/hr a intervalos de 30 minutos a un máximo de 400 mg/hr.

Para NHL folicular previamente sin tratar y pacientes DLBCL:

Si los pacientes no experimentaron un grado de perfusión 3 o 4 relacionado a casos adversos durante el ciclo 1, se puede administrar una perfusión de 90 minutos en un ciclo 2 con un régimen de quimioterapia que contiene glucocorticoides.

Iniciar a una velocidad de 20% de la dosis total proporcionada en los primeros 30 minutos y el 80% restante de la dosis total administrada durante los siguientes 60 minutos. Si se tolera la perfusión de 90 minutos en el ciclo 2, se puede usar la misma velocidad cuando se administra el sobrante del régimen de tratamiento (a lo largo del ciclo 6 al ciclo 8).

Los pacientes que tienen enfermedades cardiovasculares clínicamente significantes o que tienen un recuento de linfocitos circulantes $\geq 5000/\text{mm}^3$ antes del ciclo 2 no se deben administrar en perfusión de 90 minutos.

Detener la perfusión o reducir la velocidad de infusión para las reacciones de perfusión.
Continuar la infusión a la mitad de la velocidad previa si existe mejora de síntomas.

Ajustes de dosis:

Ajustes de dosis durante el tratamiento

No se recomiendan reducciones de la dosis de Rituximab. Cuando se administra Rituximab en combinación con la quimioterapia, se deben aplicar reducciones de dosis estándar para productos medicinales quimioterapéuticos.

Uso en personas de edad avanzada

No se requiere realizar ningún ajuste en pacientes de edad avanzada (edad > 65 años).

Vía de administración: Infusión Intravenosa

Condición de venta: Uso Institucional

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta la Auto No. 2016014147 emitido mediante Acta No. 22 de 2016, numeral 3.1.3.10, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los productos de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto radicado bajo número 2016174669
- Información para prescribir radicado bajo número 2016174669

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

3.1.3.10 NPLATE® NPLATE® 500 mcg

Expediente : 20027769
Radicado : 2016170455
Fecha : 28/11/2016
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S.

Composición:

Cada vial de 5 mL contiene 375 mcg de romiplostim polvo para reconstituir a solución.
Cada vial de 5 mL contiene 625 mcg de romiplostim polvo para reconstituir a solución.

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Nplate está indicado para el tratamiento de trombocitopenia en pacientes adultos con púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI) crónica:

- Que no fueron sometidos a una esplenectomía o tuvieron una respuesta inadecuada o son intolerantes a los corticoides y las inmunoglobulinas;
- Que fueron sometidos a una esplenectomía y tuvieron una respuesta inadecuada a la esplenectomía

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes o a las proteínas derivadas de *E.coli*.

Precauciones y advertencias:

Se han observado las siguientes advertencias y precauciones especiales o efectos de clase de estimuladores del receptor de trombopoyetina (TPO).

Reaparición de Trombocitopenia y Hemorragia Tras la Finalización del Tratamiento
Tras la discontinuación de Nplate, es probable que la trombocitopenia reaparezca; algunos pacientes podrían desarrollar trombocitopenia de mayor severidad que la que estaba presente antes de recibir Nplate. Existe un riesgo aumentado de sangrado si romiplostim se discontinúa en la presencia de agentes anticoagulantes o antiplaquetarios. Los pacientes deberían seguirse de cerca a fin de detectar una disminución en el recuento de plaquetas y ser controlados por el médico para evitar sangrado al suspender Nplate. Luego de la discontinuación de Nplate, obtener semanalmente hemogramas, incluyendo recuentos plaquetarios, al menos durante 2 semanas y considerar tratamientos alternativos para el empeoramiento de la trombocitopenia, de acuerdo con pautas actuales de tratamiento. Si se discontinúa el tratamiento con Nplate, se recomienda reiniciar la terapia para la púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI), de acuerdo con las pautas de tratamiento actuales. El manejo médico adicional puede incluir el cese de la terapia con anticoagulantes y/o tratamiento antiplaquetario, la reversión de la anticoagulación o el soporte plaquetario.

Aumento de la Reticulina en la Médula Ósea

Se ha observado reticulina en la médula ósea de algunos pacientes con PTI antes del tratamiento con Nplate y pareció aumentar en algunos pacientes tratados con Nplate. Se cree que la reticulina incrementada en médula ósea se debe al aumento del número de megacariocitos en la médula ósea, que posteriormente podrían liberar citocinas. En estudios clínicos con Nplate, la reticulina no se asoció con efectos clínicos adversos, casos de mielofibrosis idiopática crónica (MIC) o mielofibrosis secundaria y puede mejorar tras la discontinuación de Nplate. El aumento en la reticulina puede detectarse mediante una biopsia de la médula ósea y puede indicarse por cambios morfológicos en las células sanguíneas periféricas.

Antes del y durante el tratamiento con Nplate, analice los frotis de sangre periférica y el conteo sanguíneo completo a fin de identificar nuevas anomalías morfológicas o anomalías morfológicas agravadas (por ejemplo, glóbulos rojos con forma de lágrima y nucleados, leucocitos inmaduros) o citopenia(s). Si un paciente desarrolla nuevas anomalías morfológicas o anomalías morfológicas agravadas o citopenia(s), interrumpir el tratamiento con Nplate y considerar efectuar una biopsia de médula ósea, con tinción adecuada para detectar fibrosis. También debería tenerse en cuenta el análisis citogenético de la muestra de médula ósea a fin de identificar una anomalía clonal.

Complicaciones Trombóticas/Tromboembólicas

Los recuentos de plaquetas por encima del rango normal presentan un riesgo teórico de complicaciones trombóticas/tromboembólicas. Las incidencias de eventos trombóticos/tromboembólicos observadas en los grupos de control son comparables con Nplate en los estudios clínicos. No se notó una asociación entre estos eventos y los recuentos elevados de plaquetas. Se debe cumplir con las normativas respecto de los ajustes de dosis. En el contexto de poscomercialización, se han observado eventos trombóticos/tromboembólicos.

Progresión de Síndrome Mielodisplásico (SMD) Existente

Los estimuladores del receptor de la TPO son factores de crecimiento hematopoyético que llevan a la expansión de la célula madre trombopoyética, a la diferenciación y la producción de plaquetas. El receptor de la TPO se expresa predominantemente sobre la superficie de las células de la línea mieloide. No hay expresión confirmada del receptor de la TPO sobre tumores sólidos. En cuanto a los estimuladores del receptor de la TPO, hay una preocupación teórica de que éstos pueden estimular la progresión de SMD existente.

En estudios clínicos del tratamiento con Nplate en pacientes con SMD, hubo casos reportados de progresión a leucemia mieloide aguda (LMA), un potencial resultado clínico de SMD. Además, hubo casos de aumentos transitorios de blastocitos, que no progresaron a LMA.

No se estableció el perfil de riesgo-beneficio para Nplate en SMD u otras poblaciones de pacientes sin púrpura trombocitopénica idiopática (PTI).

Pérdida de Respuesta a Nplate

Una pérdida de respuesta o el hecho de no mantener una respuesta plaquetaria con Nplate debería impulsar la búsqueda de factores causales, incluso anticuerpos neutralizantes contra Nplate y un aumento de reticulina de la médula ósea.

Errores de Medicación

Se han reportado errores de medicación, incluida la sobredosis y la administración insuficiente de dosis, en pacientes que reciben Nplate. La sobredosis podría generar un

aumento excesivo en los recuentos plaquetarios asociado con complicaciones trombóticas/tromboembólicas. Si los recuentos plaquetarios aumentan excesivamente, suspender el tratamiento con Nplate y monitorear los recuentos plaquetarios. Reiniciar el tratamiento con Nplate de acuerdo con las recomendaciones de dosis y administración. Una administración insuficiente de dosis podría causar recuentos de plaquetas más bajos de lo esperado y posible sangrado. Los recuentos plaquetarios deben ser monitoreados en pacientes que reciben Nplate.

Efectos de Romiplostim Sobre los Glóbulos Rojos y Blancos

Se han observado alteraciones en parámetros relacionados con los glóbulos rojos (disminución) y blancos (aumento) en estudios toxicológicos no-clínicos (ratas y monos) y en pacientes con PTI. Aunque se ha observado con mayor frecuencia en pacientes que han sido sometidos a esplenectomía, los pacientes pueden presentar anemia y leucocitosis (en un período de 4 semanas) independientemente de su estado (esplenectomizados o no). Debería considerarse el control de estos parámetros en los pacientes tratados con romiplostim.

Precauciones

Pacientes con Insuficiencia Hepática o Renal

La experiencia es limitada en pacientes con insuficiencia hepática o renal severa. En estas poblaciones, Nplate debería usarse con precaución.

Efectos Sobre la Fertilidad

Romiplostim no tuvo un efecto observado sobre la fertilidad de ratas macho y hembra en dosis subcutáneas de hasta 100 mcg/kg administradas 3 veces por semana (hasta 9 veces el ABC en humanos en la dosis clínica máxima recomendada). No obstante, el valor predictivo de este estudio efectuado en animales es limitado debido al desarrollo frecuente de anticuerpos neutralizantes contra el medicamento.

Uso en el Embarazo

La seguridad y eficacia de romiplostim no se ha establecido en mujeres embarazadas.

En estudios de toxicidad del desarrollo en ratas y conejos, no se observó evidencia de daño fetal a dosis de romiplostim hasta 11 veces (ratas) y hasta 82 veces (conejos) más altas que la dosis máxima indicada en humanos de 10 mcg/kg. En ratones expuestos a dosis 5 veces más altas que la dosis máxima indicada en humanos, se presentaron reducciones en el peso corporal de la madre y se evidenció aumento de pérdidas post implantación.

Estudios sobre el desarrollo prenatal y postnatal realizados en ratas, a exposiciones 11 veces más altas que la dosis máxima indicada en humanos, mostraron un ligero aumento en la incidencia de la tasa de mortalidad peri-natal de las crías.

Es conocido que romiplostim atraviesa la barrera placentaria en ratas cuando se administra en dosis clínicamente relevantes o más altas. Romiplostim debe ser utilizado durante el embarazo solo si el posible beneficio justifica el posible riesgo para el feto.

Uso Durante el Período de Lactancia

Se desconoce si romiplostim está presente en la leche humana. Muchos medicamentos están presentes en la leche materna y dados los potenciales efectos adversos de romiplostim en lactantes, se debe tomar la decisión de suspender la lactancia o suspender el medicamento, teniendo en cuenta el posible beneficio del medicamento para la madre o el posible beneficio de la lactancia para el infante.

Uso en Pacientes Pediátricos

No se determinaron la seguridad y la eficacia de Nplate en pacientes pediátricos (< 18 años). En un estudio de búsqueda de dosis de fase 1/2 de 22 (17 romiplostim, 5 placebo) pacientes pediátricos, se demostró que el perfil de seguridad y eficacia de Nplate es comparable con el de los estudios en adultos.

Uso en Pacientes de Edad Avanzada

De los 271 pacientes que recibieron Nplate en estudios clínicos sobre púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI), 55 (20%) eran ≥ 65 años y 27 (10%) eran ≥ 75 . No se observaron diferencias globales de seguridad o eficacia entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes en los estudios controlados con placebo.

Carcinogénesis

No se ha investigado el potencial carcinogénico de romiplostim. Hay una preocupación teórica de que romiplostim puede estimular la proliferación de células cancerosas existentes que expresan el receptor de la TPO.

Genotoxicidad

No se ha investigado el potencial genotóxico de romiplostim.

Interacciones Medicamentosas

No se efectuaron estudios de interacciones medicamentosas con Nplate.

Las terapias médicas para la PTI utilizadas en combinación con Nplate en estudios clínicos incluyeron corticoides, danazol y/o azatioprina, inmunoglobulina normal (IVIG) e inmunoglobulina anti-D Rho. Deberían controlarse los recuentos de plaquetas al combinar Nplate con otras terapias farmacológicas para la PTI a fin de evitar los recuentos de plaquetas fuera del rango recomendado.

Efectos Sobre los Ensayos de Laboratorio

No se identificaron interacciones con pruebas de diagnóstico y de laboratorio

Reacciones adversas: Experiencia en Ensayos Clínicos

La siguiente tabla presenta las reacciones adversas de los dos estudios de fase 3 controlados con placebo con una mayor incidencia en los pacientes con romiplostim $\geq 5\%$ en relación con placebo. La mayoría de estas reacciones adversas fueron de leves a moderadas en gravedad.

Término Preferido	Romiplostim	Placebo
	N = 84	N = 41
Artralgia	26%	20%
Mareos	17%	0%
Insomnio	16%	7%
Mialgia	14%	2%
Dolor en extremidades	13%	5%
Dolor abdominal	11%	0%
Dolor de hombros	8%	0%
Dispepsia	7%	0%
Parestesia	6%	0%

Otras reacciones adversas que no mostraron una diferencia $> 5\%$ entre romiplostim y placebo incluyen lo siguiente:

Dolor de cabeza: el dolor de cabeza fue la reacción adversa más comúnmente reportada en el 35% de los pacientes que recibieron romiplostim y en el 32% de los pacientes que recibieron placebo. El dolor de cabeza ocurrió con mayor incidencia en pacientes que fueron sometidos a una esplenectomía y reciben romiplostim (43%) en comparación con pacientes que reciben placebo (33%). En los pacientes que no fueron sometidos a una esplenectomía, los dolores de cabeza ocurrieron en el 26% de los pacientes que reciben romiplostim y 30% en quienes reciben placebo. En general, los dolores de cabeza fueron leves o moderados y se controlaron con analgésicos no narcóticos.

Las reacciones adversas menos comunes observadas en todo el programa clínico de PTI fueron trombocitopenia recurrente tras el cese del tratamiento con algunos pacientes que desarrollaron trombocitopenia de mayor gravedad que la presente antes de recibir romiplostim, reticulina de médula ósea aumentada y trombocitemia.

Análisis de Eventos de Sangrado Informados

En todo el programa clínico sobre PTI, se observó una relación inversa entre los eventos de sangrado y los recuentos de plaquetas. Todos los eventos de sangrado clínicamente significativos ($\geq$ grado 3) se produjeron en los recuentos de plaquetas $< 30 \times 10^9/L$. Todos los eventos de sangrado $>$ grado 2 se produjeron en los recuentos de plaquetas $< 50 \times 10^9/L$.

En los estudios de fase 3, 9 pacientes informaron un evento de sangrado que fue considerado serio (5 [6,0%] con romiplostim, 4 [9,8%] con placebo). El 15% de los pacientes tratados con Nplate y el 34% de los pacientes tratados con placebo informaron eventos de sangrado grado 2 o más alto.

En el grupo de seguridad a largo plazo y de fase 3 en relación con la PTI, la tasa de eventos ajustada por duración del estudio de los eventos de sangrado grado 2 o mayor fue 71 cada 100 paciente-años para los pacientes tratados con Nplate y 132 cada 100 paciente-años para los pacientes tratados con placebo.

Estas tendencias en las tasas de eventos de sangrado se observaron en el contexto de una mayor reducción de medicación concomitante para la PTI entre pacientes que recibían Nplate en comparación con placebo. Además, hubo una mayor incidencia de uso de medicación de rescate entre pacientes que recibían placebo.

Inmunogenicidad

Los pacientes fueron evaluados con respecto a inmunogenicidad a Nplate por medio de un inmunoensayo biosensor basado en Biacore. Este ensayo tiene la capacidad de detectar anticuerpos de unión de alta y baja afinidad que se unen a romiplostim y presentan reacción cruzada con trombopoyetina (TPO). Las muestras de pacientes que dieron positivo con respecto a los anticuerpos de unión fueron luego evaluadas en relación con la capacidad neutralizante por medio de un bioensayo basado en células.

En los estudios clínicos, la incidencia de anticuerpos preexistentes a romiplostim fue del 8% y la incidencia de desarrollo de anticuerpos de unión durante el tratamiento con romiplostim fue del 6%. La incidencia de anticuerpos preexistentes a TPO endógena fue del 5% y la incidencia de desarrollo de anticuerpos de unión a TPO endógena durante el tratamiento con romiplostim fue del 4%. De los pacientes con anticuerpos positivos a romiplostim o a TPO, 2 (0,4%) pacientes tuvieron actividad neutralizante a romiplostim y ninguno tuvo actividad neutralizante a TPO.

Como con todas las proteínas terapéuticas, hay un potencial de inmunogenicidad. Si se sospecha la formación de anticuerpos neutralizantes, contactar a Amgen para información sobre pruebas de anticuerpos.

Experiencia Poscomercialización

Se informaron casos de eritromelalgia.

Se informaron casos de hipersensibilidad y angioedema

Interacciones:

No se efectuaron estudios de interacciones medicamentosas con Nplate.

Las terapias médicas para la PTI utilizadas en combinación con Nplate en estudios clínicos incluyeron corticoides, danazol, azatioprina, inmunoglobulina normal (IVIG) e inmunoglobulina anti-D Rho. Deberían controlarse los recuentos de plaquetas al combinar Nplate con otras terapias farmacológicas para la PTI a fin de evitar los recuentos de plaquetas fuera del rango recomendado.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo Etario:

El tratamiento debería ser supervisado por un profesional de la salud experimentado.

Régimen de Dosis Recomendado

Nplate se administra en forma semanal como una inyección subcutánea con ajustes de dosis basados en la respuesta del recuento plaquetario.

Utilice la dosis más baja de Nplate necesaria para lograr y mantener un recuento de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$.

La dosis de Nplate prescrita puede consistir en un volumen muy pequeño (por ejemplo, 0,15 mL). Nplate debería administrarse sólo con una jeringa con graduaciones de 0,01 mL.

Dosis Inicial

La dosis inicial de Nplate es 1 mcg/kg basada en el peso corporal real.

Ajustes de Dosis

Ajustar la dosis semanal de Nplate en incrementos de 1 mcg/kg hasta que el paciente logre un recuento plaquetario $\geq 50 \times 10^9/L$, pero $\leq 200 \times 10^9/L$. Evaluar el recuento plaquetario en forma semanal hasta que se logre un recuento plaquetario estable ($\geq 50 \times 10^9/L$ durante por lo menos 4 semanas sin ajuste de dosis). Después, obtener recuentos plaquetarios mensuales. No exceder la dosis máxima semanal de 10 mcg/kg. Ajustar la dosis como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Guía para el Ajuste de Dosis Sobre la Base del Recuento Plaquetario

Recuento de Plaquetas ($\times 10^9/L$)	Acción
La dosis inicial únicamente es de 1 mcg/kg en base al peso corporal real	
< 50	Aumentar la dosis en 1 mcg/kg.

> 200 durante 2 semanas consecutivas	Reducir la dosis en un 1 mcg/kg.
> 400	No dosificar. Continuar con la evaluación de recuento de plaquetas semanalmente. Reiniciar la terapia cuando el recuento de plaquetas sea $< 200 \times 10^9/L$ a una dosis reducida en 1 mcg/kg.
Si se interrumpe el tratamiento y los recuentos de plaquetas caen, reiniciar la terapia en la dosis previa de Nplate. Si el paciente pierde respuesta, ver la sección ADVERTENCIAS: Pérdida de Respuesta a Nplate.	

Discontinuación del Tratamiento

Los pacientes deberían evaluarse clínica y periódicamente y el médico debería decidir la continuación del tratamiento teniendo en cuenta a cada paciente en particular.

Si el recuento de plaquetas no se incrementa a un nivel suficiente, después de 4 semanas de administración de la dosis más alta (10 mcg/kg) en forma semanal, suspender Nplate para evitar un sangrado importante clínicamente.

Es probable que la trombocitopenia reaparezca tras la discontinuación del tratamiento.

Uso de Nplate con Terapias Farmacológicas Concomitantes para la Púrpura Trombocitopénica Inmune (idiopática) (PTI)

Las terapias farmacológicas para la PTI utilizadas en combinación con Nplate en estudios clínicos incluyeron corticoides, danazol, azatioprina, inmunoglobulina normal (IVIG) e inmunoglobulina anti-D Rho. Si el recuento plaquetario del paciente es $> 50 \times 10^9/L$, otras terapias farmacológicas para la PTI pueden reducirse o suspenderse.

Reconstitución

Reconstituir sólo con agua estéril para inyecciones como se detalla en la Tabla 2. No utilizar agua salina o bacteriostática para inyección al reconstituir el producto.

Tabla 2. Contenido y Reconstitución de Frascos Ampolla de Nplate Monodosis

Nplate Frasco Ampolla Monodosis	Contenido Total por Frasco Ampolla de Romiplostim	Volumen de Agua Estéril para Inyectable	Volumen y Producto Entregable	Concentración Final
250 mcg	375 mcg	agregar 0,72 mL	= 250 mcg en 0,5 mL	500 mcg/mL
500 mcg	625 mcg	agregar 1,2 mL	= 500 mcg en 1 mL	500 mcg/mL

Cada frasco ampolla contiene un sobrellenado adicional a fin de garantizar que 250 mcg o 500 mcg de romiplostim puedan ser entregados (Tabla 2).

Dado que el volumen de inyección puede ser muy pequeño, debería utilizarse una jeringa con graduaciones de 0,01 mL.

Remover el frasco ampolla ligeramente e invertirlo para reconstituir. NO SACUDIR O AGITAR EL FRASCO AMPOLLA FUERTEMENTE. Generalmente, la disolución de Nplate lleva menos de 2 minutos. La solución reconstituida debe ser transparente e incolora.

Antes de la administración, los productos parenterales deben inspeccionarse visualmente a fin de identificar material particulado y decoloración. Si se observan partículas o decoloración, no debe utilizarse el contenido del recipiente.

El producto reconstituido puede mantenerse en una jeringa por un periodo máximo de 4 horas, aunque se recomienda que el producto reconstituido sea utilizado inmediatamente después de la reconstitución. La esterilidad del producto post-reconstitución, dependerá de la técnica aséptica y del ambiente en el que se preparó la dosis. Durante el tiempo que se conserve el romiplostim reconstituido en una jeringa, la temperatura no debe exceder 25°C y debe estar protegido de la luz.

Nplate debe utilizarse dentro de las 24 horas de la reconstitución.

El producto es para utilizarse una sola vez en un solo paciente. Desechar cualquier residuo.

No deben agregarse otros medicamentos a las soluciones que contienen Nplate.

Cálculo de la Dosis

Para determinar el volumen de inyección que deberá administrarse, primero identificar la dosis total de los pacientes en microgramos, empleando la información sobre dosificación en DOSIS Y ADMINISTRACIÓN: Dosis Inicial y Ajustes de Dosis. Para calcular la dosis de Nplate, siempre debe utilizarse el peso corporal real al inicio del tratamiento. Por

ejemplo, un paciente de 75 kg que inicia una terapia a 1 mcg/kg comenzará con una dosis de 75 mcg. El volumen de la solución de Nplate que deberá administrarse se calcula dividiendo la dosis en microgramos por la concentración de la solución de Nplate reconstituida (500 mcg/mL). En el ejemplo de este paciente, la dosis de 75 mcg se divide por 500 mcg/mL, lo cual da como resultado un volumen de inyección de 0,15 mL.

Precauciones Durante la Administración

Se deberá tener precaución durante la preparación de Nplate en el cálculo de la dosis y la reconstitución con el volumen correcto de agua estéril para inyectable. Se debe tener especial cuidado para asegurar que se retira el volumen adecuado de Nplate del frasco ampolla para la administración subcutánea

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 5, noviembre de 2016
- Información para prescribir versión 5, noviembre de 2016

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

3.1.3.11 XYNTHA 1000UI Polvo Liofilizado para Solución Inyectable XYNTHA 2000UI Polvo Liofilizado para Solución Inyectable

Expediente : 20046518
Radicado : 2016171405
Fecha : 29/11/2016
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada vial contiene 1000UI de Moroctocog alfa (factor VIII de coagulación recombinante)

Cada vial contiene 2000UI de Moroctocog alfa (factor VIII de coagulación recombinante)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado y solvente para solución para inyección IV

Indicaciones: Xyntha® está indicado para el control y prevención de episodios hemorrágicos y para la profilaxis de rutina y quirúrgica en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII o hemofilia clásica).

Xyntha® no contiene el factor Von Willebrand y por lo tanto no está indicado para la enfermedad de Von Willebrand

Contraindicaciones: Xyntha® puede estar contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes de la preparación.

Xyntha® no se ha estudiado en pacientes con antecedentes conocidos de hipersensibilidad a las proteínas de hámster. Xyntha® puede estar contraindicado en pacientes con antecedentes conocidos de hipersensibilidad a alguno de los componentes de la preparación y en pacientes con antecedentes conocidos de hipersensibilidad a proteínas de hámster.

Precauciones y advertencias: Hipersensibilidad:

Como sucede con cualquier otro producto de proteína para aplicación intravenosa, es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad del tipo alérgicas. Se debe informar a los pacientes sobre los primeros signos de hipersensibilidad (como urticaria, erupción generalizada, opresión en el pecho, sibilancia e hipotensión) y anafilaxia.

Si se producen reacciones alérgicas y anafilácticas, debe suspenderse la administración de Xyntha® de inmediato y proveer tratamiento médico apropiado, que puede incluir la terapia para shock. Si se presenta alguno de estos signos, se debe recomendar a los pacientes que suspendan el consumo del producto y contacten a su médico y/o busquen atención de urgencia de inmediato, según el tipo/severidad de la reacción.

Anticuerpos neutralizadores de la actividad (inhibidores)

Pueden desarrollarse anticuerpos neutralizadores de la actividad (inhibidores) en pacientes que reciben productos que contienen el factor de coagulación VIII. Como sucede con todos los productos del factor de coagulación VIII, se debe monitorear a los pacientes para detectar la aparición de inhibidores que deberían titularse en UB mediante análisis biológico adecuado. Si no se alcanzan los niveles plasmáticos de actividad del factor VIII esperados, o si no se controla el sangrado con una dosis apropiada, se debe realizar un ensayo para determinar la presencia de un inhibidor del factor VIII. Ver también la sección 4.8.

Estos inhibidores por lo general son inmunoglobulinas de IgG dirigidas contra la actividad precoaguladora del factor VIII, que se cuantifican en UB mediante un ensayo de Bethesda. El riesgo de desarrollar inhibidores se correlaciona con la exposición al factor VIII antihemofílico, y el riesgo es mayor durante los primeros 20 días de exposición. En raras ocasiones, los anticuerpos pueden aparecer después de los primeros 100 días de exposición. Los inhibidores son frecuentes en pacientes no tratados previamente y se los ha observado en pacientes tratados previamente con productos del factor VIII.

Se han recibido informes de falta de eficacia, ante todo en pacientes que reciben profilaxis, en los ensayos clínicos y en el marco poscomercialización de ReFacto. La falta de eficacia informada con ReFacto ha sido descrita como sangrado en las articulaciones objetivo, sangrado en las nuevas articulaciones o una sensación subjetiva de una nueva aparición de sangrado. Al prescribir Xyntha®, es importante titular y monitorear el nivel del factor de cada paciente para garantizar una respuesta terapéutica adecuada. Ver también la Sección 4.2 Posología y Vía de Administración y la Sección 4.8 Reacciones Adversas. Se recomienda que, cuando sea posible, se documente el nombre y el número de lote del producto cada vez que se administre Xyntha® a un paciente.

Reacciones adversas: Las reacciones adversas a Xyntha® se enumeran en la tabla a continuación.

Tabla de Reacciones Adversas de Moroctocog Alfa (AF-CC)

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Inhibición del factor VIII (PTP); inhibición del factor VIII (PUP)
Trastornos del sistema inmunitario	Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica; somnolencia; mareos; disgeusia; dolor de cabeza
Trastornos cardíacos	Angina pectoris; taquicardia; palpitaciones
Trastornos vasculares	Hemorragia; hematoma; hipotensión; tromboflebitis; rubefacción
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea; tos
Trastornos gastrointestinales	Diarrea; vómitos; dolor abdominal; náuseas
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Urticaria; erupción; prurito; hiperhidrosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia; mialgia
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Pirexia; escalofríos; reacción relacionada con el lugar del catéter; astenia; reacción en el lugar de la inyección; dolor en el lugar de la inyección; inflamación en el lugar de la inyección
Pruebas complementarias	Positivo para prueba de anticuerpos; positivo para anticuerpo

Tabla de Reacciones Adversas de Moroctocog Alfa (AF-CC)

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento
	antifactor VIII; positivo para anticuerpo humano antirratón ^a ; anomalías en la prueba de función hepática; aumento de la fosfoquinasa creatina en la sangre
^a Solo ReFacto	

Se han observado hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el lugar de la infusión, escalofríos, rubefacción, urticaria generalizada, dolor de cabeza, urticaria, hipotensión, letargo, náuseas, agitación, opresión en el pecho, hormigueo, vómitos, sibilancia) con poca frecuencia con ReFacto, y en algunos casos pueden progresar hacia la anafilaxia severa (incluido shock).

Se han observado casos de inhibidor recurrente (bajo título) después del cambio de un producto de FVIII a otro en pacientes tratados previamente con más de 100 días de exposición, quienes tienen antecedentes de desarrollo de inhibidores. Por lo tanto, se recomienda monitorear a los pacientes con atención para detectar la aparición de inhibidores después de cualquier cambio de productos.

En un estudio de seguridad y eficacia clínica con ReFacto AF, en pacientes tratados previamente (PTP, estudio 310), la incidencia de los inhibidores del factor VIII fue el criterio de valoración de seguridad primario. Se observaron dos inhibidores clínicamente silenciosos, de bajo título y transitorios en 94 pacientes con una mediana de exposición de 76 días de exposición (DE, rango 1 a 92), que corresponde con el 2,2% de los 89 pacientes con al menos 50 DE. En un estudio de respaldo con ReFacto AF (estudio 306), se observaron 1 inhibidor de novo y 2 inhibidores recurrentes (todos de bajo título, determinación del laboratorio central) en 110 pacientes: mediana de exposición de 58 DE (rango 5 a 140) y 98 pacientes con al menos 50 DE a ReFacto AF. Noventa y ocho (98) de los 110 pacientes originales continuaron el tratamiento en un segundo estudio de respaldo (307) y presentaron una exposición posterior extendida a ReFacto AF, con una mediana de 169 DE adicionales (rango 9 a 425). Se observó un (1) inhibidor adicional de bajo título de novo. La frecuencia de los inhibidores observados en estos estudios se encuentra dentro del rango previsto.

En un análisis estadístico bayesiano, se emplearon los resultados del estudio 310 para actualizar los resultados de PTP a partir de estudios de respaldo previos. Dos de 89 sujetos (que completaron ≥ 50 días de exposición) desarrollaron un inhibidor durante el curso del estudio 310. La observación de 2 inhibidores en 89 sujetos que completaron ≥ 50 días de exposición fue coherente con una probabilidad del 95% de que la tasa de formación de inhibidores con ReFacto AF es menor al 4,17% mediante un análisis bayesiano.

En un estudio clínico de PTP con hemofilia A (factor VIII $\leq 2\%$) sometidos a cirugía mayor (estudio 311), se observó 1 inhibidor en 30 pacientes que recibían tratamiento con

ReFacto AF.50 En un estudio clínico con ReFacto en PTP (estudio 300), se observó 1 inhibidor en 113 pacientes. Además, se han recibido informes espontáneos poscomercialización de inhibidores de alto título que involucran PTP.

En ensayos clínicos, se han observado aumentos de laboratorio en títulos de anticuerpos antifactor VIII, en ausencia de desarrollo de inhibidores. En un estudio de PTP que recibían ReFacto AF para tratamiento de rutina y prevención de episodios de sangrado (estudio 310) y para profilaxis quirúrgica (estudio 311), 1 de 94 (1%) pacientes, y 1 de 30 (3%) pacientes, respectivamente, desarrollaron anticuerpos antifactor VIII; estos pacientes no desarrollaron un inhibidor. No está clara la importancia clínica de estos anticuerpos en ausencia de un inhibidor.

En un ensayo clínico anterior con ReFacto (estudio 301), 32 de 101 (32%) PUP tratados con ReFacto desarrollaron inhibidores: 16 de 101 (16%) con un título >5 UB/mL y 16 de 101 (16%) con un título ≤ 5 UB/mL. La mediana de la cantidad de días de exposición hasta el desarrollo de inhibidores en estos pacientes fue de 12 (rango 3 a 49). De los 16 pacientes con títulos altos, 15 recibían tratamiento para la tolerancia inmunitaria (IT). De los 16 pacientes con títulos bajos, se inició el tratamiento para IT en 10. La IT tuvo una eficacia del 73% en pacientes con títulos altos y del 90% en pacientes con títulos bajos. En los 101 PUP tratados, sin importar el desarrollo de inhibidores, la mediana de la cantidad de días de exposición es de 197 (rango 1 a 1299).

Pueden presentarse trazas de proteína de hámster en ReFacto AF. Se ha observado el desarrollo de anticuerpos contra la proteína de hámster en estudios clínicos, pero no se evidenciaron secuelas clínicas asociadas. En ensayos clínicos de PTP que recibían ReFacto AF para el tratamiento de rutina y la prevención de episodios de sangrado, 0 de 94 (0%) pacientes en el estudio 310 y 3 de 110 (3%) pacientes en los estudios 306/307 desarrollaron un incremento de laboratorio en título de anticuerpo antiCHO (ovario de hámster chino, la línea celular fuente del factor VIII para ReFacto AF), sin ningún efecto clínico aparente. En un estudio de ReFacto AF para profilaxis quirúrgica (estudio 311), 1 de 30 (3%) pacientes desarrolló un aumento de laboratorio para el anticuerpo contra CHO. Veinte (20) de 113 (18%) PTP que recibían ReFacto AF, fabricado mediante el proceso previo (estudio 300), presentaron un aumento en el título de anticuerpos antiCHO sin ningún efecto clínico aparente.

Interacciones: No se conocen interacciones de productos del factor de coagulación VIII recombinante con otros medicamentos.

Vía de administración: Intravenosa (IV).

Dosificación y Grupo Etario: El tratamiento con Xyntha® debe iniciarse bajo supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia A.

La posología y duración del tratamiento dependerá de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, el lugar y nivel de hemorragia y la condición clínica del paciente. La respuesta al factor VIII puede variar en cada paciente, lográndose niveles diferentes de recuperación y demostrando diferentes vidas medias. Las dosis administradas se deben titular de acuerdo con la respuesta clínica del paciente. En presencia de un inhibidor, es posible que se necesiten dosis mayores o tratamientos específicos apropiados. No se ha evaluado en estudios clínicos el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal o deterioro hepático.

Xyntha® puede utilizarse en adultos y niños.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en UI, que corresponden con la norma vigente de la OMS para productos del factor VIII. La actividad plasmática del factor VIII se expresa como un porcentaje (con relación al plasma humano normal) o en Unidades Internacionales (con relación al Estándar Internacional para el factor VIII en el plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de la actividad del factor VIII corresponde aproximadamente a la cantidad de factor VIII en un ml de plasma humano normal. El cálculo de la dosis requerida de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que, en promedio, una (1) UI de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática del factor VIII en 2 UI/dL. La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor VIII (% del valor normal o UI/dL) x 0,5 (UI/kg por UI/dL)

La potencia especificada en la etiqueta de XYNTHA® se basa en el ensayo de sustrato cromogénico de la Farmacopea Europea que se utiliza para calibrar el estándar de potencia en el proceso de fabricación de Wyeth utilizando un ensayo de coagulación de una fase. Este método de asignación de potencia está diseñado para armonizar XYNTHA® con el control clínico que utiliza un ensayo de coagulación de una fase. Con los productos del factor VIII recombinante, los controles clínicos que utilizan el ensayo cromogénico normalmente obtienen resultados que son mayores a los resultados obtenidos con el ensayo de coagulación de una fase.

Los datos clínicos respaldan la utilización del ensayo de coagulación de una fase para controlar la terapia con Xyntha®.

Con base en su régimen de tratamiento actual, deberá recomendarse a las personas con hemofilia A que, cuando realicen un viaje, lleven el suministro adecuado del producto del factor VIII para los tratamientos necesarios. Deberá recomendarse a los pacientes consultar con su médico antes de viajar.

Debe considerarse el control preciso de la terapia sustitutiva utilizando un ensayo de la actividad plasmática del factor VIII, particularmente durante intervención quirúrgica.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto Inserto LL_PLD_Col_CDSv13.0_06nov2015_v1
- Información para prescribir LLD_Col_CDSv13.0_06nov2015_v1

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

Composición:

Cada vial contiene 1000UI de Moroctocog alfa (factor VIII de coagulación recombinante)

Cada vial contiene 2000UI de Moroctocog alfa (factor VIII de coagulación recombinante)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado y solvente para solución para inyección IV

Indicaciones: Xyntha® está indicado para el control y prevención de episodios hemorrágicos y para la profilaxis de rutina y quirúrgica en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII o hemofilia clásica).

Xyntha® no contiene el factor Von Willebrand y por lo tanto no está indicado para la enfermedad de Von Willebrand

Contraindicaciones: Xyntha® puede estar contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes de la preparación.

Xyntha® no se ha estudiado en pacientes con antecedentes conocidos de hipersensibilidad a las proteínas de hámster. Xyntha® puede estar contraindicado en pacientes con antecedentes conocidos de hipersensibilidad a alguno de los

componentes de la preparación y en pacientes con antecedentes conocidos de hipersensibilidad a proteínas de hámster.

Precauciones y advertencias: Hipersensibilidad:

Como sucede con cualquier otro producto de proteína para aplicación intravenosa, es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad del tipo alérgicas. Se debe informar a los pacientes sobre los primeros signos de hipersensibilidad (como urticaria, erupción generalizada, opresión en el pecho, sibilancia e hipotensión) y anafilaxia.

Si se producen reacciones alérgicas y anafilácticas, debe suspenderse la administración de Xyntha® de inmediato y proveer tratamiento médico apropiado, que puede incluir la terapia para shock. Si se presenta alguno de estos signos, se debe recomendar a los pacientes que suspendan el consumo del producto y contacten a su médico y/o busquen atención de urgencia de inmediato, según el tipo/severidad de la reacción.

Anticuerpos neutralizadores de la actividad (inhibidores)

Pueden desarrollarse anticuerpos neutralizadores de la actividad (inhibidores) en pacientes que reciben productos que contienen el factor de coagulación VIII. Como sucede con todos los productos del factor de coagulación VIII, se debe monitorear a los pacientes para detectar la aparición de inhibidores que deberían titularse en UB mediante análisis biológico adecuado. Si no se alcanzan los niveles plasmáticos de actividad del factor VIII esperados, o si no se controla el sangrado con una dosis apropiada, se debe realizar un ensayo para determinar la presencia de un inhibidor del factor VIII.

Estos inhibidores por lo general son inmunoglobulinas de IgG dirigidas contra la actividad precoaguladora del factor VIII, que se cuantifican en UB mediante un ensayo de Bethesda. El riesgo de desarrollar inhibidores se correlaciona con la exposición al factor VIII antihemofílico, y el riesgo es mayor durante los primeros 20 días de exposición. En raras ocasiones, los anticuerpos pueden aparecer después de los primeros 100 días de exposición. Los inhibidores son frecuentes en pacientes no tratados previamente y se los ha observado en pacientes tratados previamente con productos del factor VIII.

Se han recibido informes de falta de eficacia, ante todo en pacientes que reciben profilaxis, en los ensayos clínicos y en el marco poscomercialización de ReFacto. La falta de eficacia informada con ReFacto ha sido descrita como sangrado en las articulaciones objetivo, sangrado en las nuevas articulaciones o una sensación subjetiva de una nueva aparición de sangrado. Al prescribir Xyntha®, es importante titular y monitorear el nivel del factor de cada paciente para garantizar una

respuesta terapéutica adecuada. Ver también la Sección 4.2 Posología y Vía de Administración y la Sección 4.8 Reacciones Adversas. Se recomienda que, cuando sea posible, se documente el nombre y el número de lote del producto cada vez que se administre Xyntha® a un paciente.

Reacciones adversas: Las reacciones adversas a Xyntha® se enumeran en la tabla a continuación.

Tabla de Reacciones Adversas de Moroctocog Alfa (AF-CC)

<i>Clasificación por Órganos y Sistemas</i>	<i>Reacciones Adversas al Medicamento</i>
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Inhibición del factor VIII (PTP); inhibición del factor VIII (PUP)
Trastornos del sistema inmunitario	Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica; somnolencia; mareos; disgeusia; dolor de cabeza
Trastornos cardíacos	Angina pectoris; taquicardia; palpitaciones
Trastornos vasculares	Hemorragia; hematoma; hipotensión; tromboflebitis; rubefacción
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea; tos
Trastornos gastrointestinales	Diarrea; vómitos; dolor abdominal; náuseas
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Urticaria; erupción; prurito; hiperhidrosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia; mialgia
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Pirexia; escalofríos; reacción relacionada con el lugar del catéter; astenia; reacción en el lugar de la inyección; dolor en el lugar de la inyección; inflamación en el lugar de la inyección
Pruebas complementarias	Positivo para prueba de anticuerpos; positivo para anticuerpo

Tabla de Reacciones Adversas de Moroctocog Alfa (AF-CC)

<i>Clasificación por Órganos y Sistemas</i>	<i>Reacciones Adversas al Medicamento</i>
	antifactor VIII; positivo para anticuerpo humano antirratón ^a ; anomalías en la prueba de función hepática; aumento de la fosfoquinasa creatina en la sangre

^a Solo ReFacto

Se han observado hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el lugar de la infusión, escalofríos, rubefacción, urticaria generalizada, dolor de cabeza, urticaria, hipotensión, letargo, náuseas, agitación, opresión en el pecho, hormigueo, vómitos, sibilancia) con poca frecuencia con ReFacto, y en algunos casos pueden progresar hacia la anafilaxia severa (incluido shock).

Se han observado casos de inhibidor recurrente (bajo título) después del cambio de un producto de FVIII a otro en pacientes tratados previamente con más de 100 días de exposición, quienes tienen antecedentes de desarrollo de inhibidores. Por

En un ensayo clínico anterior con ReFacto (estudio 301), 32 de 101 (32%) PUP tratados con ReFacto desarrollaron inhibidores: 16 de 101 (16%) con un título >5

UB/mL y 16 de 101 (16%) con un título ≤ 5 UB/mL. La mediana de la cantidad de días de exposición hasta el desarrollo de inhibidores en estos pacientes fue de 12 (rango 3 a 49). De los 16 pacientes con títulos altos, 15 recibían tratamiento para la tolerancia inmunitaria (IT). De los 16 pacientes con títulos bajos, se inició el tratamiento para IT en 10. La IT tuvo una eficacia del 73% en pacientes con títulos altos y del 90% en pacientes con títulos bajos. En los 101 PUP tratados, sin importar el desarrollo de inhibidores, la mediana de la cantidad de días de exposición es de 197 (rango 1 a 1299).

Pueden presentarse trazas de proteína de hámster en ReFacto AF. Se ha observado el desarrollo de anticuerpos contra la proteína de hámster en estudios clínicos, pero no se evidenciaron secuelas clínicas asociadas. En ensayos clínicos de PTP que recibían ReFacto AF para el tratamiento de rutina y la prevención de episodios de sangrado, 0 de 94 (0%) pacientes en el estudio 310 y 3 de 110 (3%) pacientes en los estudios 306/307 desarrollaron un incremento de laboratorio en título de anticuerpo antiCHO (ovario de hámster chino, la línea celular fuente del factor VIII para ReFacto AF), sin ningún efecto clínico aparente. En un estudio de ReFacto AF para profilaxis quirúrgica (estudio 311), 1 de 30 (3%) pacientes desarrolló un aumento de laboratorio para el anticuerpo contra CHO. Veinte (20) de 113 (18%) PTP que recibían ReFacto AF, fabricado mediante el proceso previo (estudio 300), presentaron un aumento en el título de anticuerpos antiCHO sin ningún efecto clínico aparente.

Interacciones: No se conocen interacciones de productos del factor de coagulación VIII recombinante con otros medicamentos.

Vía de administración: Intravenosa (IV).

Dosificación y Grupo Etario: El tratamiento con Xyntha® debe iniciarse bajo supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia A.

La posología y duración del tratamiento dependerá de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, el lugar y nivel de hemorragia y la condición clínica del paciente. La respuesta al factor VIII puede variar en cada paciente, lográndose niveles diferentes de recuperación y demostrando diferentes vidas medias. Las dosis administradas se deben titular de acuerdo con la respuesta clínica del paciente. En presencia de un inhibidor, es posible que se necesiten dosis mayores o tratamientos específicos apropiados. No se ha evaluado en estudios clínicos el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal o deterioro hepático.

Xyntha® puede utilizarse en adultos y niños.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en UI, que corresponden con la norma vigente de la OMS para productos del factor VIII. La actividad plasmática del factor VIII se expresa como un porcentaje (con relación al plasma humano normal) o en Unidades Internacionales (con relación al Estándar Internacional para el factor VIII en el plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de la actividad del factor VIII corresponde aproximadamente a la cantidad de factor VIII en un ml de plasma humano normal. El cálculo de la dosis requerida de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que, en promedio, una (1) UI de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática del factor VIII en 2 UI/dL. La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor VIII (% del valor normal o UI/dL) x 0,5 (UI/kg por UI/dL)

La potencia especificada en la etiqueta de XYNTHA® se basa en el ensayo de sustrato cromogénico de la Farmacopea Europea que se utiliza para calibrar el estándar de potencia en el proceso de fabricación de Wyeth utilizando un ensayo de coagulación de una fase. Este método de asignación de potencia está diseñado para armonizar XYNTHA® con el control clínico que utiliza un ensayo de coagulación de una fase. Con los productos del factor VIII recombinante, los controles clínicos que utilizan el ensayo cromogénico normalmente obtienen resultados que son mayores a los resultados obtenidos con el ensayo de coagulación de una fase.

Los datos clínicos respaldan la utilización del ensayo de coagulación de una fase para controlar la terapia con Xyntha®.

Con base en su régimen de tratamiento actual, deberá recomendarse a las personas con hemofilia A que, cuando realicen un viaje, lleven el suministro adecuado del producto del factor VIII para los tratamientos necesarios. Deberá recomendarse a los pacientes consultar con su médico antes de viajar.

Debe considerarse el control preciso de la terapia sustitutiva utilizando un ensayo de la actividad plasmática del factor VIII, particularmente durante intervención quirúrgica.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 17.5.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto LL_PLD_Col_CDSv13.0_06nov2015_v1 y la información para prescribir LLD_Col_CDSv13.0_06nov2015_v1.

3.1.3.12. ENOXALOW

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

Composición:

Cada Jeringa prellenada contiene:

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

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

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

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica;
- Endocarditis bacteriana aguda o pacientes portadores de endocarditis y prótesis valvular;
- Alteraciones graves de la hemostasis;
- Lesiones orgánicas que lleven al sangrado;

- Trombocitopenia en pacientes con prueba de agregación positiva in vitro en la presencia de enoxaparina;
- Úlcera gastroduodenal activa;
- Accidente cerebrovascular reciente, con excepción de la existencia de embolización sistémica;
- Asociación con agentes antiplaquetarios (ticlopidina, salicilatos, dipiridamol) y antiinflamatorios no hormonales.

Precauciones y Advertencias:

Advertencias:

La enoxaparina sódica no se debe administrar por vía intramuscular.

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

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

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

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

Precauciones:

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

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

Puede ocurrir trombocitopenia, en general entre el 5° y 21° día después del inicio del tratamiento. Se debe por lo tanto, realizar el recuento plaquetario antes del inicio y regularmente durante el tratamiento con enoxaparina sódica. Si el valor del recuento plaquetario cae entre 30 y 50%, el tratamiento debe ser suspendido. Así como con otros anticoagulantes, se han relatado casos de hematoma intra-espinal con el uso de enoxaparina sódica junto con anestesia espinal/peridural, que puede resultar en parálisis prolongada o permanente. Esos eventos son raros con el uso de dosis de hasta 40mg/día de enoxaparina sódica. En dosis superiores el riesgo está aumentado, bien como en

casos de uso concurrente con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, uso de catéter epidural postoperatorio, traumatismos o punciones espinales repetidas.

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

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

Reacciones adversas:

- Hemorragia: a ejemplo de lo que puede ocurrir con otros anticoagulantes puede surgir sangrado en la presencia de factores de riesgo asociados como por ejemplo, lesiones orgánicas que pueden llevar al sangrado, procedimientos quirúrgicos, la utilización concomitante de determinados medicamentos. Se debe investigar el origen del sangrado y adoptar el tratamiento adecuado. Sangrados intensos vienen siendo descritos, incluso retroperitoneal e intracraneal, algunos de los cuales fatales. También se han relatado hematomas intra-espinales con el uso de la enoxaparina sódica y anestesia espinal/epidural o punción espinal. Estas reacciones pueden provocar varios grados de lesión neurológica, incluyendo parálisis por tiempo prolongado o permanente.

- Trombocitopenia: han sido descritos casos de trombocitopenia leve, transitoria y asintomática durante los primeros días de tratamiento, así como casos de trombocitopenia inmunoalérgica con trombosis. En algunos casos, ocurrió complicación de la trombosis con infarto o isquemia de extremidad.

- Reacciones locales: dolor, hematoma, irritación local después de la administración subcutánea. En raras ocasiones se han relatado casos de aparición de nódulos inflamatorios endurecidos. En general, estos desaparecieron después de algunos días y no obligaron a la suspensión del tratamiento.

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

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

Interacciones:

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

- Salicilatos sistémicos, ácido acetilsalicílico y otros AINEs, incluyendo el ceterolaco;
- Dextrano 40, ticlopidina y clopidogrel;
- Glicocorticoides sistémicos;
- Agentes trombolíticos y anticoagulantes;
- Otros agentes antiplaquetarios, incluyendo los antagonistas de glicoproteína IIb/IIIa.

En caso de indicación del uso de cualquier una de estas asociaciones, se debe utilizar Enoxalow® (enoxaparina sódica) bajo monitoreo clínico y de laboratorio apropiado.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosificación:

Adultos

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

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

Administración por vía subcutánea

Pacientes quirúrgicos:

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

Enoxalow® (enoxaparina sódica) 40 mg (0,4 ml - correspondiente a 4.000 U.I. anti-Xa). La primera inyección debe aplicarse 12 horas antes de la intervención.

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

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

Pacientes clínicos:

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

2. Prevención de la coagulación del circuito extracorpóreo durante la hemodiálisis

Administración por vía intravenosa:

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

3. Tratamiento de la trombosis venosa profunda

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

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

Poblaciones Especiales:

Ancianos:

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

Niños:

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

Insuficiencia renal:

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

Para uso terapéutico, se recomiendan los siguientes ajustes posológicos:

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

Para uso profiláctico, se recomiendan los siguientes ajustes posológicos:

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

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

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

Insuficiencia hepática:

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

Vía de Administración: IV/SC

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación del registro sanitario
- Inserto versión 7000183-03

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

3.1.3.13. ENOXPAR® INYECTABLE

Expediente : 20099025
Radicado : 2015123605
Fecha : 01/03/2016
Interesado : Laboratorios Chalver de Colombia S.A.
Fabricante : Laboratorios Chalver de Colombia S.A.

Composición:

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

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

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

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

Forma farmacéutica: Solucion inyectable

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

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica o a cualquiera de los constituyentes de la fórmula, heparina o sus derivados, incluyendo otras heparinas de

bajo peso molecular, hemorragia severa activa y condiciones con elevado riesgo de hemorragia no controlable, incluso ECV hemorrágico reciente.

Precauciones y Advertencias:

No administré el fármaco por vía intramuscular.

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

- **General:** Las Heparinas de Bajo Peso Molecular no deben ser intercambiadas unidad por unidad, ya que ellas difieren en su proceso de fabricación, peso molecular, actividad anti-Xa específica, unidades y dosificación. Esto provoca diferencias en farmacocinética y actividades biológicas asociadas (ej. Actividad antitrombina e interacciones plaquetarias). Por tanto, es preciso prestar atención especial y seguir las instrucciones de uso específico de cada heparina de bajo peso molecular.
- **Hemorragias:** Al igual que con otros anticoagulantes, el sangrado puede ocurrir en cualquier sitio. Si el sangrado ocurre, el origen de la hemorragia deberá ser investigado e instituido el tratamiento apropiado. Debe usarse con precaución en condiciones que aumenten el potencial de sangrado, como hemostasis alterada antecedentes de úlcera péptica, evento cerebrovascular isquémico reciente, hipertensión arterial severa no controlada, retinopatía diabética neurocirugía o cirugía oftalmológica reciente, uso concomitante con medicamentos que alteren la hemostasis, antecedente de trombocitopenia inducida por heparina con o sin trombosis, en procedimientos de revascularización coronaria por vía percutánea.
- **Hemorragias en ancianos:** Los ancianos pueden estar expuestos a mayor riesgo de complicaciones por sangrado, con rangos de dosis terapéuticas. Realizar un cuidadoso control clínico.
- **Pacientes y mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas:** Se han reportado casos aislados de trombosis valvular en pacientes embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas mientras recibían enoxaparina para tromboprofilaxis. Las mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas pueden estar en mayor riesgo de tromboembolismo. El uso de enoxaparina sódica en pacientes y mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas, dependerá del balance riesgo/beneficio.
- **Insuficiencia renal:** En pacientes con insuficiencia renal hay un incremento en el riesgo de sangrado. En caso de deterioro renal severo, (depuración de creatinina < 30 mL/min) es recomendable ajustar la dosis en los rangos de dosificación terapéutica y profiláctica. Aunque no se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina 50-80 mL/min) y moderada (depuración de creatinina 30-50 mL/min) se aconseja un cuidadoso monitoreo clínico.

- **Peso corporal:** En mujeres de bajo peso (<45Kg) y hombres de bajo peso (<57 Kg) se recomienda un estricto monitoreo clínico.
- **Trombocitopenia inducida por heparina:** Monitoreo de plaquetas: La enoxaparina sódica debe ser usada con extrema precaución en pacientes con historia de trombocitopenia inducida por heparinas. Se recomienda efectuar el conteo de plaquetas antes de empezar la terapia con enoxaparina sódica, y luego regularmente mientras dure el tratamiento. En la práctica, si se confirma una disminución significativa en el conteo de plaquetas (de 30 a 50% del valor inicial), debe suspenderse inmediatamente el tratamiento con enoxaparina sódica, y cambiar la terapia al paciente.
- **Pruebas de laboratorio:** A dosis mayores puede presentarse un incremento en el PTTa (tiempo parcial de tromboplastina activada) y del TCA (tiempo de coagulación activado). Los incrementos en el PTTa y el ACT no están correlacionados en forma lineal con un incremento en la actividad antitrombótica de la enoxaparina sódica y por lo tanto no son métodos adecuados ni confiables para monitorear la actividad de la enoxaparina sódica.
- **Anestesia espinal y/o epidural:** Al igual que con otros anticoagulantes, se han reportado casos de hematoma espinal con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia espinal/epidural. Estos eventos son raros con dosis de enoxaparina sódica de 40 mg una vez al día, o menores. El riesgo es mayor con dosis mayores de enoxaparina sódica, con el uso de catéteres permanentes postoperatorios o con el uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasis, tales como los AINEs. El riesgo parece incrementarse también por la punción espinal repetida o traumática. Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia/ analgesia epidural o espinal debe ser considerado el perfil farmacocinético de la enoxaparina sódica. La colocación y remoción del catéter debe ser realizada preferentemente cuando el efecto anticoagulante de la enoxaparina es bajo, debe ser demorada por 10 a 12 horas después de la administración de dosis profilácticas de enoxaparina sódica para trombosis venosa profunda, mientras que los pacientes que reciben altas dosis de enoxaparina sódica (1 mg/kg dos veces al día ó 1.5 mg/kg una vez al día) requerirán mayor tiempo antes de la siguiente administración (24 horas). La dosis subsiguiente de enoxaparina sódica debe ser administrada no antes de 2 horas después de la remoción del catéter. Si el médico decide administrar anticoagulantes en el contexto de una anestesia peridural/ espinal, se requiere extrema vigilancia y monitoreo frecuente del estado neurológico del paciente, para detectar cualquier signo o síntoma de deterioro neurológico, como dolor lumbar en línea media, déficit sensorial y motor (debilidad o disminución de la percepción cutánea de los miembros inferiores) y la disfunción intestinal o vesical.

- Procedimiento de resvascularización coronaria percutánea: Con el fin de minimizar el riesgo de sangrado luego de instrumentación vascular durante el tratamiento de la angina inestable, el catéter para el acceso vascular debe permanecer en el sitio por 6 a 8 horas luego de una dosis subcutánea de enoxaparina sódica. La siguiente dosis programada debe ser administrada no antes de 6 a 8 horas luego de la remoción del catéter. El sitio del procedimiento debe ser observado en búsqueda de signos de sangrado o de formación de hematoma.
- Embarazo y lactancia: Como no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, éste medicamento no debe ser administrado durante el embarazo ni lactancia a menos que el médico lo indique. Como precaución, debe recomendárseles a las madres, evitar la lactancia mientras estén recibiendo enoxaparina sódica.
- Otros: El riesgo beneficio debe ser considerado cuando existan los siguientes problemas: parto reciente, pericarditis ó derrame pericárdico, deterioro de la función hepática.

Reacciones adversas:

- Hemorragia: Al igual que con otros agentes anticoagulantes, durante la terapia con enoxaparina sódica puede ocurrir sangrado en presencia de factores de riesgo asociados tales como: lesiones susceptibles de sangrar, procedimientos invasivos o uso de medicaciones que afecten la hemostasis. Se ha reportado casos de hemorragia mayor, incluyendo sangrado retroperitoneal e intracraneal. Algunos de estos casos han sido letales. Se han presentado reportes de hematomas neuroaxiales con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia espinal/epidural o punción lumbar. Estos eventos han provocado diversos grados de lesión neurológica, incluyendo parálisis a largo plazo o permanente.
- Trombocitopenia: Se ha reportado trombocitopenia leve, transitoria y asintomática durante los primeros días de terapia. En algunos casos, la trombosis se complicó con infarto del órgano o isquemia de los miembros inferiores.
- Reacciones locales: Dolor, hematoma e irritación local leve después de la inyección subcutánea de enoxaparina sódica. Raras veces se han observado en el sitio de la inyección nódulos inflamatorios duros, que no son encapsulamientos quísticos de enoxaparina sódica. Ellos se resuelven después de pocos días y no deben causar la suspensión del tratamiento.
- Otras: Aunque raras, se pueden presentar reacciones alérgicas cutáneas (erupciones bullosas) o sistémicas. Incluyendo reacciones anafilactoideas. En algunos casos, puede ser necesaria la suspensión del tratamiento. Se han reportado incrementos asintomáticos y reversibles en el conteo de plaquetas y en los niveles de enzimas hepáticas.

- Reacciones que requieren atención médica: Incidencia menos frecuente: Complicaciones hemorrágicas (incluyendo sangre en orina, deposiciones sanguinolentas o melena), hemorragia gingival, hemoptisis, equimosis, hematoma, anemia hipocrómica, hemorragia nasal, sangrado persistente o drenaje de membranas mucosas en heridas quirúrgicas, sensación de falta de aire, confusión, fiebre, edema periférico, trombocitopenia (que puede causar gangrena) infarto de órganos, embolismo pulmonar y accidentes cerebrovasculares. Incidencia rara: Angioedema, toxicidad cardiovascular, hematoma espinal o epidural, rash o urticaria.

- Reacciones que requieren atención médica sólo si continúan o son muy molestas: Incidencia menos frecuente o rara: Incremento del sangrado menstrual, irritación, dolor o enrojecimiento en el sitio de la inyección, náuseas, vómitos.

Interacciones: No mezclar con otros productos

Dosificación y Grupo Etario:

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

- En cirugía ortopédica.

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

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

- Profilaxis del tromboembolismo venoso en pacientes médicos:

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

- Tratamiento de trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar: La enoxaparina sódica puede ser administrada por vía subcutánea ya sea como una inyección única de 1.5 mg/kg o como inyecciones dos veces al día de 1 mg/kg. En los pacientes con desórdenes tromboembólicos complicados, se recomienda una dosis de 1 mg/kg administrada dos veces al día. El tratamiento con la enoxaparina sódica es usualmente prescrito para un período promedio de 10 días. La terapia anticoagulante oral debe iniciarse cuando sea apropiado y el tratamiento con la enoxaparina sódica debe continuarse hasta que sea alcanzado un efecto anticoagulante terapéutico (Razón Internacional de Normalización (INR) de 2 a 3).
- Tratamiento de angina inestable y del infarto al miocardio sin onda Q: 1 mg/kg cada 12 horas. El tratamiento con enoxaparina sódica en estos pacientes debe ser prescrito por un mínimo de 2 días y continuando hasta la estabilidad clínica del paciente. La duración usual del tratamiento es de 2 a 8 días.
- Prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis:
La dosis recomendada es de 1 mg/kg de enoxaparina sódica. Para los pacientes con alto riesgo de hemorragia, la dosis debe reducirse a 0.5 mg/kg para doble acceso vascular o a 0,75 mg/kg para acceso vascular único. Durante la hemodiálisis, la enoxaparina sódica debe introducirse en la línea arterial del circuito al principio de la sesión de diálisis. El efecto de esta dosis es usualmente suficiente para una Sesión de 4 horas, sin embargo, si se encuentran anillos de fibrina, por ejemplo después de una sesión más larga de lo normal, debe administrarse una dosis adicional de 0.5 a 1 mg/kg.
- Insuficiencia renal: Se recomienda ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina $\leq$ 30 mL/min), en caso de dosis terapéutica se disminuye de 1 mg/kg cada 12 horas a 1 mg/kg una vez al día o 1.5 mg/kg una vez al día a 1 mg/kg una vez al día y para la dosis profiláctica se reduce de 40 mg/día a 20 mg/día, ya que la exposición de enoxaparina sódica ésta incrementada significativamente en este grupo de pacientes.
- Niños: No se ha establecido la seguridad y eficacia de la enoxaparina sódica en niños.

Vía de Administración: Solucion inyectable

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016000750 generado por concepto

emitido mediante Acta No. 25 de 2015, numeral 3.1.3.15., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

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

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

3.1.3.14. CLENOX[®]

Expediente : 19947837 / 19950452 / 19950453 / 19953050
 Radicado : 2015029532 / 2015146620
 Fecha : 11/03/2015
 Interesado : Procaps S.A

Composición:

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

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Anticoagulante.

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

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

- Que los análisis solicitados mediante el Auto No. 2015011054, previo concepto emitido por la Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos – SEMPB, mediante acta referida en el mismo se encuentran establecidos en el

documento: Guidance for Industry Immunogenicity-Related Considerations for the Approval of Low Molecular Weight Heparin for NDAs and ANDAs, el cual corresponde al borrador de una guía propuesta publicada por la Food and Drug Administration – FDA en Abril de 2014 y que se encuentra aún en evaluación por parte de ese ente regulador, sin embargo fue asumida y aplicada por la Comisión Revisora SEMPB.

- Que a pesar de lo reciente en la guía de Estado Unidos y que en Colombia no se ha acogido formalmente por el INVIMA en cabeza del MSPS y que tampoco existen actualmente guías de Inmunogenicidad emitidas oficialmente que reglamenten el decreto 1782/15, consideran que por naturaleza del producto; esta relaciona una serie de pruebas que aclaran cualquier inquietud con respecto a las heparinas de bajo peso molecular.
- Allegan los análisis realizados a la fecha y los que se encuentran pendientes por su realización.
- De igual manera solicitan sea tenido en cuenta que actualmente lo que están tramitando es una renovación del registro Sanitario del producto Clenox® en las concentraciones de 20,40, 60 y 80mg y que estos oriductos han estado comercializados por más de 10 años desde el momento que fueron concedidos los registros sanitarios en el 2005; lo cual se puede traducir en millones de dosis aplicadas en pacientes con excelentes resultados de calidad y eficacia en Colombia y en otros países a los cuales se exportan estos mismos productos.
- Por otra parte solicitan sean valorados de igual manera los reportes de Farmacovigilancia que han sido reportados a INVIMA en los cuales se puede evidenciar el comportamiento del producto a lo largo de 10 años de comercialización.

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

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

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

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

Composición:

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

Forma Farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones:

Linfoma No-Hodgkin (LNH):

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

Leucemia Linfática Crónica (LLC):

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

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

Artritis reumatoidea (AR):

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

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

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

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

Contraindicaciones:

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

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

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

Contraindicaciones para el uso en Artritis Reumatoidea:

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

Precauciones y Advertencias:

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP):

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

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

El médico debe evaluar a los pacientes para determinar si los síntomas son indicativos de alteración neurológica, y si es así, si estos síntomas son indicativos de LMP, en este caso valorar interconsulta con neurólogo. Considerar, además de la evaluación, la

realización de imagen como resonancia magnética preferiblemente con contraste, un análisis del LCR para detectar ADN del virus JCy repetir las evaluaciones neurológicas.

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

Reacciones a la infusión:

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

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

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

El Síndrome de liberación de citoquinas grave:

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

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

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

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

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

Además de las reacciones notificadas en algunos hubo casos de infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia reversible aguda. Dado que se

puede producir hipotensión durante la infusión con Rituximab, se debe considerar interrumpir los tratamientos antihipertensivos 12 horas antes de dicha infusión.

Reacciones mucocutáneas severas:

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

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

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

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

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

Trastornos cardíacos:

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 habrían recibido este anticuerpo monoclonal en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas. En pacientes con LNH y LLC no se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después de recibir tratamiento con Rituximab, por tanto, no se recomienda la vacunación con virus vivos. Los pacientes tratados con Rituximab pueden recibir vacunas inactivadas, sin embargo, con las vacunas inactivadas los porcentajes de respuesta pueden ser menores.

Inmunizaciones:

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

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

Obstrucción intestinal y perforación:

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

Evaluar exhaustivamente al paciente que consulta por dolor abdominal.

Toxicidad renal:

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

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

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

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

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

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

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

Neoplasias malignas:

Los fármacos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas.

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

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

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

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

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

Reacciones Adversas:

Experiencia en Linfoma No-Hodgkin y Leucemia Linfática Crónica:

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

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

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

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

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

Infecciones:

Muy frecuentes: Infecciones bacterianas, virales, bronquitis.

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

Raras: Infecciones virales graves.

Trastornos hematopoyéticos:

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

Frecuentes: Anemia, pancitopenia, granulocitopenia,

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

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

Trastornos del sistema inmunológico:

Muy frecuentes: Reacciones relacionadas con infusión, angioedema.

Frecuentes: Hipersensibilidad. Raras: Anafilaxia.

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

Frecuencia no conocida: Trombocitopenia grave relacionada con infusión.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

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

Trastornos psiquiátricos:

Poco Frecuentes: Depresión, nerviosismo.

Trastornos neurológicos:

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

Poco frecuentes: Disgeusia.

Muy Raras: Neuropatía periférica con parálisis del nervio facial.

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

Trastornos de los sentidos:

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

Muy Raras: Pérdida grave de visión.

Frecuencia no conocida: Pérdida de audición.

Trastornos cardíacos:

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

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

Raras: Acontecimientos cardíacos graves.

Muy Raras: Insuficiencia cardíaca.

Trastornos vasculares:

Frecuentes: Hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión.

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

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

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

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

Muy Raras: Insuficiencia respiratoria.

Frecuencia no conocida: Infiltración pulmonar.

Trastornos gastrointestinales:

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

Trastornos renales y urinarios:

Muy raras: Insuficiencia renal.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Muy Frecuentes: Fiebre, escalofríos.

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

Poco frecuentes: Dolor en el sitio de infusión.

Exploraciones complementarias:

Muy frecuentes: Niveles de IgG bajos.

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

Reacciones Relacionadas con la Infusión:

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

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

Reacciones Cardiovasculares:

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

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

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

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

Sistema respiratorio:

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

Trastornos neurológicos:

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

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

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

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

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

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

Trastornos gastrointestinales:

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

Niveles de IgG:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Experiencia en Artritis Reumatoidea:

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

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

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

Infecciones:

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

Frecuentes: Bronquitis, sinusitis, tiña pedís.

Muy poco frecuentes: LMP, reactivación de hepatitis B.

Trastornos hematopoyéticos

Muy poco frecuentes: Reacciones tipo enfermedad del suero.

Trastornos cardíacos

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

Muy poco frecuentes: Aleteo auricular.

Trastornos del sistema inmunológico

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

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

Trastornos del metabolismo y nutrición

Frecuentes: Hipercolesterolemia.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea.

Frecuentes: Parestesia, migraña, mareos, ciática.

Trastornos de piel y tejido subcutáneo.

Frecuentes: Alopecia.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: depresión, ansiedad

Trastornos gastrointestinales

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

Trastornos musculoesqueléticos

Frecuentes: Artralgia/dolor musculoesquelético, osteoartritis, bursitis.

Múltiples Ciclos de Tratamiento

Ciclos múltiples de tratamiento muestran un perfil de reacciones adversas al medicamento similar al observado tras la primera exposición. La incidencia de todas las

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

Reacciones relacionadas con la infusión:

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

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

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

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

Infecciones:

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

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

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

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

Cardiovascular:

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

Anomalías de laboratorio:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Inmunogenicidad:

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

Anomalías de laboratorio:

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

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

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

Interacciones:

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

Poblaciones Especiales Fertilidad / Embarazo:

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

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

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

Lactancia:

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

Población pediátrica:

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

Dosificación y Grupo Etario:

Ajuste de dosis durante el tratamiento:

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

Linfoma No-Hodgkin Folicular:

La dosis sugerida es de 375mg/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 Crônica (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 $> 25 \times 10^9/l$ se recomienda administrar 100 mg de prednisona/prednisolona intravenosa poco antes de la infusión con Rituximab para disminuir el riesgo y la gravedad de las reacciones agudas de la infusión y/o el síndrome de liberación de citoquinas.

La dosis recomendada de Rituximab en combinación con quimioterapia para pacientes no tratados previamente o que estén en recidiva o refractarios a un tratamiento previo es 375mg/m² de superficie corporal de superficie corporal administrada el día 0 del primer ciclo de tratamiento seguido de 500 mg/m² de superficie corporal el día 1 de los siguientes ciclos hasta llegar a 6 ciclos en total. La quimioterapia debe ser administrada después de la infusión de Rituximab.

Artritis Reumatoidea:

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

En esta indicación cada ciclo de Rituximab se compone de dos infusiones intravenosas de 1.000 mg, separadas por dos semanas. Es decir, se sugiere una infusión IV con 1000mg de Rituximab, y dos semanas más tarde la segunda aplicación de la misma dosis. Ante la necesidad de aplicación posterior, no debiera hacerse antes de las 16 semanas, preferentemente luego de las 24 semanas del ciclo anterior.

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

La dosis sugerida es de 375mg/m² de superficie corporal, una vez por semana, durante 4 semanas. La dosis recomendada de Rituximab para el tratamiento de la Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM) es de 375 mg/m² de superficie corporal, en infusión IV, una vez por semana, durante 4 semanas. Para tratar los síntomas graves de la vasculitis se recomienda administrar metilprednisolona, en una dosis de 1.000 mg/día IV durante 1 a 3 días, seguido de prednisona oral 1mg/kg/día (sin exceder los 80 mg/día, reducidos progresivamente lo antes posible según el estado clínico) dentro de los 14 días previos al inicio de Rituximab y pueden continuarse durante y luego de del ciclo de 4 semanas de tratamiento con Rituximab.

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

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

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con Fórmula Médica

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

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

3.1.3.16. OFTINAL

Expediente : 20106504
 Radicado : 2016029193 / 2016144052
 Fecha : 12/10/2016
 Interesado : Laboratorio Lafrancol S.A.S
 Fabricante : Intas Pharmaceuticals Limited

Composición: Cada vial contiene 0.23 mL de la solución, equivalentes a 2.3 mg de ranibizumab (10 mg / mL).

Forma farmacéutica: Solución para inyección intravítrea

Indicaciones:

- Tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) de tipo neovascular (exudativa).
- Tratamiento de la disfunción visual debida a edema macular diabético (EMD).
- Tratamiento de la disfunción visual debida a edema macular secundario a oclusión de la vena central de la retina (OVCR) de tipo no isquémico.
- Tratamiento de la disfunción visual debida a neovascularización coroidea (NVC) secundaria a miopía patológica (MP).

Contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes conocidos o sospechados de alergia a Ranibizumab, o a cualquier otro componente de la formulación. También está contraindicado en pacientes con diagnóstico confirmado o presuntivo de infecciones oculares o perioculares. Tampoco se debe usar en pacientes con inflamación ocular activa.

Precauciones y advertencias:

- Antes de la administración de Oftinal se debe comprobar visualmente la ausencia de partículas y decoloración.
- Las inyecciones intravítreas se han asociado con endooftalmitis, inflamación intraocular, desprendimiento de retina regmatógeno, desgarros retinianos y catarata traumática iatrogénica. Por ello se deben emplear adecuadamente las técnicas asépticas de inyección. Siempre se debe vigilar al paciente tratado con Oftinal, durante la semana posterior al tratamiento, con el fin de instaurar un manejo adecuado y oportuno en caso de infección. Igualmente, se deberá instruir a los pacientes sobre la necesidad de comunicar inmediatamente cualquier síntoma que sugiera endooftalmitis o cualquiera de los acontecimientos mencionados anteriormente.
- Se han observado aumentos transitorios de la presión intraocular, durante los primeros sesenta (60) minutos después de aplicado el tratamiento con Ranibizumab. También se han descrito aumentos sostenidos de la presión intraocular. Por estas razones siempre se deben vigilar la presión intraocular y la perfusión de la papila del nervio óptico y en los casos en que proceda, se administre el tratamiento pertinente.
- Existe el riesgo de que se produzcan episodios tromboembólicos arteriales tras la administración intravítrea de inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). La frecuencia de accidentes cerebrovasculares ha sido numéricamente superior entre los pacientes que han sido tratados con 0.5 mg de Ranibizumab, en comparación con aquellos que han recibido dosificaciones de 0.3 mg del mismo principio activo o en los controles, pero con valores cuyas diferencias no han sido significativas. En los pacientes con factores de riesgo para desarrollar un accidente

cerebrovascular o un accidente isquémico transitorio, el médico debe valorar detenidamente si el tratamiento con Oftinal es adecuado y si los beneficios previstos justifican los riesgos.

- Oftinal no se debe administrar en forma concomitante con otros medicamentos clasificados como Anti-VEGF.
- El tratamiento bilateral con Ranibizumab, incluyendo aquel que se hace en el mismo día, hasta la fecha no ha demostrado que se asocie a un incremento en la incidencia de reacciones adversas sistémicas.
- Oftinal es un medicamento biotecnológico, es decir una proteína con actividad terapéutica. Como todas las proteínas terapéuticas, Oftinal tiene capacidad inmunogénica. Dado que en sujetos con EMD existe un potencial para una exposición sistémica incrementada, no puede excluirse un mayor riesgo para desarrollar hipersensibilidad en esta población de pacientes. También se deberá instruir a los pacientes sobre la necesidad de notificar si la inflamación intraocular incrementa en su gravedad, lo que puede ser un signo clínico atribuible a la formación de anticuerpos intraoculares.
- Hasta la fecha no existen datos acerca del uso de Ranibizumab en pacientes con infecciones sistémicas activas.
- Hasta la fecha no existen datos acerca del uso de Ranibizumab en pacientes con trastornos oculares concurrentes, tales como desprendimiento de la retina o agujeros maculares.
- Hasta la fecha no existen datos acerca del uso de Ranibizumab en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, por las características farmacológicas de Ranibizumab, este tipo de población no requiere ninguna consideración especial durante el tiempo de tratamiento.
- Pacientes con edad avanzada o insuficiencia renal, no requieren ningún tipo de ajuste de la dosis de Ranibizumab.
- Hasta la fecha no se ha establecido la eficacia y seguridad de Ranibizumab en población infantil y adolescente menor de 18 años.
- Hasta la fecha, la experiencia de tratamiento con Ranibizumab de pacientes con episodios anteriores de OVR, así como la derivada del manejo de la ORVR y la OCVR de tipo isquémico es limitada. No se recomienda el tratamiento con Oftinal en pacientes con OVR que presenten signos clínicos de pérdida isquémica e irreversible de la función visual.
- Oftinal no debe usarse en el embarazo, a menos que según el criterio médico, los beneficios potenciales superen ampliamente los riesgos inherentes al tratamiento y los potenciales para el feto. A la fecha no existe evidencia del efecto que puede tener la exposición a Ranibizumab durante el embarazo. Los estudios en modelos animales no sugieren efectos perjudiciales sobre el desarrollo del embrión o el feto. En aquellas mujeres que deseen quedar en embarazo y hayan recibido tratamiento con Oftinal, se recomienda un intervalo no menor a tres meses, entre la última dosis de Oftinal y el inicio de la búsqueda de concepción. Se recomienda que las mujeres

- en edad fértil usen un método anticonceptivo eficaz, durante el tiempo de tratamiento con Oftinal.
- Hasta la fecha no existen datos acerca de la excreción de Ranibizumab en la leche materna. No se recomienda el uso de Oftinal durante la lactancia.
 - Después del tratamiento con Ranibizumab, los pacientes pueden presentar trastornos visuales transitorios que sin embargo, pueden afectar la capacidad para conducir o utilizar maquinaria. No se recomienda el reinicio de este tipo de actividades, mientras los trastornos visuales transitorios secundarios al medicamento se hallen presentes.
 - El tratamiento con Oftinal deberá aplazarse y no reanudarse antes del siguiente tratamiento programado, si se llegase a presentar cualesquiera de las siguientes condiciones: a) Una disminución en la agudeza visual mejor corregida (AVMC) de ≥ 30 letras comparado con la última evaluación de la agudeza visual; b) una presión intraocular de ≥ 30 mmHg; c) una rotura retiniana; d) una hemorragia subretiniana que afecte al centro de la fovea o si el tamaño de la hemorragia es $\geq 50\%$ del área total de la lesión; e) cirugía intraocular realizada en los 28 días previos o prevista durante los 28 días posteriores.
 - El tratamiento con Oftinal deberá interrumpirse en pacientes con desprendimiento regmatógeno de la retina o agujeros maculares estadio 3 o 4.

Reacciones adversas:

La mayoría de las reacciones adversas que se pueden presentar tras la administración de Ranibizumab han estado relacionadas con el procedimiento de inyección intravítrea, siendo las más frecuentemente reportadas el dolor ocular, hiperemia ocular, aumento de la presión intraocular, vitritis, desprendimiento del vítreo, hemorragia retiniana, alteración visual, presencia de partículas flotantes en el vítreo, hemorragia conjuntival, la irritación ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos, aumento del lagrimeo, la blefaritis, el ojo seco y prurito ocular.

Otras reacciones adversas no oculares que eventualmente se pueden observar en forma frecuente son cefalea, nasofaringitis y artralgia.

De acuerdo a la frecuencia, el siguiente es el listado de reacciones adversas que se pueden asociar al uso de Ranibizumab:

- Muy frecuentes ($> 1/10$): Inflamación intraocular, vitritis, desprendimiento del vítreo, hemorragia retiniana, trastorno visual, dolor ocular, cuerpos flotantes en vítreo, hemorragia conjuntival, irritación ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos, aumento del lagrimeo, blefaritis, sequedad ocular, hiperemia ocular, prurito ocular, aumento de la presión intraocular, nasofaringitis, cefalea y artralgias.
- Frecuentes ($> 1/100 < 1/10$): Degeneración retiniana, trastorno retiniano, desprendimiento de retina, desgarró retiniano, desprendimiento del epitelio pigmentario

de la retina, desgarro del epitelio pigmentario de la retina, descenso de la agudeza visual, hemorragias vítreas, trastornos del vítreo, uveítis, iritis, iridociclitis, catarata, catarata subcapsular, opacificación de la capsula posterior, queratitis punteada, abrasión corneal, exudado proteínico en la cámara anterior, visión borrosa, hemorragia en el punto de inyección, hemorragia ocular, conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, secreción ocular, fotopsias, fotofobia, molestias oculares, edema palpebral, dolor palpebral, hiperemia conjuntival, accidente cerebrovascular, infección urinaria, anemia, ansiedad, tos, náuseas y reacciones de hipersensibilidad manifestadas por erupción o eritema cutáneos, prurito o urticaria.

Poco frecuentes ($> 1/1000 < 1/100$): Ceguera, endooftalmitis, hipopión, hipema, queratopatía, sinequias iridianas, depósitos corneales, edema corneal, estrías corneales, dolor o irritación en el punto de inyección, sensación anormal en el ojo e irritación palpebral

Interacciones:

A la fecha, no existen datos acerca de la interacción farmacológica de Ranibizumab con otros medicamentos.

En ensayos clínicos con pacientes con Degeneración macular asociada a la edad (DMAE), Ranibizumab se ha utilizado como tratamiento concomitante a terapia fotodinámica con Verteporfina.

Ranibizumab se ha utilizado junto con fotocoagulación con láser en ensayos clínicos controlados. Si se va a utilizar una terapia combinada de Ranibizumab y fotocoagulación con láser en el mismo día, Oftinal se debe administrar treinta (30) minutos después del procedimiento de fotocoagulación. Oftinal también se puede utilizar en pacientes con el antecedente de un tratamiento previo de fotocoagulación con láser.

Vía de administración: Solución para inyección intravítrea

Dosificación y Grupo Etario:

Posología:

El vial de Oftinal es para un único uso. La dosis recomendada de Oftinal es de 0.5 mg, equivalentes a 0.05 mL de la solución, administrados como una única inyección intravítrea. El intervalo entre dosificaciones subsecuentes no debe ser menor a cuatro (4) semanas.

La posología recomendada de Oftinal según la indicación terapéutica es la siguiente:

1. Disfunción visual debida a Degeneración macular asociada a la edad (DMAE), Edema macular diabético (EMD) y/o Edema macular secundario a Oclusión de la vena central de la Retina (OVCR)

- La agudeza visual del paciente, se debe evaluar periódicamente con una frecuencia mensual.
- El tratamiento con Oftinal se administra una (1) vez al mes; el tratamiento se debe mantener hasta que el paciente alcance su máxima agudeza visual; la máxima agudeza visual será confirmada mediante la obtención de un valor estable en tres (3) evaluaciones mensuales consecutivas que se hayan realizado durante el tiempo de tratamiento con Oftinal.
- En pacientes que ya hubieran alcanzado su máxima agudeza visual, el tratamiento con Oftinal se deberá reiniciar con periodicidad mensual, si se comprueba pérdida de la agudeza visual; este nuevo esquema de manejo se debe mantener, hasta confirmar la estabilidad de los valores de la agudeza visual, durante tres (3) evaluaciones mensuales consecutivas.
- Terapia combinada con fotocoagulación con láser: Ranibizumab se ha utilizado junto con fotocoagulación con láser en ensayos clínicos controlados. Si se va a utilizar una terapia combinada de Ranibizumab y fotocoagulación con láser en el mismo día, Oftinal se debe administrar treinta (30) minutos después del procedimiento de fotocoagulación. Oftinal también se puede utilizar en pacientes con el antecedente de un tratamiento previo de fotocoagulación con láser.
- Tratamiento combinado con Terapia fotodinámica con Verteporfina: Ranibizumab se ha utilizado junto con Verteporfina en ensayos clínicos controlados para el manejo de la Degeneración macular asociada a la edad, sin que se hayan encontrado diferencias estadísticamente significativas a favor del tratamiento conjunto, en comparación con Ranibizumab administrado como monoterapia.

2. Disfunción visual debida a neovascularización coroidea secundaria a Miopía patológica

- La frecuencia y periodicidad del tratamiento, será determinada por el médico tratante de acuerdo al cuadro clínico del paciente.
- El tratamiento con Oftinal se debe iniciar con una sola inyección. El tratamiento se prolongará, si se evidencian signos de actividad de la enfermedad durante el tiempo de seguimiento.

Grupo etario:

Hombres y mujeres mayores de 18 años.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016009786 emitido mediante Acta No. 18 de 2016, numeral 3.1.3.17 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

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

3.1.3.17. BLAUMUNO

Expediente : 20102584
 Radicado : 2016160792
 Fecha : 11/11/2016
 Interesado : Blau Farmacéutica Colombia S.A.S

Composición: Cada mililitro contiene Inmunoglobulina humana 50 mg de los cuales al menos el 95% es IgG

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones: Terapia de reemplazo en:

- Síndrome de inmunodeficiencia primaria como:
 - Agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénita
 - Inmunodeficiencia variable común
 - inmunodeficiencia combinada grave
 - Síndrome de Wiskott Aldrich.
- Mieloma o Leucemia Linfocítica crónica severa con hipogammaglobulinemia secundaria e infecciones recurrentes.
- Niños con SIDA congénita e infecciones recurrentes.
- Inmunomodulación:
 - Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), en niños o adultos con alto riesgo de sangrado o antes de cirugía para corrección del número de plaquetas.
 - Síndrome de Guillain Barré.
 - Enfermedad de Kawasaki.
 - Trasplante alogénico de médula ósea

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

Precauciones y advertencias:

En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una disminución de la presión sanguínea, incluso en pacientes que anteriormente hayan tolerado el tratamiento con inmunoglobulina normal humana. Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IGIV pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Debido a que se elabora a partir de plasma humano, su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y, teóricamente, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob que hayan estado asociados al uso de inmunoglobulina humana.

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

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

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

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

Precauciones especiales:

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

- Infarto al miocardio
- Accidente cardiovascular

- Trombosis venosa profunda
- Embolia pulmonar
- Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos se encuentran los pacientes que presenten:
 - Antecedentes de aterosclerosis,
 - Múltiples factores de riesgo cardiovascular,
 - Edad avanzada,
 - Disminución en el gasto cardíaco,
 - Hiperviscosidad presunta o confirmada, por ej. Deshidratación o paraproteínas,
 - Trastorno trombofílico adquirido congénito
 - Antecedentes de enfermedad vascular,
 - Antecedentes de eventos trombóticos o tromboembólicos
- Estrógenos
- Se han reportado casos de reacciones renales adversas severas en pacientes en tratamiento con IGIV, especialmente con productos que contienen sacarosa. Estas reacciones incluyen las siguientes:
 - Necrosis tubular aguda
 - Nefropatía tubular proximal
 - Nefrosis osmótica

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

Insuficiencia renal pre-existente

Diabetes mellitus.

Hipovolemia,

Medicamentos nefrotóxicos concomitantes

Pacientes mayores de 65 años,

Sepsia

Paraproteinemia

Se han presentado informes de casos de edema pulmonar no cardiogénico (lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión) en pacientes a los que se ha administrado IGIV.

Se ha presentado un informe de un caso de síndrome de meningitis aséptica (SMA), el cual se presentó con relación al tratamiento con IGIV. La suspensión del tratamiento con IGIV dio como resultado la remisión SMA durante el transcurso de varios miles de células por mm³, predominantemente a partir de la serie granulocítica, así como elevados niveles de proteína de hasta varios cientos de mg/dL.

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

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

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

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

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

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

Embarazo y lactancia

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

El personal médico debe prestar atención a los posibles riesgos y beneficios para cada paciente de manera individual, existe riesgo de la caída de la presión arterial, reacción alérgica o shock anafiláctico, En el caso de presentarse debe suspenderse el tratamiento e iniciar tratamiento establecido.

Población pediátrica:

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

Interferencia con exámenes de laboratorio:

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

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

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:

La presencia de anticuerpos es las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubeola y varicela.

Efectos en la capacidad de conducir un vehículo y manejar maquinas.

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

Reacciones adversas: Reacciones adversas tales como escalofríos, dolor de cabeza, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náusea, artralgia, presión sanguínea baja y dolor moderado en la lumbar pueden ocurrir ocasionalmente.

Raramente inmunoglobulinas humanas normales pueden causar una súbita disminución de la presión sanguínea y, en casos aislados, choque anafiláctico, en pacientes que hayan demostrado que no hipersensibilidad a administración previa.

Casos de meningitis aséptica reversible, casos aislados de anemia hemolítica /hemólisis reversible y casos raros de reacciones cutáneas transitorias han sido observadas con inmunoglobulina humana normal.

Interacciones: Aumento transitorio de diversos anticuerpos pasivamente transferidos en la sangre del paciente que puede resultar en resultados positivos falsos en pruebas serológicas.

Transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocitos, por ejemplo, A, B y D pueden interferir con algunas de las pruebas serológicas de células rojas aloanticuerpos (por ejemplo la Vacunas con virus atenuado vivo La administración de inmunoglobulina puede disminuir por lo menos de 6 semanas a 3 meses la eficacia de vacunas de virus atenuado vivo como sarampión, rubeola, paperas y varicela. Después de la administración del producto, debe permitirse un tiempo de 3 meses antes de la vacunación con virus atenuado vivo. En casos de sarampión, esta disminución puede persistir por 1 año.

Vía de administración: Intravenosa

En terapia de remplazo, se recomienda que la dosis necesaria sea individualizada para cada paciente, dependiendo de la farmacocinética y respuesta clínica. El siguiente régimen de dosis es dado como una orientación.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Información para prescribir versión 02

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

3.1.4. NUEVA ASOCIACIÓN

3.1.4.1 ÁCIDO ACETILSALICÍLICO 81mg + ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 1g

Expediente : 20120829
Radicado : 2016182115
Fecha : 16/12/2016
Interesado : Procaps S.A.

Composición: Cada Cápsula Blanda de Gelatina contiene 81mg de Ácido Acetilsalicílico + 1g de Ácidos Grasos Omega-3 1g, (Equivalente a 840 mg de EPA + DHA).

Forma farmacéutica: Cápsula Blanda de Gelatina con forma de dosificación Unigel TM

Indicaciones: Prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular

Contraindicaciones: Antecedentes de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico, pacientes con úlcera péptica, hemofilia y otras discrasias sanguíneas, insuficiencia renal avanzada, cirrosis hepática, asma o pacientes bajo tratamiento con anticoagulantes. No debe usarse en infecciones por influenza o varicela, ya que su uso se ha asociado al Síndrome de Reye en niños menores de 14 años.

Precauciones y advertencias:

Precauciones:

Monitoreo

Pruebas de laboratorio: En pacientes con insuficiencia hepática, la alanina aminotransferasa (ALT) y la aspartato aminotransferasa (AST) deben ser controlados periódicamente durante el tratamiento con UNIGEL. En algunos pacientes, tratados con

EPA + DHA, se observó aumento de los niveles de ALT, sin un aumento concomitante en los niveles de AST.

En algunos pacientes, puede aumentar los niveles de LDL-C, el cual debe ser controlado periódicamente durante el tratamiento.

Los estudios de laboratorio deben realizarse periódicamente para medir los niveles de TG del paciente durante el tratamiento.

Alergia al pescado: UNIGEL™ contiene ésteres de ácidos grasos omega-3 (EPA y DHA) obtenidos a partir de aceite de pescado. No se sabe si los pacientes con alergia al pescado y/o los crustáceos, tienen un mayor riesgo de una reacción alérgica.

Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad: Se han realizado estudios de carcinogenicidad en ratas con dosis orales por sonda de hasta 2 g/kg/día, (hasta 5 veces la exposición sistémica humana después de una dosis oral de 4 g/día basado en una comparación de superficie corporal), sin aumento en la incidencia de tumores.

Los etil-ésteres de AG Omega-3 no resultaron mutagénicos o clastogénicos en ensayos de aberraciones cromosómicas en las células pulmonares de hámster chino V79 o en linfocitos humanos.

En un estudio de fertilidad en ratas con dosis orales por sonda de hasta 2 g/kg/día, tratadas durante 2 semanas antes y durante el apareamiento, gestación y lactancia, no se observó ningún efecto adverso sobre la fertilidad.

Abuso de drogas y dependencia: No se conocen efectos de abuso o dependencia ocasionados por los componentes de UNIGEL™.

Advertencias: En tratamientos prolongados y para mayor seguridad se recomienda monitorear el tiempo de sangrado.

Reacciones adversas:

Ligadas ésteres etílicos de ácidos grasos de omega-3. (EPA+DHA)

Experiencia de los ensayos clínicos: Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Las reacciones adversas notificadas en al menos 3% y con una frecuencia mayor que el placebo para los pacientes tratados con EPA + DHA, basada en datos reunidos a través de 23 estudios clínicos, se enumeran en la Tabla anexa.

Tabla.

Reacciones adversas que ocurren con una incidencia = 3% y mayor que el placebo en los estudios clínicos de EPA + DHA

Reacción adversa*	EPA + DHA (N=655)		Placebo (N=370)	
	n	%	n	%
Eructos	29	4	5	1
Dispepsia	22	3	6	2
Alteraciones del gusto	27	4	1	<1
*Los estudios incluyeron pacientes con HTG y HTG severa.				

Otras reacciones adversas de los ensayos clínicos se enumeran a continuación:

Trastornos del Sistema digestivo:

Estreñimiento, trastornos gastrointestinales y vómitos.

Trastornos metabólicos y nutricionales:

Aumento de ALT y AST.

Trastornos de la piel:

Prurito y sarpullido.

Ligadas a Ácido Acetil Salicílico Los efectos adversos más comunes del ASA a dosis terapéuticas son alteraciones gastrointestinales tales como: náuseas, dispepsia, vómitos. Los síntomas gastrointestinales pueden ser minimizados por la administración conjunta con alimentos. Irritación de la mucosa gástrica con mínima erosión, ulceración, hematemesis y melena puede suceder. En algunos casos se presentan pequeñas hemorragias, que a menudo son asintomáticas; este evento adverso puede ocurrir en aproximadamente 70 % de los pacientes; esta situación no suele ser de importancia clínica, sin embargo, unos pocos pacientes, refieren anemia por deficiencia de hierro durante la terapia al largo plazo con ASA. Este evento adverso se puede disminuir con la utilización de comprimidos de liberación modificada con recubrimiento entérico u otro, H2 - antagonistas, o altas dosis de antiácidos. Raramente ocurren hemorragias gastrointestinales mayores. Algunas personas, especialmente con asma crónica, urticaria o rinitis crónica, presentan una notable hipersensibilidad al ASA, lo que puede provocar reacciones como urticaria y otras erupciones de la piel, angioedema, rinitis y grave, incluso mortal broncoespasmo paroxístico y disnea. Las personas, sensibles al ASA a menudo son sensibles a otros AINE.

El ASA Aumenta el tiempo de sangrado, disminuye la adhesividad de las plaquetas, y en grandes dosis, puede causar hipoprotrombinemia; esto puede causar otros trastornos de la sangre, incluyendo trombocitopenia.

El ASA y otros salicilatos pueden causar hepatotoxicidad, sobre todo en pacientes con artritis idiopática juvenil u otras enfermedades del tejido conectivo. En los niños el uso de la aspirina ha sido implicado en algunos casos de síndrome de Reye, que conduce a severas restricciones a las indicaciones para la terapia de ASA en los niños.

Interacciones: Potencializa el efecto de anticoagulantes orales, heparina y agentes trombolíticos, también de los hipoglucemiantes orales. Su uso conjunto con alcohol o agentes antiinflamatorios no esteroideos aumenta el riesgo de efectos gastrointestinales. Antagoniza el efecto antihipertensivo del captopril; probablemente pueda ocurrir lo mismo con los inhibidores de la ECA. Por su efecto en el balance ácido-base, los inhibidores de la anhidrasa carbónica pueden incrementar el riesgo de intoxicación por salicilatos en pacientes que reciben grandes dosis de ácido acetilsalicílico

Vía de administración: Oral.

Dosificación y Grupo Etario: Una Cápsula de UNIGEL al día.

Embarazo categoría C: No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Se desconoce si esta combinación puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada o puede afectar la capacidad reproductiva. Debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial para el paciente justifica el riesgo potencial para el feto.

Datos en estudios animales: En ratas hembras que recibieron dosis orales por sonda de hasta 2 g/kg/día de EPA+DHA, (5 veces la exposición sistémica humana con una dosis de 4 g/día basado en la comparación de la superficie corporal), comenzando dos semanas antes del apareamiento y continuando durante la gestación y la lactancia, no se observaron efectos adversos. Tampoco se observó efectos adversos en ratas preñadas que recibieron dosis orales de 2 g/kg/día por sonda desde el primer día de gestación, ni en las que lo recibieron a partir del día 14 de gestación hasta el día 21 de lactancia.

Madres lactantes: No se sabe si los etil-ésteres de ácidos grasos omega-3 se excretan en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana, se debe tener precaución cuando se administra a una mujer lactante.

Uso pediátrico: La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos no han sido establecidas.
Uso geriátrico: Un número limitado de pacientes mayores de 65 años han sido reclutados en los estudios clínicos de EPA + DHA. La seguridad y eficacia en los sujetos mayores de 60 años no parecen diferir de los de los sujetos menores de 60 años de acuerdo a los resultados.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

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

3.1.4.2 CARDANCOR® D

Expediente : 20119933
 Radicado : 2016174593
 Fecha : 06/12/2016
 Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 25mg de Carvedilol + 12.5mg de Hidroclorotiazida

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Hipertensión Arterial

Contraindicaciones: Cardancor D se encuentra contraindicado en pacientes con bradicardia severa (menos de 45-50 latidos/min), shock cardiogénico, bloqueo de rama de segundo y tercer grado, enfermedad del nodo sinusal (incluyendo bloqueo sinoauricular), angina variante o de Prinzmetal (por vasoespasmo), insuficiencia cardíaca descompensada (clase IV NYHA) que requiera tratamiento inotrópico intravenoso, hipotensión severa (presión arterial sistólica < 85 mm Hg). Hipertensión pulmonar, cor pulmonale. Antecedentes de enfermedad obstructiva de las vías aéreas, asma, alteración grave de las funciones hepática y renal, anuria.

Hipersensibilidad conocida al carvedilol, a la hidroclorotiazida, a las sulfamidas y derivados, o a alguno de los componentes inactivos del producto.

Hipopotasemia e hiponatremia refractarias. Hipercalcemia. Enfermedad de Addison. Administración concomitante con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs) o verapamilo y diltiazem por vía intravenosa. Diabetes mellitus descompensada.

Embarazo. Lactancia. Niños y adolescentes menores de 18 años

Precauciones y advertencias:

Cardancor D deberá administrarse con precaución en los pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardíaca congestiva bajo tratamiento con digitálicos e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAs), ya que, tanto los digitálicos como el carvedilol pueden disminuir la conducción aurícula-ventricular.

En pacientes con bloqueo de rama, enfermedades arteriales periféricas en etapas avanzadas, alteración de la función renal (concentración de creatinina plasmática $> 1,8$ mg/dl o clearance de creatinina ≤ 30 ml/min) o hipotensión postural, el carvedilol deberá ser administrado con cautela y bajo estricta supervisión médica.

Los pacientes con diabetes mellitus cuyas glucemias experimenten marcadas variaciones o los individuos sometidos a ayuno estricto requieren una supervisión médica particularmente cuidadosa; en estos casos, es necesario el monitoreo frecuente de los niveles de glucemia.

Los pacientes con psoriasis no deben recibir fármacos betabloqueantes, ya que pueden agravar los síntomas dermatológicos o inducir erupciones cutáneas (psoriasiformes) y en casos con enfermedad de Raynaud puede ocurrir una exacerbación de los síntomas.

Con el uso de carvedilol, al igual que con otros betabloqueantes, existe la posibilidad de un aumento de la sensibilidad frente a alérgenos o de reacciones anafilácticas severas. Deberá tenerse en cuenta la posibilidad de disminución de la secreción lacrimal, ya que puede ocasionar molestias a los pacientes que utilizan lentes de contacto.

El carvedilol puede enmascarar los síntomas de una tirotoxicosis. Por su actividad betabloqueante, el tratamiento con carvedilol no debe interrumpirse abruptamente. La reducción debe ser gradual durante 7 a 10 días, especialmente cuando los pacientes presentan enfermedad isquémica. Es posible que se produzca hipopotasemia, por lo que puede ser necesario suplementar la dieta con potasio. Puede aumentar la glucemia en los diabéticos y aparecer fotosensibilidad.

La hipotensión y la hipopotasemia son más frecuentes en personas de edad avanzada. En tratamientos prolongados es conveniente controlar periódicamente el potasio, sodio y cloruro plasmáticos, así como la glucemia, la calcemia y la uricemia.

Se deberá utilizar con precaución en casos de enfermedad renal severa (puede precipitar azoemia y efectos acumulativos del fármaco), así como también en trastornos hepáticos, ya que las alteraciones hidroelectrolíticas pueden precipitar un coma hepático. Deberá evaluarse la relación beneficio/riesgo de su administración en presencia de diabetes mellitus, gota, hiperuricemia, antecedentes de lupus eritematoso, pancreatitis e hipercalcemia. No debe administrarse en casos de hipofunción de las glándulas suprarrenales (enfermedad de Addison). Los pacientes diabéticos pueden requerir un ajuste de las dosis de insulina o de agentes hipoglucemiantes. Puede aumentar el efecto

antihipertensivo en el paciente sometido a simpatectomía. Las tiazidas deben ser discontinuadas previamente a la realización de pruebas para evaluar la función tiroidea. Carcinogénesis, Mutagénesis, Trastornos de la Fertilidad: No se han evidenciado efectos tóxicos, carcinogénicos ni mutagénicos.

Embarazo: Hasta el presente no se han realizado suficientes estudios bien controlados con la asociación de carvedilol e hidroclorotiazida en mujeres embarazadas. Por lo tanto, no se recomienda la administración de CARDANCOR D durante el embarazo.

Lactancia: Carvedilol e hidroclorotiazida se excretan en la leche materna. En consecuencia, si se considera necesaria su administración, deberán instituirse métodos alternativos de alimentación infantil.

Uso Pediátrico: Hasta el presente no se establecieron niveles de seguridad y eficacia del uso de esta asociación en niños y adolescentes menores de 18 años.

Capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria: Dependiendo de la respuesta individual de cada paciente, la misma puede verse afectada. Esto puede ocurrir en mayor proporción al comienzo del tratamiento, al cambiar de dosis o de producto, o bajo el efecto del consumo concomitante de alcohol

Reacciones adversas: Sistema Nervioso Central: Mareo, cefalea, cansancio (especialmente al comienzo del tratamiento o al aumentar la dosis), depresión, alteraciones del sueño, inquietud.

Aparato Cardiovascular: Bradicardia, hipotensión ortostática, síncope; edemas; raramente: bloqueo A.V, angina de pecho, alteración de la circulación periférica, agravamiento sintomático de la claudicación intermitente y del síndrome de Raynaud, empeoramiento de la insuficiencia cardíaca.

Aparato Respiratorio: Disnea, crisis asmáticas (especialmente en pacientes predispuestos); raramente: congestión nasal; sibilancias, síntomas pseudogripales.

Aparato Gastrointestinal: Náuseas, diarrea, dolor abdominal, vómitos; raras veces, constipación, pancreatitis, colestasis intrahepática, ictericia.

Piel y faneras: Reacciones alérgicas (exantema, urticarias, prurito, fotosensibilidad), reacciones liquenoides; casos aislados de: vasculitis necrotizante, psoriasis o exantema psoriasiformes (pocas semanas o hasta años después del comienzo del tratamiento).

Sistema Hematopoyético: Trombocitopenia, leucopenia, casos muy aislados de: agranulocitosis, anemia, púrpura, depresión medular.

Otras: Alteraciones visuales, dolor en miembros inferiores, secreción lagrimal disminuida; raramente: parestesias, irritación ocular, sequedad bucal, alteraciones de la micción,

disfunción eréctil, aumento de peso, compromiso de la función renal (pudiendo llegar a insuficiencia renal), anafilaxia, fiebre.

Pruebas de Laboratorio: Hiperglucemia (especialmente en pacientes predispuestos), glucosuria, hipercolesterolemia, aumento de los lípidos sanguíneos, elevación de transaminasas séricas, hiperuricemia, hipopotasemia, hiponatremia, hipomagnesemia; casos aislados de: alcalosis hipoclorémica, hipercalcemia.

Interacciones:

Antihipertensivos en general: Puede verse potenciado el efecto hipotensor y eventualmente la reducción de la frecuencia cardíaca.

Rifampicina: Puede disminuir la disponibilidad sistémica del carvedilol y su efecto hipotensor.

Clonidina: Riesgo de crisis hipertensivas. Deberá controlarse minuciosamente la tensión arterial al inicio de la administración concomitante. Suspender en forma gradual, preferentemente el betabloqueante primero.

Nifedipina: La administración concomitante con carvedilol puede ocasionar un descenso brusco de la presión arterial.

Agentes bloqueantes de los canales de calcio (verapamilo, diltiazem u otros fármacos antiarrítmicos): Cuando se administren conjuntamente con carvedilol, se aconseja el monitoreo de la presión arterial y el control electrocardiográfico, ante el riesgo de hipotensión, bradicardia o alteraciones del ritmo cardíaco. Evitar la administración intravenosa de antagonistas del calcio y fármacos antiarrítmicos simultáneamente con carvedilol.

Digoxina: Pueden elevarse las concentraciones plasmáticas de la digoxina.

Insulina y/o hipoglucemiantes orales: Los efectos de la insulina y de los hipoglucemiantes orales pueden verse potenciados.

Tranquilizantes (barbitúricos, fenotiazinas), antidepresivos tricíclicos, vasodilatadores y alcohol: Pueden potenciar la acción hipotensora del carvedilol.

Anestésicos: El carvedilol puede potenciar los efectos cardíacos de los anestésicos, especialmente el inotropismo negativo. Si un paciente debe ser sometido a una anestesia debe informar al profesional acerca del tratamiento con carvedilol.

Si se usan concomitantemente con un diurético tiazídico, los siguientes fármacos pueden interactuar con el mismo:

Alcohol, Barbitúricos, Narcóticos: Pueden potenciar la hipotensión ortostática. Corticosteroides, ACTH: Puede aumentar el déficit de electrolitos, en especial la hipopotasemia. Aminas presoras: Puede disminuir la respuesta a las mismas, pero no lo suficiente para impedir su uso.

Relajantes musculares no despolarizantes: Puede aumentar la sensibilidad a los mismos. Litio: Aumenta el riesgo de toxicidad del litio.

AINES: los AINES pueden disminuir los efectos diurético, natriurético y antihipertensivo de los diuréticos

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario:

Las dosis deberán adaptarse según criterio médico al cuadro clínico y a la respuesta del paciente. Como posología media de orientación se recomienda:

Dosis inicial: 1/2 comprimido de Cardancor D por la mañana, durante 2 días.

Dosis de mantenimiento: 1 comprimido de Cardancor D por día, por la mañana.

Modo de Administración: Los comprimidos se deben ingerir sin masticar, con un poco de agua, con o sin alimentos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

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

3.1.4.3 CLORURO DE BENZALCONIO / CLORHIDRATO DE LIDOCAÍNA

Expediente : 20120425
Radicado : 2016179165
Fecha : 14/12/2016
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.

Composición: Cada 100mL contiene 0.13g de Cloruro de Benzalconio + 2.5g de Clorhidrato de Lidocaína

Forma farmacéutica: Loción en spray

Indicaciones: Alivio sintomático de heridas de poca extensión, cortes, raspaduras, picaduras de insectos que se acompañan de dolor y/o ardor. Cloruro de Benzalconio / Clorhidrato de Lidocaína es para uso externo exclusivamente, apto para utilizar en niños mayores de 2 años, adolescentes y adultos.

Contraindicaciones: Alergia a alguno de los componentes de la fórmula. No utilizar en menores de 2 años.

Precauciones y advertencias: No aplicar en grandes cantidades sobre lesiones que afecten una gran superficie corporal o en zonas con ampollas. Evitar el contacto con oídos y boca. No inhalar.

Embarazo y lactancia: consulte con su médico antes de utilizar este producto. Si en 48 horas la lesión no remite o empeora consultar al médico.

Reacciones adversas: Eventualmente puede presentarse irritación, ardor o prurito en la zona de aplicación o bien rash cutáneo, urticaria o angioedema por reacción alérgica.

Interacciones: El Cloruro de Benzalconio es incompatible con jabones y detergentes.

Vía de administración: Tópica

Dosificación y Grupo Etario: Niños mayores de 2 años, adolescentes y adultos. Limpiar la zona afectada y aplicar una pequeña cantidad del producto sobre la lesión a tratar 1 a 3 veces por día. Luego de que el producto se seque, puede cubrirse la zona afectada con una gasa o un apósito estéril. Utilizar durante 7 a 10 días. Uso externo.

Condición de venta: Venta Libre

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

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

3.1.4.4. NORAVER® CONTRA LOS SÍNTOMAS DE LA GRIPA DÍA

Expediente : 20120371
Radicado : 2016178561

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Acta No. 05 de 2017 SEMPB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



Fecha : 13/12/2016
Interesado : Tecnoquímicas S.A.

Composición: Cada sobre de 15 g con polvo para reconstituir a solución oral, contiene: acetaminofén 500 mg, diclorhidrato de levocetirizina 2,5 mg, clorhidrato de fenilefrina 20 mg, dextrometorfano bromhidrato 20 mg

Forma farmacéutica: Polvo Para Reconstituir a Solución

Indicaciones: Alivio sintomático del resfriado común

Contraindicaciones: No se puede administrar en niños menores de 12 años. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén (u otro analgésico), Fenilefrina (u otro descongestionante), Levocetirizina (u otro antihistamínico) o Dextrometorfano. No administrar si presenta alergia a cualquiera de los componentes de la fórmula. No administrar en pacientes con hipertensión severa o enfermedad cardíaca. Precaución por interacción con medicamentos: No administre este producto si está tomando un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO) o después de dos semanas de suspender la medicina IMAO o un inhibidor selectivo de la recaptación serotonina (ISRS). Si está inseguro de que la medicina que está tomando contiene una IMAO, consulte a su médico antes de tomar este producto.

Contraindicado en pacientes que estén tomando otros medicamentos simpaticomiméticos (como descongestionantes, supresores del apetito (anorexígenos) y psicoestimulantes del tipo anfetamina). Con o en riesgo de desarrollar falla respiratoria (por ejemplo, aquellas personas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o neumonía, o durante un ataque de asma o una exacerbación de asma). Contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática

Precauciones y advertencias:

Pregunte al médico antes de usar si usted tiene glaucoma, problemas para orinar debidos a un crecimiento de la próstata (hipertrofia prostática); una enfermedad pulmonar crónica (tal como bronquitis crónica, asma o enfisema); hipertensión; una enfermedad en el corazón; diabetes; alteraciones en la tiroides, insuficiencia renal o hepática. Si la fiebre se mantiene o empeora luego de 3 días consulte a su médico. Si el dolor u otros síntomas se mantienen o empeoran luego de 7 días, consulte a su médico. Puede producir somnolencia. Sea cuidadoso si maneja vehículos a motor u opera maquinaria. Consulte a un médico si está tomando sedantes o tranquilizantes ya que estos pueden aumentar la somnolencia. Si usted está en embarazo o lactando busque la ayuda de un profesional de la salud antes de usar este producto. Mantenga fuera del alcance de los niños. No exceda la dosis recomendada.

Reacciones adversas:

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Acta No. 05 de 2017 SEMPB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Durante el tratamiento con Acetaminofén a dosis terapéutica, se han reportado los siguientes eventos adversos: Reacciones de hipersensibilidad como anafilaxia, angioedema, erupciones cutáneas y urticaria, aumento de los niveles de ALT, hepatotoxicidad, trastornos renales, edema laríngeo, hemorragia gastrointestinal, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y depresión de la médula ósea.

Entre los eventos adversos más frecuentemente observados (2% ó más) en pacientes mayores de 12 años, se encuentran: Somnolencia, fatiga, boca seca, faringitis y mareos. En menos del 2% de los pacientes se ha reportado taquicardia, hipertensión, dolor torácico, edema en piernas y periférico, rubicundez y falla cardíaca pero la relación de causalidad no ha podido establecerse. Se han reportado reacciones manifiestas de hipersensibilidad como urticaria y erupciones en raras ocasiones. Se ha reportado la elevación transitoria de las transaminasas. La incidencia de eventos adversos de la Cetirizina es menor a los presentados con los antihistamínicos de primera generación. Con la Fenilefrina se han reportado inquietud, ansiedad, nerviosismo, alucinaciones, depresión del sistema nervioso central. Hipertensión arterial, dolor precordial, palpitaciones, arritmias y colapso cardiovascular con hipotensión.

Disuria, debilidad, palidez periférica, náuseas, vómito, epigastralgia.

Por la presencia de Dextrometorfano se puede presentar eventos adversos como náuseas, mareo, vómito, constipación, rash cutáneo, visión borrosa, nistagmus y somnolencia.

Interacciones: Acetaminofén: No se recomienda la ingesta de Alcohol si se encuentra tomando Acetaminofén, debido a que se aumenta el riesgo de presentar hepatotoxicidad. La administración de anticonvulsivantes que sean inductores enzimáticos, como la Teofilina, la atropina y la tintura de belladona (Atropa belladonna I), los barbitúricos, la Carbamazepina y la Fenitoína aumentan la tasa de conversión de Acetaminofén hacia sus metabolitos hepatotóxicos; aumentando el riesgo de lesiones hepáticas.

La administración de Vemurafenib, puede aumentar los niveles plasmáticos de Acetaminofén y otros fármacos que son metabolizados mediante las isoformas del Citocromo P450 CYP1A2 y CYP2D6.

La Sulfonpirazona puede aumentar la hepatotoxicidad potencial del Acetaminofén y disminuir sus efectos clínicos. El mecanismo puede estar relacionado con un aumento del metabolismo, con el consiguiente aumento de los metabolitos hepatotóxicos. Esta interacción es más preocupante en los casos de sobredosis de Acetaminofén.

La administración conjunta de Acetaminofén e Hidroxiprogesterona, disminuyen las concentraciones plasmáticas del primero, pero no se ha evidenciado ninguna implicación clínica de esto.

Al ser administrado de manera simultánea con anticonvulsivantes, en teoría se podría aumentar el riesgo de sangrado, pero no se ha encontrado evidencia clínica de esto. Así mismo, al ser administrada con ácido acetilsalicílico, se puede disminuir el efecto antiagregante de ésta.

Se recomienda tener especial precaución al utilizar Acetaminofén en combinación con otros agentes potencialmente hepatotóxicos, como Leflunomida, Teriflunomida, Mipomersen, Efavirenz, Emtricitabina, Epirubicina, Tenofovir, Isoniazida, Imatinib, Hiosciamina, Pirazinamida, Rifampicina, Morfina, Naltrexona, Tiopental, Interferon β -1b. La administración conjunta con fenotiazinas, se ha relacionado con la aparición de hipotermia severa.

El Nitrito de Sodio puede precipitar la formación de metahemoglobina, teóricamente, la administración conjunta con otros agentes que están asociados con la metahemoglobinemia, como el Acetaminofén, puede aumentar el riesgo de ésta.

La Prilocaína en sus formas tópicas e inyectables ha sido relacionada con la aparición de metahemoglobinemia, al parecer el riesgo es mayor en los lactantes y los pacientes que reciben Acetaminofén y se presentan con deficiencias de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, metahemoglobinemia congénita o idiopática, anemia, enfermedad cardíaca y/o pulmonar, enfermedad vascular periférica, shock, sepsis y acidosis.

Teóricamente, la administración concomitante de Acetaminofén y Busulfán puede aumentar las concentraciones plasmáticas de éste último. El mecanismo propuesto es la disminución del aclaramiento de Busulfán a través de los mecanismos de conjugación, debido a la reducción de los niveles de glutatión en sangre y los tejidos causados por Acetaminofén.

Existen reportes de que la administración conjunta de Acetaminofén en dosis superiores a 1 g, pueden aumentar los niveles plasmáticos de Fenilefrina.

Levocetirizina: Debido a que la Levocetirizina es mínimamente metabolizada en el hígado y excretada principalmente sin cambios, presenta un potencial bajo de interacciones con fármacos asociadas a sistemas enzimáticos metabólicos.

Se debe suspender su uso antes o después de una cirugía ya que puede incrementar el riesgo de arritmias ventriculares, especialmente en pacientes con una cardiopatía preexistente.

La administración de teofilina disminuye en un 16% la depuración de la Levocetirizina, pero la disposición de la primera no se altera cuando se administran concomitantemente

ambos fármacos. Se recomienda evitar el consumo simultáneo de algunos medicamentos que tengan efectos depresores del sistema nervioso central.

Al administrar de manera simultánea Ritonavir y Levocetirizina, se presentó un aumento del área bajo la curva (AUC) en plasma (42%), un aumento de la vida media (53%) y una disminución del aclaramiento (29%) de la Levocetirizina; por otra parte, la disposición de Ritonavir no fue alterada de ninguna manera.

Fenilefrina: Al ser administrada con los inhibidores de la MAO, se prolongan e intensifican los efectos cardiacos de la Fenilefrina; teóricamente este efecto podría presentarse también con los fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina. Las combinaciones de productos que contienen Fenilefrina y un broncodilatador simpaticomimético no deben ser usados de manera simultánea con Epinefrina o cualquier otro fármaco de actividad simpaticomimética, debido a que se pueden presentar taquicardia u otras arritmias. Los antidepresivos tricíclicos, la Atropina, la Guanetidina y los fármacos oxitócicos pueden potenciar los efectos vasopresores de la Fenilefrina.

Las fenotiazinas poseen algún efecto bloqueador α -adrenérgico, por lo tanto, la administración previa de una fenotiazina puede reducir el efecto presor y la duración de la acción de la Fenilefrina.

Dextrometorfano: Las potenciales interacciones del Dextrometorfano ocurren más frecuentemente en relación a su metabolismo por el citocromo CYP2D6. Sin embargo no hay reportes de interacciones entre el Dextrometorfano y el uso concomitante con Difenhidramina. Otros fármacos o sustancias que compiten como sustratos por la acción de esta enzima puede aumentar o disminuir el metabolismo de estos fármacos. Existen reportes de uso combinado de Dextrometorfano con Quinidina (un inhibidor del CYP2D6) como parte de una estrategia para mejorar sus posibles efectos analgésicos en el manejo profiláctico del dolor. La Duloxetina, Fluoxetina, Venlafaxina y Paroxetina pueden aumentar y prolongar sus efectos al inhibir este citocromo. Se puede producir hipotensión, hiperpirexia, náuseas, mioclonias y coma (síndrome serotoninérgico) después de la administración concomitante de los inhibidores de la MAO con el Dextrometorfano. Cuando se coadministran los depresores del sistema nervioso central como por ejemplo alcohol, hipnóticos, sedantes y antidepresivos tricíclicos con el Dextrometorfano puede presentarse un efecto aditivo.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario: Adultos y Niños mayores de 12 años: Administrar un sobre cada 12 horas

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 asociación.
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 2016178561

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

Composición: Cada sobre de 15 g con polvo para reconstituir a solución oral, contiene: acetaminofén 500 mg, diclorhidrato de levocetirizina 2,5 mg, clorhidrato de fenilefrina 20 mg, dextrometorfano bromhidrato 20 mg

Forma farmacéutica: Polvo Para Reconstituir a Solución

Indicaciones: Alivio sintomático del resfriado común

Contraindicaciones: No se puede administrar en niños menores de 12 años. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén (u otro analgésico), Fenilefrina (u otro descongestionante), Levocetirizina (u otro antihistamínico) o Dextrometorfano. No administrar si presenta alergia a cualquiera de los componentes de la fórmula. No administrar en pacientes con hipertensión severa o enfermedad cardíaca. Precaución por interacción con medicamentos: No administre este producto si está tomando un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO) o después de dos semanas de suspender la medicina IMAO o un inhibidor selectivo de la recaptación serotonina (ISRS). Si está inseguro de que la medicina que está tomando contiene una IMAO, consulte a su médico antes de tomar este producto.

Contraindicado en pacientes que estén tomando otros medicamentos simpaticomiméticos (como descongestionantes, supresores del apetito (anorexígenos) y psicoestimulantes del tipo anfetamina). Con o en riesgo de desarrollar falla respiratoria (por ejemplo, aquellas personas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o neumonía, o durante un ataque de asma o una exacerbación de asma). Contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática

Precauciones y advertencias:

Pregunte al médico antes de usar si usted tiene glaucoma, problemas para orinar debidos a un crecimiento de la próstata (hipertrofia prostática); una enfermedad pulmonar crónica (tal como bronquitis crónica, asma o enfisema); hipertensión; una enfermedad en el corazón; diabetes; alteraciones en la tiroides, insuficiencia

renal o hepática. Si la fiebre se mantiene o empeora luego de 3 días consulte a su médico. Si el dolor u otros síntomas se mantienen o empeoran luego de 7 días, consulte a su médico. Puede producir somnolencia. Sea cuidadoso si maneja vehículos a motor u opera maquinaria. Consulte a un médico si está tomando sedantes o tranquilizantes ya que estos pueden aumentar la somnolencia. Si usted está en embarazo o lactando busque la ayuda de un profesional de la salud antes de usar este producto. Mantenga fuera del alcance de los niños. No exceda la dosis recomendada.

Reacciones adversas:

Durante el tratamiento con Acetaminofén a dosis terapéutica, se han reportado los siguientes eventos adversos: Reacciones de hipersensibilidad como anafilaxia, angioedema, erupciones cutáneas y urticaria, aumento de los niveles de ALT, hepatotoxicidad, trastornos renales, edema laríngeo, hemorragia gastrointestinal, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y depresión de la médula ósea.

Entre los eventos adversos más frecuentemente observados (2% ó más) en pacientes mayores de 12 años, se encuentran: Somnolencia, fatiga, boca seca, faringitis y mareos. En menos del 2% de los pacientes se ha reportado taquicardia, hipertensión, dolor torácico, edema en piernas y periférico, rubicundez y falla cardíaca pero la relación de causalidad no ha podido establecerse. Se han reportado reacciones manifiestas de hipersensibilidad como urticaria y erupciones en raras ocasiones. Se ha reportado la elevación transitoria de las transaminasas. La incidencia de eventos adversos de la Cetirizina es menor a los presentados con los antihistamínicos de primera generación.

Con la Fenilefrina se han reportado inquietud, ansiedad, nerviosismo, alucinaciones, depresión del sistema nervioso central. Hipertensión arterial, dolor precordial, palpitaciones, arritmias y colapso cardiovascular con hipotensión.

Disuria, debilidad, palidez periférica, náuseas, vómito, epigastralgia.

Por la presencia de Dextrometorfano se puede presentar eventos adversos como náuseas, mareo, vómito, constipación, rash cutáneo, visión borrosa, nistagmus y somnolencia.

Interacciones: Acetaminofén: No se recomienda la ingesta de Alcohol si se encuentra tomando Acetaminofén, debido a que se aumenta el riesgo de presentar hepatotoxicidad.

La administración de anticonvulsivantes que sean inductores enzimáticos, como la Teofilina, la atropina y la tintura de belladona (Atropa belladona I), los barbitúricos, la Carbamazepina y la Fenitoína aumentan la tasa de conversión de

Acetaminofén hacia sus metabolitos hepatotóxicos; aumentando el riesgo de lesiones hepáticas.

La administración de Vemurafenib, puede aumentar los niveles plasmáticos de Acetaminofén y otros fármacos que son metabolizados mediante las isoformas del Citocromo P450 CYP1A2 y CYP2D6.

La Sulfinpirazona puede aumentar la hepatotoxicidad potencial del Acetaminofén y disminuir sus efectos clínicos. El mecanismo puede estar relacionado con un aumento del metabolismo, con el consiguiente aumento de los metabolitos hepatotóxicos. Esta interacción es más preocupante en los casos de sobredosis de Acetaminofén.

La administración conjunta de Acetaminofén e Hidroxiprogesterona, disminuyen las concentraciones plasmáticas del primero, pero no se ha evidenciado ninguna implicación clínica de esto.

Al ser administrado de manera simultánea con anticonvulsivantes, en teoría se podría aumentar el riesgo de sangrado, pero no se ha encontrado evidencia clínica de esto. Así mismo, al ser administrada con ácido acetilsalicílico, se puede disminuir el efecto antiagregante de ésta.

Se recomienda tener especial precaución al utilizar Acetaminofén en combinación con otros agentes potencialmente hepatotóxicos, como Leflunomida, Teriflunomida, Mipomersen, Efavirenz, Emtricitabina, Epirubicina, Tenofovir, Isoniazida, Imatinib, Hiosciamina, Pirazinamida, Rifampicina, Morfina, Naltrexona, Tiopental, Interferon β -1b.

La administración conjunta con fenotiazinas, se ha relacionado con la aparición de hipotermia severa.

El Nitrito de Sodio puede precipitar la formación de metahemoglobina, teóricamente, la administración conjunta con otros agentes que están asociados con la metahemoglobinemia, como el Acetaminofén, puede aumentar el riesgo de ésta.

La Prilocaina en sus formas tópicas e inyectables ha sido relacionada con la aparición de metahemoglobinemia, al parecer el riesgo es mayor en los lactantes y los pacientes que reciben Acetaminofén y se presentan con deficiencias de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, metahemoglobinemia congénita o idiopática, anemia, enfermedad cardíaca y/o pulmonar, enfermedad vascular periférica, shock, sepsis y acidosis.

Teóricamente, la administración concomitante de Acetaminofén y Busulfán puede aumentar las concentraciones plasmáticas de éste último. El mecanismo propuesto es la disminución del aclaramiento de Busulfán a través de los mecanismos de conjugación, debido a la reducción de los niveles de glutatión en sangre y los tejidos causados por Acetaminofén.

Existen reportes de que la administración conjunta de Acetaminofén en dosis superiores a 1 g, pueden aumentar los niveles plasmáticos de Fenilefrina.

Levocetirizina: Debido a que la Levocetirizina es mínimamente metabolizada en el hígado y excretada principalmente sin cambios, presenta un potencial bajo de interacciones con fármacos asociadas a sistemas enzimáticos metabólicos.

Se debe suspender su uso antes o después de una cirugía ya que puede incrementar el riesgo de arritmias ventriculares, especialmente en pacientes con una cardiopatía preexistente.

La administración de teofilina disminuye en un 16% la depuración de la Levocetirizina, pero la disposición de la primera no se altera cuando se administran concomitantemente ambos fármacos. Se recomienda evitar el consumo simultáneo de algunos medicamentos que tengan efectos depresores del sistema nervioso central.

Al administrar de manera simultánea Ritonavir y Levocetirizina, se presentó un aumento del área bajo la curva (AUC) en plasma (42%), un aumento de la vida media (53%) y una disminución del aclaramiento (29%) de la Levocetirizina; por otra parte, la disposición de Ritonavir no fue alterada de ninguna manera.

Fenilefrina: Al ser administrada con los inhibidores de la MAO, se prolongan e intensifican los efectos cardiacos de la Fenilefrina; teóricamente este efecto podría presentarse también con los fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina. Las combinaciones de productos que contienen Fenilefrina y un broncodilatador simpaticomimético no deben ser usados de manera simultánea con Epinefrina o cualquier otro fármaco de actividad simpaticomimética, debido a que se pueden presentar taquicardia u otras arritmias. Los antidepresivos tricíclicos, la Atropina, la Guanetidina y los fármacos oxitócicos pueden potenciar los efectos vasopresores de la Fenilefrina.

Las fenotiazinas poseen algún efecto bloqueador α -adrenérgico, por lo tanto, la administración previa de una fenotiazina puede reducir el efecto presor y la duración de la acción de la Fenilefrina.

Dextrometorfano: Las potenciales interacciones del Dextrometorfano ocurren más frecuentemente en relación a su metabolismo por el citocromo CYP2D6. Sin embargo no hay reportes de interacciones entre el Dextrometorfano y el uso

concomitante con Difenhidramina. Otros fármacos o sustancias que compiten como sustratos por la acción de esta enzima puede aumentar o disminuir el metabolismo de estos fármacos. Existen reportes de uso combinado de Dextrometorfano con Quinidina (un inhibidor del CYP2D6) como parte de una estrategia para mejorar sus posibles efectos analgésicos en el manejo profiláctico del dolor. La Duloxetina, Fluoxetina, Venlafaxina y Paroxetina pueden aumentar y prolongar sus efectos al inhibir este citocromo. Se puede producir hipotensión, hiperpirexia, náuseas, mioclonias y coma (síndrome serotoninérgico) después de la administración concomitante de los inhibidores de la MAO con el Dextrometorfano. Cuando se coadministran los depresores del sistema nervioso central como por ejemplo alcohol, hipnóticos, sedantes y antidepresivos tricíclicos con el Dextrometorfano puede presentarse un efecto aditivo.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario: Adultos y Niños mayores de 12 años: Administrar un sobre cada 12 horas

Condición de venta: Venta libre

Norma farmacológica: 16.6.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir allegada mediante radicado No. 2016178561.

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.

3.1.4.5. NORAYER® CONTRA LOS SÍNTOMAS DE LA GRIPA NOCHE

Expediente : 20120374
 Radicado : 2016178583
 Fecha : 13/12/2016
 Interesado : Tecnoquímicas S.A.

Composición: Cada sobre de 15 g de Polvo Granulado Para Reconstituir a Solución Oral, de Norayer® contra los síntomas de la Gripe Noche contiene: Acetaminofén 500 mg, Fenilefrina Clorhidrato 10 mg, Difenhidramina Clorhidrato 25 mg y Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg

Forma farmacéutica: Polvo Para Reconstituir a Solución

Indicaciones: Alivio sintomático del resfriado común

Contraindicaciones: No se puede administrar en niños menores de 12 años. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén (u otro analgésico), Fenilefrina (u otro descongestionante), Difenhidramina (u otro antihistamínico) o Dextrometorfano. No administrar si presenta alergia a cualquiera de los componentes de la fórmula. No administrar en pacientes con hipertensión severa o enfermedad cardíaca. Precaución por interacción con medicamentos: No administre este producto si está tomando un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO) o después de dos semanas de suspender la medicina IMAO o un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS). Si está inseguro de que la medicina que está tomando contiene una IMAO, consulte a su médico antes de tomar este producto.

Contraindicado en pacientes que estén tomando otros medicamentos simpaticomiméticos (como descongestionantes, supresores del apetito (anorexígenos) y psicoestimulantes del tipo anfetamina). Con o en riesgo de desarrollar falla respiratoria (por ejemplo, aquellas personas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o neumonía, o durante un ataque de asma o una exacerbación de asma). Contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática.

Precauciones y advertencias:

No consumir simultáneamente con otros depresores del sistema nervioso central ni con bebidas alcohólicas. No administrar durante el embarazo, en especial en el tercer trimestre de embarazo y en la lactancia. No administrar en pacientes con diabetes, insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min.). Puede producir somnolencia, no conducir automóviles ni maquinaria pesada durante su consumo. Pregunte al médico antes de usar si usted tiene glaucoma, problemas para orinar debidos a un crecimiento de la próstata (hipertrofia prostática); una enfermedad pulmonar crónica (tal como bronquitis crónica, asma o enfisema); hipertensión; una enfermedad en el corazón; diabetes; alteraciones en la tiroides, insuficiencia renal o hepática. Si la fiebre se mantiene o empeora luego de 3 días consulte a su médico. Si el dolor u otros síntomas se mantienen o empeoran luego de 7 días, consulte a su médico. Puede producir somnolencia y mareos leves. Sea cuidadoso si maneja vehículos a motor u opera maquinaria. Consulte a un médico si está tomando sedantes o tranquilizantes ya que estos pueden aumentar la somnolencia. Si usted está en embarazo o lactando busque la ayuda de un profesional de la salud antes de usar este producto. Mantenga fuera del alcance de los niños. No exceda la dosis recomendada.

Reacciones adversas:

Durante el tratamiento con Acetaminofén a dosis terapéutica, se han reportado los siguientes eventos adversos: Reacciones de hipersensibilidad como anafilaxia,

angioedema, erupciones cutáneas y urticaria, aumento de los niveles de ALT, hepatotoxicidad, trastornos renales, edema laríngeo, hemorragia gastrointestinal, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y depresión de la médula ósea. Entre los eventos adversos más frecuentemente observados (2% ó más) en pacientes mayores de 12 años, se encuentran: Somnolencia, fatiga, boca seca, faringitis y mareos. En menos del 2% de los pacientes se ha reportado taquicardia, hipertensión, dolor torácico, edema en piernas y periférico, rubicundez y falla cardíaca pero la relación de causalidad no ha podido establecerse. Se han reportado reacciones manifiestas de hipersensibilidad como urticaria y erupciones en raras ocasiones. Se ha reportado la elevación transitoria de las transaminasas. Con la Difenhidramina se ha reportado somnolencia, fatiga, boca seca, taquicardia, midriasis, rubor facial, xerostomía, aumento del apetito, diarrea o constipación, disuria, retención urinaria y mareo. Eventos raros incluyen agranulocitosis, anemia hemolítica, convulsiones y trombocitopenia.

Con la Fenilefrina se han reportado inquietud, ansiedad, nerviosismo, alucinaciones, depresión del sistema nervioso central. Hipertensión arterial, dolor precordial, palpitaciones, arritmias y colapso cardiovascular con hipotensión. Disuria, debilidad, palidez periférica, náuseas, vómito, epigastralgia. Por la presencia de Dextrometorfano se puede presentar eventos adversos como náuseas, mareo, vómito, constipación, rash cutáneo, visión borrosa, nistagmus y somnolencia

Interacciones:

Acetaminofén: No se recomienda la ingesta de Alcohol si se encuentra tomando Acetaminofén, debido a que se aumenta el riesgo de presentar hepatotoxicidad. La administración de anticonvulsivantes que sean inductores enzimáticos, como la Teofilina, la atropina y la tintura de belladona (*Atropa belladonna*), los barbitúricos, la Carbamazepina y la Fenitoína aumentan la tasa de conversión de Acetaminofén hacia sus metabolitos hepatotóxicos; aumentando el riesgo de lesiones hepáticas. La administración de Vemurafenib, puede aumentar los niveles plasmáticos de Acetaminofén y otros fármacos que son metabolizados mediante las isoformas del Citocromo P450 CYP1A2 y CYP2D6.

La Sulfinpirazona puede aumentar la hepatotoxicidad potencial del Acetaminofén y disminuir sus efectos clínicos. El mecanismo puede estar relacionado con un aumento del metabolismo, con el consiguiente aumento de los metabolitos hepatotóxicos. Esta interacción es más preocupante en los casos de sobredosis de Acetaminofén.

La administración conjunta de Acetaminofén e Hidroxiprogesterona, disminuyen las concentraciones plasmáticas del primero, pero no se ha evidenciado ninguna implicación clínica de esto. Al ser administrado de manera simultánea con anticonvulsivantes, en teoría se podría aumentar el riesgo de sangrado, pero no se ha encontrado evidencia clínica de esto. Así mismo, al ser administrada con ácido acetilsalicílico, se puede disminuir el efecto antiagregante de ésta.

Se recomienda tener especial precaución al utilizar Acetaminofén en combinación con otros agentes potencialmente hepatotóxicos, como Leflunomida, Teriflunomida,

Mipomersen, Efavirenz, Emtricitabina, Epirubicina, Tenofovir, Isoniazida, Imatinib, Hiosciamina, Pirazinamida, Rifampicina, Morfina, Naltrexona, Tiopental, Interferon β -1b. La administración conjunta con fenotiazinas, se ha relacionado con la aparición de hipotermia severa.

El Nitrito de Sodio puede precipitar la formación de metahemoglobina, teóricamente, la administración conjunta con otros agentes que están asociados con la metahemoglobinemia, como el Acetaminofén, puede aumentar el riesgo de ésta. La Prilocaína en sus formas tópicas e inyectables ha sido relacionada con la aparición de metahemoglobinemia, al parecer el riesgo es mayor en los lactantes y los pacientes que reciben Acetaminofén y se presentan con deficiencias de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, metahemoglobinemia congénita o idiopática, anemia, enfermedad cardíaca y/o pulmonar, enfermedad vascular periférica, shock, sepsis y acidosis. Teóricamente, la administración concomitante de Acetaminofén y Busulfán puede aumentar las concentraciones plasmáticas de éste último. El mecanismo propuesto es la disminución del aclaramiento de Busulfán a través de los mecanismos de conjugación, debido a la reducción de los niveles de glutatión en sangre y los tejidos causados por Acetaminofén. Existen reportes de que la administración conjunta de Acetaminofén en dosis superiores a 1 g, pueden aumentar los niveles plasmáticos de Fenilefrina.

Difenhidramina: Puede presentarse interacción con los depresores del sistema nervioso central como el alcohol, los hipnóticos, los sedantes y derivados opioides. Con los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs), la atropina y los antidepresivos tricíclicos se prolonga e intensifica los efectos anticolinérgicos de los antihistamínicos y los efectos presores cardíacos de la Fenilefrina. Inhibe la enzima CYP2D6 del citocromo P450 lo que sugiere una posible interacción teórica con el metabolismo del Metoprolol. No debe usarse con Quinidina por un sinergismo Farmacodinámico y riesgos de causar prolongación del QT. Debe evitarse su uso con otros antihistamínicos de primera generación por una disminución de la transmisión colinérgica. En general los inhibidores de la actividad CYP como los antibióticos imidazólicos tipo Ketoconazol, macrólidos tipo Claritromicina y la Quinina pueden tener interacciones con la Difenhidramina.

Dextrometorfano: Las potenciales interacciones del Dextrometorfano ocurren más frecuentemente en relación a su metabolismo por el citocromo CYP2D6. Sin embargo no hay reportes de interacciones entre el Dextrometorfano y el uso concomitante con Difenhidramina. Otros fármacos o sustancias que compiten como sustratos por la acción de esta enzima puede aumentar o disminuir el metabolismo de estos fármacos. Existen reportes de uso combinado de Dextrometorfano con Quinidina (un inhibidor del CYP2D6) como parte de una estrategia para mejorar sus posibles efectos analgésicos en el manejo profiláctico del dolor. La Duloxetina, Fluoxetina, Venlafaxina y Paroxetina pueden aumentar y prolongar sus efectos al inhibir este citocromo. Se puede producir hipotensión, hiperpirexia, náuseas, mioclonias y coma (síndrome serotoninérgico) después de la administración concomitante de los inhibidores de la MAO con el Dextrometorfano. Cuando se coadministran los depresores del sistema nervioso central

como por ejemplo alcohol, hipnóticos, sedantes y antidepresivos tricíclicos con el Dextrometorfano puede presentarse un efecto aditivo.

Fenilefrina: Con los inhibidores de la monoaminoxidasa se prolonga e intensifica los efectos anticolinérgicos de los efectos presores cardiacos de la Fenilefrina. Las combinaciones de productos que contienen Fenilefrina y un broncodilatador simpaticomimético no deben ser usados simultáneamente con la epinefrina u otro fármaco simpaticomimético debido a que se puede presentar taquicardia o arritmias. Los antidepresivos tricíclicos, la atropina, la guanetidina, los fármacos oxitócicos pueden potenciar los efectos vasopresores de la Fenilefrina. Las fenotiazinas poseen algún efecto bloqueador α -adrenérgico, por lo tanto, la administración previa de una fenotiazina pueden reducir el efecto presor y la duración de la acción de la Fenilefrina. La Difenhidramina puede disminuir los efectos vasoactivos de la Fenilefrina sin tener otra interacción reportada

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario: Adultos y Niños mayores de 12 años: Administrar un sobre cada 12 horas.

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 asociación.
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 2016178583

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

Composición: Cada sobre de 15 g de polvo granulado para reconstituir a solución oral contiene: acetaminofén 500 mg, fenilefrina clorhidrato 10 mg, difenhidramina clorhidrato 25 mg y dextrometorfano bromhidrato 20 mg

Forma farmacéutica: Polvo Para Reconstituir a Solución

Indicaciones: Alivio sintomático del resfriado común

Contraindicaciones: No se puede administrar en niños menores de 12 años. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén (u otro analgésico),

Fenilefrina (u otro descongestionante), Difenhidramina (u otro antihistamínico) o Dextrometorfano. No administrar si presenta alergia a cualquiera de los componentes de la fórmula. No administrar en pacientes con hipertensión severa o enfermedad cardíaca. Precaución por interacción con medicamentos: No administre este producto si está tomando un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO) o después de dos semanas de suspender la medicina IMAO o un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS). Si está inseguro de que la medicina que está tomando contiene una IMAO, consulte a su médico antes de tomar este producto.

Contraindicado en pacientes que estén tomando otros medicamentos simpaticomiméticos (como descongestionantes, supresores del apetito (anorexígenos) y psicoestimulantes del tipo anfetamina). Con o en riesgo de desarrollar falla respiratoria (por ejemplo, aquellas personas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o neumonía, o durante un ataque de asma o una exacerbación de asma). Contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática.

Precauciones y advertencias:

No consumir simultáneamente con otros depresores del sistema nervioso central ni con bebidas alcohólicas. No administrar durante el embarazo, en especial en el tercer trimestre de embarazo y en la lactancia. No administrar en pacientes con diabetes, insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min.). Puede producir somnolencia, no conducir automóviles ni maquinaria pesada durante su consumo. Pregunte al médico antes de usar si usted tiene glaucoma, problemas para orinar debidos a un crecimiento de la próstata (hipertrofia prostática); una enfermedad pulmonar crónica (tal como bronquitis crónica, asma o enfisema); hipertensión; una enfermedad en el corazón; diabetes; alteraciones en la tiroides, insuficiencia renal o hepática. Si la fiebre se mantiene o empeora luego de 3 días consulte a su médico. Si el dolor u otros síntomas se mantienen o empeoran luego de 7 días, consulte a su médico. Puede producir somnolencia y mareos leves. Sea cuidadoso si maneja vehículos a motor u opera maquinaria. Consulte a un médico si está tomando sedantes o tranquilizantes ya que estos pueden aumentar la somnolencia. Si usted está en embarazo o lactando busque la ayuda de un profesional de la salud antes de usar este producto. Mantenga fuera del alcance de los niños. No exceda la dosis recomendada.

Reacciones adversas:

Durante el tratamiento con Acetaminofén a dosis terapéutica, se han reportado los siguientes eventos adversos: Reacciones de hipersensibilidad como anafilaxia, angioedema, erupciones cutáneas y urticaria, aumento de los niveles de ALT, hepatotoxicidad, trastornos renales, edema laríngeo, hemorragia gastrointestinal, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y depresión de la médula ósea. Entre los eventos adversos más frecuentemente observados (2% ó

más) en pacientes mayores de 12 años, se encuentran: Somnolencia, fatiga, boca seca, faringitis y mareos. En menos del 2% de los pacientes se ha reportado taquicardia, hipertensión, dolor torácico, edema en piernas y periférico, rubicundez y falla cardíaca pero la relación de causalidad no ha podido establecerse. Se han reportado reacciones manifiestas de hipersensibilidad como urticaria y erupciones en raras ocasiones. Se ha reportado la elevación transitoria de las transaminasas. Con la Difenhidramina se ha reportado somnolencia, fatiga, boca seca, taquicardia, midriasis, rubor facial, xerostomía, aumento del apetito, diarrea o constipación, disuria, retención urinaria y mareo. Eventos raros incluyen agranulocitosis, anemia hemolítica, convulsiones y trombocitopenia.

Con la Fenilefrina se han reportado inquietud, ansiedad, nerviosismo, alucinaciones, depresión del sistema nervioso central. Hipertensión arterial, dolor precordial, palpitaciones, arritmias y colapso cardiovascular con hipotensión. Disuria, debilidad, palidez periférica, náuseas, vómito, epigastralgia. Por la presencia de Dextrometorfano se puede presentar eventos adversos como náuseas, mareo, vómito, constipación, rash cutáneo, visión borrosa, nistagmus y somnolencia

Interacciones:

Acetaminofén: No se recomienda la ingesta de Alcohol si se encuentra tomando Acetaminofén, debido a que se aumenta el riesgo de presentar hepatotoxicidad. La administración de anticonvulsivantes que sean inductores enzimáticos, como la Teofilina, la atropina y la tintura de belladona (*Atropa belladonna*), los barbitúricos, la Carbamazepina y la Fenitoína aumentan la tasa de conversión de Acetaminofén hacia sus metabolitos hepatotóxicos; aumentando el riesgo de lesiones hepáticas. La administración de Vemurafenib, puede aumentar los niveles plasmáticos de Acetaminofén y otros fármacos que son metabolizados mediante las isoformas del Citocromo P450 CYP1A2 y CYP2D6.

La Sulfinpirazona puede aumentar la hepatotoxicidad potencial del Acetaminofén y disminuir sus efectos clínicos. El mecanismo puede estar relacionado con un aumento del metabolismo, con el consiguiente aumento de los metabolitos hepatotóxicos. Esta interacción es más preocupante en los casos de sobredosis de Acetaminofén.

La administración conjunta de Acetaminofén e Hidroxiprogesterona, disminuyen las concentraciones plasmáticas del primero, pero no se ha evidenciado ninguna implicación clínica de esto. Al ser administrado de manera simultánea con anticonvulsivantes, en teoría se podría aumentar el riesgo de sangrado, pero no se ha encontrado evidencia clínica de esto. Así mismo, al ser administrada con ácido acetilsalicílico, se puede disminuir el efecto antiagregante de ésta.

Se recomienda tener especial precaución al utilizar Acetaminofén en combinación con otros agentes potencialmente hepatotóxicos, como Leflunomida, Teriflunomida, Mipomersen, Efavirenz, Emtricitabina, Epirubicina, Tenofovir,

Isoniazida, Imatinib, Hiosciamina, Pirazinamida, Rifampicina, Morfina, Naltrexona, Tiopental, Interferon β -1b.

La administración conjunta con fenotiazinas, se ha relacionado con la aparición de hipotermia severa.

El Nitrito de Sodio puede precipitar la formación de metahemoglobina, teóricamente, la administración conjunta con otros agentes que están asociados con la metahemoglobinemia, como el Acetaminofén, puede aumentar el riesgo de ésta. La Prilocaína en sus formas tópicas e inyectables ha sido relacionada con la aparición de metahemoglobinemia, al parecer el riesgo es mayor en los lactantes y los pacientes que reciben Acetaminofén y se presentan con deficiencias de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, metahemoglobinemia congénita o idiopática, anemia, enfermedad cardíaca y/o pulmonar, enfermedad vascular periférica, shock, sepsis y acidosis. Teóricamente, la administración concomitante de Acetaminofén y Busulfán puede aumentar las concentraciones plasmáticas de éste último. El mecanismo propuesto es la disminución del aclaramiento de Busulfán a través de los mecanismos de conjugación, debido a la reducción de los niveles de glutatión en sangre y los tejidos causados por Acetaminofén. Existen reportes de que la administración conjunta de Acetaminofén en dosis superiores a 1 g, pueden aumentar los niveles plasmáticos de Fenilefrina.

Difenhidramina: Puede presentarse interacción con los depresores del sistema nervioso central como el alcohol, los hipnóticos, los sedantes y derivados opioides. Con los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs), la atropina y los antidepresivos tricíclicos se prolonga e intensifica los efectos anticolinérgicos de los antihistamínicos y los efectos presores cardiacos de la Fenilefrina. Inhibe la enzima CYP2D6 del citocromo P450 lo que sugiere una posible interacción teórica con el metabolismo del Metoprolol. No debe usarse con Quinidina por un sinergismo Farmacodinámico y riesgos de causar prolongación del QT. Debe evitarse su uso con otros antihistamínicos de primera generación por una disminución de la transmisión colinérgica. En general los inhibidores de la actividad CYP como los antibióticos imidazólicos tipo Ketoconazol, macrólidos tipo Claritromicina y la Quinina pueden tener interacciones con la Difenhidramina.

Dextrometorfano: Las potenciales interacciones del Dextrometorfano ocurren más frecuentemente en relación a su metabolismo por el citocromo CYP2D6. Sin embargo no hay reportes de interacciones entre el Dextrometorfano y el uso concomitante con Difenhidramina. Otros fármacos o sustancias que compiten como sustratos por la acción de esta enzima puede aumentar o disminuir el metabolismo de estos fármacos. Existen reportes de uso combinado de Dextrometorfano con Quinidina (un inhibidor del CYP2D6) como parte de una estrategia para mejorar sus posibles efectos analgésicos en el manejo profiláctico del dolor. La Duloxetina, Fluoxetina, Venlafaxina y Paroxetina pueden aumentar y prolongar sus efectos al inhibir este citocromo. Se puede producir hipotensión,

hiperpirexia, náuseas, mioclonias y coma (síndrome serotoninérgico) después de la administración concomitante de los inhibidores de la MAO con el Dextrometorfano. Cuando se coadministran los depresores del sistema nervioso central como por ejemplo alcohol, hipnóticos, sedantes y antidepresivos tricíclicos con el Dextrometorfano puede presentarse un efecto aditivo.

Fenilefrina: Con los inhibidores de la monoaminooxidasa se prolonga e intensifica los efectos anticolinérgicos de los efectos presores cardiacos de la Fenilefrina. Las combinaciones de productos que contienen Fenilefrina y un broncodilatador simpaticomimético no deben ser usados simultáneamente con la epinefrina u otro fármaco simpaticomimético debido a que se puede presentar taquicardia o arritmias. Los antidepresivos tricíclicos, la atropina, la guanetidina, los fármacos oxitócicos pueden potenciar los efectos vasopresores de la Fenilefrina. Las fenotiazinas poseen algún efecto bloqueador α -adrenérgico, por lo tanto, la administración previa de una fenotiazina pueden reducir el efecto presor y la duración de la acción de la Fenilefrina. La Difenhidramina puede disminuir los efectos vasoactivos de la Fenilefrina sin tener otra interacción reportada

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario: Adultos y Niños mayores de 12 años: Administrar un sobre cada 12 horas.

Condición de venta: Venta Libre

Norma farmacológica: 16.6.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir allegada mediante radicado No. 2016178583.

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. NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

3.1.5.1. INMUKEM

Expediente : 20109204
 Radicado : 2016061573 / 2016170653
 Fecha : 29/11/2016

Interesado : RB Pharmaceuticals S.A.S.
Fabricante : AlkemLaboratories LTD

Composición: Cada mL de suspensión oral contiene micofenolato de mofetilo 200 mg

Forma farmacéutica: Polvo oral para reconstituir a suspensión

Indicaciones: El micofenolato de mofetilo está indicado para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes que recibieron trasplante alogénico renal, cardíaco o hepático. El micofenolato de mofetilo deberá utilizarse concomitantemente con ciclosporina y corticosteroides

Contraindicaciones: Se han observado reacciones alérgicas a micofenolato de mofetilo; por lo tanto, el micofenolato de mofetilo está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al micofenolato de mofetilo, al ácido micofenólico o a cualquiera de los componentes del medicamento.

Precauciones y advertencias: Toxicidad Embriofetal

El micofenolato de mofetil (MMF) puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. El uso de MMF durante el embarazo se asocia con un mayor riesgo de pérdida del embarazo en el primer trimestre y un aumento del riesgo de malformaciones congénitas, especialmente en el oído externo y otras anomalías faciales incluyendo labio y paladar leporino y anomalías de las extremidades distales, corazón, esófago y riñón.

Prevención de la exposición en embarazo y planeación

Las mujeres con potencial reproductivo deberán estar conscientes del aumento del riesgo de pérdida del embarazo en el primer trimestre y de malformaciones congénitas y deberán ser orientadas sobre la prevención y planificación del embarazo y la recomendación de pruebas de embarazo y métodos de anticoncepción.

Linfoma y Malignidad

Los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor con combinación de medicamentos, incluyendo micofenolato de mofetilo, como parte de un régimen inmunosupresor están en mayor riesgo de desarrollar linfomas y otros tumores malignos, principalmente en la piel. El riesgo parece estar relacionado con la intensidad y la duración de la inmunosupresión más que con el uso de cualquier agente específico. Como es habitual en los pacientes con mayor riesgo de cáncer de piel, la exposición a la luz solar y a la luz UV deberá limitarse mediante el uso de ropa protectora y utilizar un protector solar con un factor de protección alto. Se desarrollaron enfermedades linfo-proliferativas o linfomas en el 0,4% al 1% de los pacientes tratados con micofenolato de mofetilo (2 g o 3 g) con otros agentes

inmunosupresores en los ensayos clínicos controlados de pacientes con trasplante renal, cardíaco y hepático.

En los pacientes pediátricos, no se han observado otros tumores malignos, además del trastorno linfoproliferativo (2/148 pacientes).

Combinación con otros agentes Inmunosupresores

El micofenolato de mofetilo se ha administrado en combinación con los siguientes agentes en ensayos clínicos: la globulina antitimocítica (ATGAM®), OKT3 (Orthoclone OKT3), ciclosporina (Sandimmune®, Neoral®) y corticosteroides. No se ha determinado la eficacia y seguridad de la utilización de micofenolato de mofetilo en combinación con otros agentes inmunosupresores.

Infecciones Graves

Los pacientes que reciben inmunosupresores, incluyendo micofenolato de mofetilo, están en mayor riesgo de desarrollar infecciones bacterianas, fúngicas, protozoarias y víricas nuevas o reactivadas, incluyendo infecciones oportunistas. Estas infecciones pueden conllevar a graves resultados, incluyendo resultados fatales. Debido al peligro de supresión excesiva del sistema inmunológico que puede aumentar la susceptibilidad a la infección, la combinación de la terapia inmunosupresora debe utilizarse con precaución.

Infecciones Virales Nuevas o Reactivadas

La nefropatía asociada a poliomavirus (NAP), la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), asociada al virus JC, infecciones de citomegalovirus (CMV), la reactivación de la hepatitis B (HBV) o la hepatitis C (HVC) han sido reportadas en pacientes tratados con inmunosupresores, incluyendo el micofenolato de mofetilo. La reducción de la inmunosupresión se debe considerar para los pacientes que presenten evidencia de infecciones víricas nuevas o reactivadas. Los médicos también deben considerar el riesgo que la reducción de la inmunosupresión representa para el funcionamiento del aloinjerto.

La nefropatía asociada a poliomavirus (NAP), especialmente debido a la infección del virus BK, se asocia con resultados graves, como el deterioro de la función renal y la pérdida del injerto renal. Monitorear al paciente puede ayudar a detectar pacientes con riesgo de NAP.

LMP, que a veces es mortal, comúnmente se presenta con hemiparesia, apatía, confusión, deficiencias cognitivas, y ataxia. Los factores de riesgo para LMP incluyen el tratamiento con terapias inmunosupresoras y deterioro de la función inmune. En pacientes inmunodeprimidos, los médicos deben considerar la LMP en el diagnóstico diferencial de pacientes que reportaron síntomas neurológicos y la consulta con un neurólogo debe ser considerada como clínicamente indicado.

El riesgo de la viremia por CMV y la enfermedad por CMV es más alta entre los receptores de trasplante seronegativos para CMV en el momento del trasplante que reciben un injerto de un donante CMV seropositivos. Los enfoques terapéuticos para la limitación de la enfermedad por CMV existen y deben ser proporcionados de manera rutinaria.

Monitorear al paciente puede ayudar a detectar pacientes con riesgo de enfermedad por CMV.

La reactivación viral ha sido reportada en pacientes infectados con HBV o HCV. Se recomienda monitorear a los pacientes infectados con hepatitis B o C en busca de signos clínicos y de laboratorio de infecciones activas de HBV o HCV.

Neutropenia

La neutropenia grave [recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $<0,5 \times 10^3/\text{mcl}$] se desarrolló en un máximo de 2,0% de los pacientes sometidos a trasplante renal, hasta el 2,8% de trasplantados cardiacos, y hasta el 3,6% de trasplantados hepáticos que recibían 3 g diarios de micofenolato de mofetilo. Los pacientes que reciben micofenolato de mofetilo deben ser monitorizados para la neutropenia. El desarrollo de neutropenia puede estar relacionado con micofenolato de mofetilo en sí mismo, medicaciones concomitantes, infecciones virales, o alguna combinación de estas causas.

Si se desarrolla neutropenia (RAN $<1,3 \times 10^3/\text{mcl}$), la dosificación con micofenolato de mofetilo debe ser interrumpida o reducir la dosis, realizar las pruebas de diagnóstico adecuados, y manejar al paciente adecuadamente. La neutropenia se ha observado con mayor frecuencia en el período comprendido entre 31 y 180 días después del trasplante en pacientes tratados para la prevención del rechazo renal, cardiaco y hepático.

Se les debe indicar a los pacientes que reciben micofenolato de mofetilo que reporten inmediatamente cualquier evidencia de infección, hematomas inesperados, hemorragias o cualquier otra manifestación de depresión de la médula ósea.

Aplasia Pura de Células Rojas (APCR)

Los casos de aplasia pura de células rojas (APCR) han sido reportados en pacientes tratados con micofenolato de mofetilo en combinación con otros agentes inmunosupresores. El mecanismo por los cuales el micofenolato de mofetilo provoca APCR es desconocida; la contribución relativa de otros inmunosupresores y sus combinaciones en un régimen de inmunosupresión también son desconocidos.

En algunos casos, APCR resultó ser reversible con la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento de micofenolato de mofetilo. En los pacientes trasplantados, sin embargo, la reducción de la inmunosupresión puede colocar el injerto en riesgo.

Embarazo

Las mujeres con potencial reproductivo deben ser conscientes del aumento del riesgo de pérdida del embarazo en el primer trimestre del embarazo y de las malformaciones congénitas, además, deben ser asesoradas sobre la prevención y la planificación del embarazo.

La planificación del embarazo

Para las pacientes que están considerando el embarazo, se deberán considerar los inmunosupresores alternativos con menor potencial de toxicidad embriofetal. Los riesgos y beneficios de micofenolato de mofetil se deben discutir con la paciente.

Desórdenes Gastrointestinales

La hemorragia gastrointestinal (que requiere hospitalización) se ha observado en aproximadamente 3% de los pacientes con trasplante renal, en 1,7% de trasplantados cardíacos, y en 5,4% de los pacientes con trasplante hepático tratados con 3 g de micofenolato de mofetilo diarios. En los pacientes pediátricos con trasplante renal, fueron observados 5/148 casos de hemorragia gastrointestinal (que requirieron hospitalización). Pocas veces se han observado perforaciones gastrointestinales. La mayoría de los pacientes que recibieron micofenolato de mofetilo también recibían otros medicamentos conocidos por estar asociados con estas complicaciones. Los pacientes con úlcera péptica activa fueron excluidos de la inscripción en los estudios con micofenolato de mofetilo. Dado que el micofenolato de mofetilo se ha asociado con una mayor incidencia de eventos adversos del sistema digestivo, incluyendo casos poco frecuentes de ulceraciones del tracto gastrointestinal, hemorragia y perforación, el micofenolato de mofetilo se debe administrar con precaución en pacientes con enfermedad activa grave del aparato digestivo.

Pacientes con Insuficiencia Renal

Los sujetos con insuficiencia renal crónica grave (TFG <25 ml/min/1,73 m²) que han recibido dosis únicas de micofenolato de mofetilo mostraron mayor plasma de MPA y AUCs del MPA con respecto a sujetos con menor grado de insuficiencia renal o voluntarios sanos normales. No hay datos disponibles en la seguridad de la exposición a largo plazo a estos niveles de MPAG. Las dosis de micofenolato de mofetilo mayores de 1 g dos veces al día administrados a pacientes con trasplante renal debe ser evitado y deben ser cuidadosos.

No hay datos disponibles para los pacientes sometidos a trasplante cardíaco o hepático con insuficiencia renal crónica grave. El micofenolato de mofetilo puede ser utilizado en pacientes con trasplante cardíaco o hepático con insuficiencia renal crónica grave si los beneficios potenciales superan los riesgos potenciales. En pacientes con la función renal retardada del injerto después del trasplante, la media de AUC del MPA 0-12 h fue comparable, pero AUC del MPAG 0-12 h fue de 2 veces a 3 veces mayor, en comparación con la observada en pacientes de post trasplante sin función renal del injerto retardada. En los tres estudios controlados de prevención del rechazo renal, hubo 298 de 1483 pacientes (20%) con función retardada del injerto.

Aunque los pacientes con función retardada del injerto tienen una mayor incidencia de ciertos eventos adversos (anemia, trombocitopenia, hiperpotasemia) que los pacientes sin retraso funcional del injerto, estos eventos no fueron más frecuentes en los pacientes que recibían micofenolato de mofetilo que en los que recibían azatioprina o placebo. No se recomienda el ajuste de la dosis para estos pacientes; sin embargo, deben ser observados cuidadosamente.

Infecciones en Pacientes con Trasplante Cardíaco

En los pacientes con trasplante cardíaco, la incidencia total de infecciones oportunistas fue aproximadamente 10% mayor en los pacientes tratados con micofenolato de mofetilo que en los que recibieron tratamiento con azatioprina, pero esta diferencia no se asoció con un exceso de mortalidad debido a la infección/sepsis entre los pacientes tratados con micofenolato de mofetilo.

Hubo más infecciones de virus del herpes (H. simplex, H. zoster y citomegalovirus) en pacientes con trasplante cardíaco tratados con micofenolato de mofetilo en comparación con aquellos tratados con azatioprina.

Reacciones adversas: Las principales reacciones adversas asociadas con la administración de micofenolato de mofetilo incluyen diarrea, leucopenia, sepsis, vomito, y hay evidencia de una frecuencia más alta de cierto tipo de infecciones, por ejemplo infección oportunista. Se ha mostrado que el perfil de eventos adversos asociados con la administración de micofenolato de mofetilo intravenoso es similar al observado luego de la administración de tipos orales de dosis de micofenolato de mofetilo.

Micofenolato de mofetilo oral

La incidencia de eventos adversos por micofenolato de mofetilo fue determinada en pruebas aleatorias, comparativas, de doble ciego en la prevención del rechazo en pacientes de trasplante renal (2 pruebas activas, 1 placebo de control), cardíaco (1 prueba activa controlada), y hepática (1 prueba activa comprobada).

Geriatría

Los pacientes mayores (≥ 65 años), particularmente aquellos que reciben micofenolato de mofetilo como parte de un régimen inmunosupresor, pueden estar en riesgo mayor riesgo de contraer ciertas infecciones (incluyendo enfermedad invasiva de tejidos de citomegalovirus [CMV]) y posiblemente hemorragia gastrointestinal y edema pulmonar, en comparación con pacientes más jóvenes.

Los datos de seguridad son resumidos abajo para todas las pruebas controladas en pacientes de trasplante renal (2 pruebas), cardíaco (1 prueba, y hepático (1 prueba).

Aproximadamente 53% de los pacientes renales, 65% de los pacientes cardíacos, y 48% de los pacientes hepáticos han sido tratados por más de un año.

Interacciones:

Los estudios de interacción de otros medicamentos con el micofenolato de mofetilo se han adelantado con aciclovir, antiácidos, colestiramina, ciclosporina, ganciclovir, contraceptivos orales, sevelamer, trimetoprima/sulfametoxazol, norfloxacin, y metronidazol. No se han adelantado estudios de interacción con otros medicamentos que pueden ser comúnmente administrados a los pacientes de trasplante renal, cardíaco o hepático. El micofenolato de mofetilo no ha sido administrado concomitantemente con azatioprina.

Aciclovir

La coadministración de micofenolato de mofetilo (1 g) y aciclovir (800 mg) a 12 voluntarios sanos no resultó en un cambio significativo en el AUC del MPA ni en el C_{max}. Sin embargo, las AUC del MPAG y del aciclovir plasmáticos crecieron 10.6% y 21.9% respectivamente. Puesto que las concentraciones del MPAG plasmático se incrementan en presencia de insuficiencia renal, así como las concentraciones de aciclovir, existe la posibilidad de que el micofenolato de mofetilo y el aciclovir o su prodroga (eg, valaciclovir) compitan por la secreción tubular, incrementando aún más la concentración de ambos medicamentos.

Antiácidos con hidróxidos de magnesio y aluminio

La absorción de una dosis única de micofenolato de mofetilo (2 g) decreció cuando se administró a 10 pacientes de artritis reumatoide que también tomaban Maalox® TC (10 ml cuatro veces al día). El C_{max} y la AUC (0-24h) del MPA fueron 33% y 17% más bajos, respectivamente, que cuando el micofenolato de mofetilo se administró solo bajo condiciones de ayuno. El micofenolato de mofetilo puede ser administrado a pacientes que también estén tomando antiácidos que contengan hidróxidos de aluminio y magnesio, sin embargo, se recomienda que el micofenolato de mofetilo y el antiácido no se administren simultáneamente.

Inhibidores de la bomba de protones (PPIs)

Se ha reportado que la coadministración de PPIs (e.g., lansoprazol, pantoprazol) en dosis única a voluntarios sanos, y de múltiples dosis a pacientes de trasplantes que reciben micofenolato de mofetilo, reduce la exposición al ácido micofenólico (MPA). Una reducción aproximada de 30 a 70% en el C_{max} y de 25% a 35% en el AUC del MPA ha sido observada, posiblemente debido a la baja de la solubilidad del MPA en un pH gástrico mayor. El impacto clínico de la exposición reducida al MPA en el rechazo de órganos no ha sido establecido en pacientes de trasplante que reciben PPIs y micofenolato de mofetilo. Puesto que la relevancia clínica no se ha establecido, los PPIs deben usarse con precaución cuando se coadministren a pacientes que estén siendo tratados con micofenolato de mofetilo.

Colestiramina

Luego de la administración de una dosis única de 1.5 g de micofenolato de mofetilo a 12 voluntarios sanos pretratados con 4 g tres veces al día de colestiramina por 4 días, el AUC del MPA decreció aproximadamente 40%. Esta baja es consistente con la interrupción de la recirculación enterohepática que puede ser causada por el enlace del MPAG recirculante con la colestiramina en el intestino. También se anticipa algún grado de recirculación enterohepática luego de la administración intravenosa de micofenolato de mofetilo. Por lo tanto, no se recomienda que se dé micofenolato de mofetilo con colestiramina u otros agentes que puedan interferir con la recirculación enterohepática.

Ciclosporina

La farmacocinética de la ciclosporina (Sandimmune®), en dosis de 275 a 415 mg/día no fue afectada por dosis única o múltiples de 1.5 g dos veces al día de micofenolato de mofetilo en 10 pacientes estables de trasplante renal. La AUC (0-12h) media ($\pm$ SD) y el Cmax de la ciclosporina luego de 14 días de múltiples dosis de micofenolato de mofetilo fue 3290 ($\pm$ 822) ngh/ml y 753 ($\pm$ 161) ng/ml, respectivamente, comparado con 3245 ($\pm$ 1088) ngh/ml y 700 ($\pm$ 246) ng/ml, respectivamente, una semana antes de la administración de micofenolato de mofetilo. En pacientes de trasplante renal, la exposición media al MPA (AUC 0-12h) fue aproximadamente 30-50% mayor cuando se administró el micofenolato de mofetilo sin la ciclosporina comparado con la administración conjunta de micofenolato de mofetilo y ciclosporina. Esta interacción se debe a la inhibición de la ciclosporina del transportador de la proteína asociada a la resistencia a múltiples medicamentos 2 (MRP-2) en el tracto biliar, previniendo por lo tanto la excreción del MPAG a la bilis, lo que ocasionaría la recirculación enterohepática del MPA. Esta información debe tomarse en consideración cuando el MMF es usado sin la ciclosporina.

Ganciclovir

Luego de la administración de una dosis única a 12 pacientes estables de trasplante renal, no se observó ninguna interacción farmacocinética entre el micofenolato de mofetilo (1.5 g) y el ganciclovir (5 mg/kg) intravenoso. Las AUC medias ($\pm$ SD) y el Cmax (n=10) del ganciclovir fueron 54.3 ($\pm$ 19.0) μ gh/ml y 11.5 ($\pm$ 1.8) μ g/ml, respectivamente, luego de la coadministración de los dos medicamentos, comparado con 51.0 ($\pm$ 17.0) μ gh/ml y 10.6 ($\pm$ 2.0) μ g/ml, respectivamente, luego de la administración del ganciclovir únicamente. Puesto que las concentraciones del MPAG plasmático incrementan en presencia de insuficiencia renal, como sucede con las concentraciones de ganciclovir, los dos medicamentos competirán por secreción tubular lo que puede incrementar aún más las concentraciones de ambos medicamentos.

Los pacientes con insuficiencia renal a los que se les coadministró el MMF y el ganciclovir o su prodroga (eg, valganciclovir) deben ser monitoreados cuidadosamente.

Contraceptivos orales

Un estudio de coadministración de micofenolato de mofetilo (1 g dos veces al día) y contraceptivos orales combinados que contuvieran etinilestradiol (0.02 mg a 0.04 mg) y levonorgestrel (0.05 mg a 0.20 mg), desogestrel (0.15 mg) o gestodeno (0.05 mg a 0.10 mg) fue conducido en 18 mujeres con soriasis a lo largo de 3 ciclos menstruales consecutivos. El AUC (0-24h) promedio fue similar para el etinilestradiol y el 3-keto desogestrel; sin embargo, el AUC(0-24h) promedio de levonorgestrel decreció significativamente en alrededor de 15%. Existió una gran variabilidad entre pacientes (%CV en el rango de 60% a 70%) en los datos, especialmente para el etinilestradiol. Los niveles séricos promedio de LH, FSH y progesterona no fueron afectados significativamente. El micofenolato de mofetilo puede no tener ninguna influencia en la acción supresora de la ovulación de los contraceptivos orales estudiados. Se recomienda coadministrar micofenolato de mofetilo con contraceptivos hormonales (eg, píldora de

control de maternidad, parche transdérmico, anillo vaginal, inyección, e implante) con cuidado y usar métodos contraceptivos de barrera adicionalmente.

Sevelamer

La administración concomitante de sevelamer y micofenolato de mofetilo en pacientes adultos y pediátricos hizo que el Cmax medio del MPA, y la AUC (0-12h) bajaran un 36% y un 26% respectivamente. Estos datos sugieren que el sevelamer y otros enlazadores de fosfato libres de calcio no deberían administrarse simultáneamente con micofenolato de mofetilo. Alternativamente, se recomienda que el sevelamer y otros enlazadores de fosfato libres de calcio puedan darse 2 horas después del consumo del micofenolato de mofetilo para minimizar el impacto en la absorción de MPA.

Trimetoprima/sulfametoxazol

Después de la administración de una dosis única de micofenolato de mofetilo (1.5 g) a 12 pacientes hombres voluntarios sanos en el día 8 de una serie de 10 días de 160 mg de Trimetoprima/ 800 mg de sulfametoxazol, administrados dos veces al día, no se encontró efecto en la biodisponibilidad del MPA. El AUC medio ($\pm$ SD) y el Cmax del MPA luego de la administración concomitante fueron 75.2 ($\pm$ 19.8) μ gh/ml y 34.0 ($\pm$ 6.6) μ g/ml, respectivamente, comparado con 79.2 ($\pm$ 27.9) μ gh/ml y 34.2 ($\pm$ 10.7) μ g/ml, respectivamente, luego de la administración de micofenolato de mofetilo únicamente.

Norfloxacin y metronidazol

Después de la administración de una dosis única de micofenolato de mofetilo (1 g) a 11 pacientes voluntarios sanos en el día 4 de una serie de 5 días de una combinación de norfloxacin y metronidazol, el AUC(0-48h) del MPA promedio se redujo significativamente en 33% comparado con la administración de micofenolato de mofetilo únicamente ($p < 0.05$). Por lo tanto, no se recomienda que el micofenolato de mofetilo sea dado junto a la combinación de norfloxacin y metronidazol. No hubo efecto significativo en el AUC(0-48h) del MPA promedio cuando el micofenolato de mofetilo fue administrado concomitantemente con norfloxacin o metronidazol por separado. El AUC(0-48h) del MPA ($\pm$ SD) luego de la coadministración de micofenolato de mofetilo con norfloxacin o metronidazol por separado fue 48.3 ($\pm$ 24) μ g•h/ml y 42.7 ($\pm$ 23) μ g•h/ml, respectivamente, en comparación con 56.2 ($\pm$ 24) μ g•h/ml luego de la administración de micofenolato de mofetilo únicamente.

Ciprofloxacina y amoxicilina más ácido clavulánico

Un total de 64 receptores de trasplante renal tratados con micofenolato de mofetilo recibieron 500 mg dos veces al día de ciprofloxacina oral o 375mg tres veces al día de amoxicilina más ácido clavulánico por 14 o como mínimo 7 días. Aproximadamente el 50% de las reducciones en los valles promedio de las concentraciones de MPA (predosis) desde la línea base (micofenolato de mofetilo únicamente) se observó luego de 3 días de comenzar el consumo de la ciprofloxacina oral o de la amoxicilina más ácido clavulánico. Estas reducciones en los valles de las concentraciones de MPA tendieron a disminuir

dentro de 14 días de la terapia antibiótica y cesaron dentro de los 3 días siguientes a la discontinuación de los antibióticos. El mecanismo postulado para esta interacción es una reducción inducida por antibiótico de los organismos entéricos poseedores de glucoronidasa que condujo a un decrecimiento de la recirculación enterohepática de MPA. El cambio en el nivel de los valles puede no representar fielmente la exposición en general al MPA; por lo tanto, la relevancia clínica de estas observaciones no es muy clara.

Rifampina

En un único caso de paciente de trasplante de corazón-pulmón, luego de la corrección por dosis, se observó una caída del 67% en la exposición al MPA (AUC 0-12h) con administración concomitante de micofenolato de mofetilo y rifampina. Por lo tanto, no se recomienda que se dé micofenolato de mofetilo junto con rifampina a menos que los beneficios sean mayores que los riesgos.

Otras interacciones

El valor medido para el aclaramiento renal del MPAG indica que la remoción ocurre por secreción tubular renal así como por filtración glomerular. En consistencia con esto, la coadministración de probenecid, un conocido inhibidor de la secreción tubular, con micofenolato de mofetilo en monos resultó en un incremento de 3 veces en el AUC del MPAG plasmático y en un incremento de 2 veces en el AUC del MPA plasmático. Por eso, otras drogas de las que se conocen son objeto de secreción tubular renal pueden competir con el MPAG y por lo tanto elevar las concentraciones plasmáticas de MPAG o del otro medicamento que sufra secreción tubular.

Los medicamentos que alteran la flora intestinal pueden interactuar con el micofenolato de mofetilo al perturbar la recirculación enterohepática. La interferencia en la hidrólisis de MPAG puede llevar a menos MPA disponible para absorción.

Vacunas vivas

Durante el tratamiento con micofenolato de mofetilo, el uso de vacunas vivas atenuadas debe evitarse y los pacientes deben ser avisados que las vacunas pueden ser menos efectivas. La vacuna contra la influenza puede ser de valor. Quienes hacen las prescripciones deben referirse a las directrices nacionales para vacunación contra la influenza.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario: Trasplante Renal Adultos

Una dosis de 1 g administrado por vía oral o por vía intravenosa (durante NO MENOS DE DOS HORAS) dos veces al día (dosis diaria de 2 g) es recomendada para pacientes con trasplante renal. Aunque una dosis de 1,5 g fue administrada (dosis diaria de 3 g) dos veces al día en los ensayos clínicos y demostró ser segura y eficaz, no se pudo

establecer una ventaja de eficacia para pacientes con trasplante renal. Los pacientes que recibieron 2 g/día de micofenolato de mofetilo demostraron un mejor perfil de seguridad total que los pacientes que recibieron 3 g/día de micofenolato de mofetilo.

Pediátricos (3 meses a 18 años de edad)

La dosis recomendada de micofenolato de mofetilo suspensión oral es de 600 mg/m² administrada dos veces al día (hasta la dosis máxima diaria de 2 g/10 ml de suspensión oral). Los pacientes con una superficie corporal de 1,25 m² a 1,5 m² se pueden dosificar con cápsulas de micofenolato de mofetilo en una dosis de 750 mg dos veces al día (1,5 g dosis diaria). Los pacientes con una superficie corporal > 1,5 m² se pueden dosificar con cápsulas o tabletas de micofenolato de mofetilo a una dosis de 1 g dos veces al día (2 g dosis diaria).

Trasplante Cardíaco

Adultos

Una dosis de 1,5 g dos veces al día administrado por vía intravenosa (durante NO MENOS DE DOS HORAS) o 1,5 g dos veces al día por vía oral (dosis diaria de 3 g) es recomendado en pacientes adultos con trasplante cardíaco.

Trasplante Hepático

Adultos

Una dosis de 1 g dos veces al día administrado por vía intravenosa (durante NO MENOS DE DOS HORAS) o 1,5 g dos veces al día (dosis diaria de 3 g) es recomendada para pacientes adultos con trasplante hepático.

La dosis oral inicial de micofenolato de mofetilo deberá administrarse tan pronto como sea posible después del trasplante renal, cardíaco o hepático. Los alimentos no tienen efecto sobre el AUC del MPA, pero se ha demostrado que disminuye la C_{max} del MPA en un 40%. Por lo tanto, se recomienda que el micofenolato de mofetilo sea administrado con el estómago vacío. Sin embargo, en pacientes con trasplante renal estable, si es necesario, micofenolato de mofetilo puede ser administrado con alimentos.

Se les deberá indicar a los pacientes tomar una dosis olvidada tan pronto como lo recuerde, excepto si está cerca de la dosis siguiente, y luego continuar tomando el micofenolato de mofetilo en los horarios habituales. Nota: Si es necesario, micofenolato de mofetilo suspensión oral puede ser administrado a través de una sonda nasogástrica con un tamaño mínimo de 8 French (mínimo 1,7 mm de diámetro interior).

Pacientes con insuficiencia hepática

No se recomiendan ajustes de la dosis para los pacientes con enfermedad renal grave del parénquima hepático. Sin embargo, no se sabe si son necesarios ajustes de la dosis para la enfermedad hepática con otras etiologías. No hay datos disponibles para los pacientes sometidos a trasplante cardíaco con enfermedad grave del parénquima hepático.

Geriátricos

La dosis oral recomendada de 1 g dos veces al día para los pacientes con trasplante renal, 1,5 g dos veces al día para pacientes con trasplante cardíaco, y 1 g dos veces al día administrados por vía intravenosa o 1,5 g dos veces al día administrado por vía oral en pacientes sometidos a trasplante hepático es apropiado para pacientes de edad avanzada.

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. 2016012834, emitido en el Acta No. 22 de 2016, numeral 3.1.5.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica y nueva concentración.
- Inserto allegado mediante radicado No. 2016170653

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 22 de 2016, numeral 3.1.5.1., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada mL de suspensión oral contiene micofenolato de mofetilo 200 mg

Forma farmacéutica: Polvo oral para reconstituir a suspensión

Indicaciones: El micofenolato de mofetilo está indicado para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes que recibieron trasplante alogénico renal, cardíaco o hepático. El micofenolato de mofetilo deberá utilizarse concomitantemente con ciclosporina y corticosteroides

Contraindicaciones: Se han observado reacciones alérgicas a micofenolato de mofetilo; por lo tanto, el micofenolato de mofetilo está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al micofenolato de mofetilo, al ácido micofenólico o a cualquiera de los componentes del medicamento.

Precauciones y advertencias: Toxicidad Embriofetal

El micofenolato de mofetil (MMF) puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. El uso de MMF durante el embarazo se asocia con un mayor riesgo de pérdida del embarazo en el primer trimestre y un aumento del riesgo de malformaciones congénitas, especialmente en el oído externo y otras

anormalidades faciales incluyendo labio y paladar leporino y anomalías de las extremidades distales, corazón, esófago y riñón.

Prevención de la exposición en embarazo y planeación

Las mujeres con potencial reproductivo deberán estar conscientes del aumento del riesgo de pérdida del embarazo en el primer trimestre y de malformaciones congénitas y deberán ser orientadas sobre la prevención y planificación del embarazo y la recomendación de pruebas de embarazo y métodos de anticoncepción.

Linfoma y Malignidad

Los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor con combinación de medicamentos, incluyendo micofenolato de mofetilo, como parte de un régimen inmunosupresor están en mayor riesgo de desarrollar linfomas y otros tumores malignos, principalmente en la piel. El riesgo parece estar relacionado con la intensidad y la duración de la inmunosupresión más que con el uso de cualquier agente específico.

Como es habitual en los pacientes con mayor riesgo de cáncer de piel, la exposición a la luz solar y a la luz UV deberá limitarse mediante el uso de ropa protectora y utilizar un protector solar con un factor de protección alto.

Se desarrollaron enfermedades linfo-proliferativas o linfomas en el 0,4% al 1% de los pacientes tratados con micofenolato de mofetilo (2 g o 3 g) con otros agentes inmunosupresores en los ensayos clínicos controlados de pacientes con trasplante renal, cardíaco y hepático.

En los pacientes pediátricos, no se han observado otros tumores malignos, además del trastorno linfoproliferativo (2/148 pacientes).

Combinación con otros agentes Inmunosupresores

El micofenolato de mofetilo se ha administrado en combinación con los siguientes agentes en ensayos clínicos: la globulina antitimocítica (ATGAM®), OKT3 (Orthoclone OKT3), ciclosporina (Sandimmune®, Neoral®) y corticosteroides. No se ha determinado la eficacia y seguridad de la utilización de micofenolato de mofetilo en combinación con otros agentes inmunosupresores.

Infecciones Graves

Los pacientes que reciben inmunosupresores, incluyendo micofenolato de mofetilo, están en mayor riesgo de desarrollar infecciones bacterianas, fúngicas, protozoarias y víricas nuevas o reactivadas, incluyendo infecciones oportunistas. Estas infecciones pueden conllevar a graves resultados, incluyendo resultados fatales. Debido al peligro de supresión excesiva del sistema inmunológico que puede aumentar la susceptibilidad a la infección, la combinación de la terapia inmunosupresora debe utilizarse con precaución.

Infecciones Virales Nuevas o Reactivadas

La nefropatía asociada a poliomavirus (NAP), la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), asociada al virus JC, infecciones de citomegalovirus (CMV), la reactivación de la hepatitis B (HBV) o la hepatitis C (HVC) han sido reportadas en pacientes tratados con inmunosupresores, incluyendo el micofenolato de mofetilo. La reducción de la inmunosupresión se debe considerar para los pacientes que presenten evidencia de infecciones víricas nuevas o reactivadas. Los médicos también deben considerar el riesgo que la reducción de la inmunosupresión representa para el funcionamiento del aloinjerto.

La nefropatía asociada a poliomavirus (NAP), especialmente debido a la infección del virus BK, se asocia con resultados graves, como el deterioro de la función renal y la pérdida del injerto renal. Monitorear al paciente puede ayudar a detectar pacientes con riesgo de NAP.

LMP, que a veces es mortal, comúnmente se presenta con hemiparesia, apatía, confusión, deficiencias cognitivas, y ataxia. Los factores de riesgo para LMP incluyen el tratamiento con terapias inmunosupresoras y deterioro de la función inmune. En pacientes inmunodeprimidos, los médicos deben considerar la LMP en el diagnóstico diferencial de pacientes que reportaron síntomas neurológicos y la consulta con un neurólogo debe ser considerada como clínicamente indicado.

El riesgo de la viremia por CMV y la enfermedad por CMV es más alta entre los receptores de trasplante seronegativos para CMV en el momento del trasplante que reciben un injerto de un donante CMV seropositivos. Los enfoques terapéuticos para la limitación de la enfermedad por CMV existen y deben ser proporcionados de manera rutinaria. Monitorear al paciente puede ayudar a detectar pacientes con riesgo de enfermedad por CMV.

La reactivación viral ha sido reportada en pacientes infectados con HBV o HCV. Se recomienda monitorear a los pacientes infectados con hepatitis B o C en busca de signos clínicos y de laboratorio de infecciones activas de HBV o HCV.

Neutropenia

La neutropenia grave [recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $<0,5 \times 10^3/\text{mcl}$] se desarrolló en un máximo de 2,0% de los pacientes sometidos a trasplante renal, hasta el 2,8% de trasplantados cardíacos, y hasta el 3,6% de trasplantados hepáticos que recibían 3 g diarios de micofenolato de mofetilo. Los pacientes que reciben micofenolato de mofetilo deben ser monitorizados para la neutropenia. El desarrollo de neutropenia puede estar relacionado con micofenolato de mofetilo en sí mismo, medicaciones concomitantes, infecciones virales, o alguna combinación de estas causas.

Si se desarrolla neutropenia (RAN $<1,3 \times 10^3/\text{mcl}$), la dosificación con micofenolato de mofetilo debe ser interrumpida o reducir la dosis, realizar las pruebas de diagnóstico adecuados, y manejar al paciente adecuadamente. La neutropenia se ha observado con mayor frecuencia en el período comprendido entre 31 y 180 días

después del trasplante en pacientes tratados para la prevención del rechazo renal, cardíaco y hepático.

Se les debe indicar a los pacientes que reciben micofenolato de mofetilo que reporten inmediatamente cualquier evidencia de infección, hematomas inesperados, hemorragias o cualquier otra manifestación de depresión de la médula ósea.

Aplasia Pura de Células Rojas (APCR)

Los casos de aplasia pura de células rojas (APCR) han sido reportados en pacientes tratados con micofenolato de mofetilo en combinación con otros agentes inmunosupresores. El mecanismo por el cual el micofenolato de mofetilo provoca APCR es desconocida; la contribución relativa de otros inmunosupresores y sus combinaciones en un régimen de inmunosupresión también son desconocidos.

En algunos casos, APCR resultó ser reversible con la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento de micofenolato de mofetilo. En los pacientes trasplantados, sin embargo, la reducción de la inmunosupresión puede colocar el injerto en riesgo.

Embarazo

Las mujeres con potencial reproductivo deben ser conscientes del aumento del riesgo de pérdida del embarazo en el primer trimestre del embarazo y de las malformaciones congénitas, además, deben ser asesoradas sobre la prevención y la planificación del embarazo.

La planificación del embarazo

Para las pacientes que están considerando el embarazo, se deberán considerar los inmunosupresores alternativos con menor potencial de toxicidad embriofetal. Los riesgos y beneficios de micofenolato de mofetil se deben discutir con la paciente.

Desórdenes Gastrointestinales

La hemorragia gastrointestinal (que requiere hospitalización) se ha observado en aproximadamente 3% de los pacientes con trasplante renal, en 1,7% de trasplantados cardíacos, y en 5,4% de los pacientes con trasplante hepático tratados con 3 g de micofenolato de mofetilo diarios. En los pacientes pediátricos con trasplante renal, fueron observados 5/148 casos de hemorragia gastrointestinal (que requirieron hospitalización).

Pocas veces se han observado perforaciones gastrointestinales. La mayoría de los pacientes que recibieron micofenolato de mofetilo también recibían otros medicamentos conocidos por estar asociados con estas complicaciones. Los pacientes con úlcera péptica activa fueron excluidos de la inscripción en los estudios con micofenolato de mofetilo. Dado que el micofenolato de mofetilo se ha asociado con una mayor incidencia de eventos adversos del sistema digestivo,

incluyendo casos poco frecuentes de ulceraciones del tracto gastrointestinal, hemorragia y perforación, el micofenolato de mofetilo se debe administrar con precaución en pacientes con enfermedad activa grave del aparato digestivo.

Pacientes con Insuficiencia Renal

Los sujetos con insuficiencia renal crónica grave (TFG <25 ml/min/1,73 m²) que han recibido dosis únicas de micofenolato de mofetilo mostraron mayor plasma de MPA y AUCs del MPA con respecto a sujetos con menor grado de insuficiencia renal o voluntarios sanos normales. No hay datos disponibles en la seguridad de la exposición a largo plazo a estos niveles de MPAG. Las dosis de micofenolato de mofetilo mayores de 1 g dos veces al día administrados a pacientes con trasplante renal debe ser evitado y deben ser cuidadosos.

No hay datos disponibles para los pacientes sometidos a trasplante cardíaco o hepático con insuficiencia renal crónica grave. El micofenolato de mofetilo puede ser utilizado en pacientes con trasplante cardíaco o hepático con insuficiencia renal crónica grave si los beneficios potenciales superan los riesgos potenciales. En pacientes con la función renal retardada del injerto después del trasplante, la media de AUC del MPA 0-12 h fue comparable, pero AUC del MPAG 0-12 h fue de 2 veces a 3 veces mayor, en comparación con la observada en pacientes de post trasplante sin función renal del injerto retardada. En los tres estudios controlados de prevención del rechazo renal, hubo 298 de 1483 pacientes (20%) con función retardada del injerto.

Aunque los pacientes con función retardada del injerto tienen una mayor incidencia de ciertos eventos adversos (anemia, trombocitopenia, hiperpotasemia) que los pacientes sin retraso funcional del injerto, estos eventos no fueron más frecuentes en los pacientes que recibían micofenolato de mofetilo que en los que recibían azatioprina o placebo. No se recomienda el ajuste de la dosis para estos pacientes; sin embargo, deben ser observados cuidadosamente.

Infecciones en Pacientes con Trasplante Cardíaco

En los pacientes con trasplante cardíaco, la incidencia total de infecciones oportunistas fue aproximadamente 10% mayor en los pacientes tratados con micofenolato de mofetilo que en los que recibieron tratamiento con azatioprina, pero esta diferencia no se asoció con un exceso de mortalidad debido a la infección/sepsis entre los pacientes tratados con micofenolato de mofetilo.

Hubo más infecciones de virus del herpes (H. simplex, H. zoster y citomegalovirus) en pacientes con trasplante cardíaco tratados con micofenolato de mofetilo en comparación con aquellos tratados con azatioprina.

Reacciones adversas: Las principales reacciones adversas asociadas con la administración de micofenolato de mofetilo incluyen diarrea, leucopenia, sepsia, vomito, y hay evidencia de una frecuencia más alta de cierto tipo de infecciones, por ejemplo infección oportunista. Se ha mostrado que el perfil de eventos

adversos asociados con la administración de micofenolato de mofetilo intravenoso es similar al observado luego de la administración de tipos orales de dosis de micofenolato de mofetilo.

Micofenolato de mofetilo oral

La incidencia de eventos adversos por micofenolato de mofetilo fue determinada en pruebas aleatorias, comparativas, de doble ciego en la prevención del rechazo en pacientes de trasplante renal (2 pruebas activas, 1 placebo de control), cardíaco (1 prueba activa controlada), y hepática (1 prueba activa comprobada).

Geriatría

Los pacientes mayores (≥ 65 años), particularmente aquellos que reciben micofenolato de mofetilo como parte de un régimen inmunosupresor, pueden estar en riesgo mayor riesgo de contraer ciertas infecciones (incluyendo enfermedad invasiva de tejidos de citomegalovirus [CMV]) y posiblemente hemorragia gastrointestinal y edema pulmonar, en comparación con pacientes más jóvenes.

Los datos de seguridad son resumidos abajo para todas las pruebas controladas en pacientes de trasplante renal (2 pruebas), cardíaco (1 prueba, y hepático (1 prueba).

Aproximadamente 53% de los pacientes renales, 65% de los pacientes cardíacos, y 48% de los pacientes hepáticos han sido tratados por más de un año.

Interacciones:

Los estudios de interacción de otros medicamentos con el micofenolato de mofetilo se han adelantado con aciclovir, antiácidos, colestiramina, ciclosporina, ganciclovir, contraconceptivos orales, sevelamer, trimetoprima/sulfametoxazol, norfloxacin, y metronidazol. No se han adelantado estudios de interacción con otros medicamentos que pueden ser comúnmente administrados a los pacientes de trasplante renal, cardíaco o hepático. El micofenolato de mofetilo no ha sido administrado concomitantemente con azatiopirina.

Aciclovir

La coadministración de micofenolato de mofetilo (1 g) y aciclovir (800 mg) a 12 voluntarios sanos no resultó en un cambio significativo en el AUC del MPA ni en el C_{max}. Sin embargo, las AUC del MPAG y del aciclovir plasmáticos crecieron 10.6% y 21.9% respectivamente. Puesto que las concentraciones del MPAG plasmático se incrementan en presencia de insuficiencia renal, así como las concentraciones de aciclovir, existe la posibilidad de que el micofenolato de mofetilo y el aciclovir o su prodroga (eg, valaciclovir) compitan por la secreción tubular, incrementando aún más la concentración de ambos medicamentos.

Antiácidos con hidróxidos de magnesio y aluminio

La absorción de una dosis única de micofenolato de mofetilo (2 g) decreció cuando se administró a 10 pacientes de artritis reumatoide que también tomaban Maalox® TC (10 ml cuatro veces al día). El Cmax y la AUC (0-24h) del MPA fueron 33% y 17% más bajos, respectivamente, que cuando el micofenolato de mofetilo se administró solo bajo condiciones de ayuno. El micofenolato de mofetilo puede ser administrado a pacientes que también estén tomando antiácidos que contengan hidróxidos de aluminio y magnesio, sin embargo, se recomienda que el micofenolato de mofetilo y el antiácido no se administren simultáneamente.

Inhibidores de la bomba de protones (PPIs)

Se ha reportado que la coadministración de PPIs (e.g., lansoprazol, pantoprazol) en dosis única a voluntarios sanos, y de múltiples dosis a pacientes de trasplantes que reciben micofenolato de mofetilo, reduce la exposición al ácido micofenólico (MPA). Una reducción aproximada de 30 a 70% en el Cmax y de 25% a 35% en el AUC del MPA ha sido observada, posiblemente debido a la baja de la solubilidad del MPA en un pH gástrico mayor. El impacto clínico de la exposición reducida al MPA en el rechazo de órganos no ha sido establecido en pacientes de trasplante que reciben PPIs y micofenolato de mofetilo. Puesto que la relevancia clínica no se ha establecido, los PPIs deben usarse con precaución cuando se coadministren a pacientes que estén siendo tratados con micofenolato de mofetilo.

Colestiramina

Luego de la administración de una dosis única de 1.5 g de micofenolato de mofetilo a 12 voluntarios sanos pretratados con 4 g tres veces al día de colestiramina por 4 días, el AUC del MPA decreció aproximadamente 40%. Esta baja es consistente con la interrupción de la recirculación enterohepática que puede ser causada por el enlace del MPAG recirculante con la colestiramina en el intestino. También se anticipa algún grado de recirculación enterohepática luego de la administración intravenosa de micofenolato de mofetilo. Por lo tanto, no se recomienda que se dé micofenolato de mofetilo con colestiramina u otros agentes que puedan interferir con la recirculación enterohepática.

Ciclosporina

La farmacocinética de la ciclosporina (Sandimmune®), en dosis de 275 a 415 mg/día no fue afectada por dosis única o múltiples de 1.5 g dos veces al día de micofenolato de mofetilo en 10 pacientes estables de trasplante renal. La AUC (0-12h) media ($\pm$ SD) y el Cmax de la ciclosporina luego de 14 días de múltiples dosis de micofenolato de mofetilo fue 3290 ($\pm$ 822) ng/ml y 753 ($\pm$ 161) ng/ml, respectivamente, comparado con 3245 ($\pm$ 1088) ng/ml y 700 ($\pm$ 246) ng/ml, respectivamente, una semana antes de la administración de micofenolato de mofetilo. En pacientes de trasplante renal, la exposición media al MPA (AUC 0-12h) fue aproximadamente 30-50% mayor cuando se administró el micofenolato de mofetilo sin la ciclosporina comparado con la administración conjunta de

micofenolato de mofetilo y ciclosporina. Esta interacción se debe a la inhibición de la ciclosporina del transportador de la proteína asociada a la resistencia a múltiples medicamentos 2 (MRP-2) en el tracto biliar, previniendo por lo tanto la excreción del MPAG a la bilis, lo que ocasionaría la recirculación enterohepática del MPA. Esta información debe tomarse en consideración cuando el MMF es usado sin la ciclosporina.

Ganciclovir

Luego de la administración de una dosis única a 12 pacientes estables de trasplante renal, no se observó ninguna interacción farmacocinética entre el micofenolato de mofetilo (1.5 g) y el ganciclovir (5 mg/kg) intravenoso. Las AUC medias ($\pm$ SD) y el Cmax (n=10) del ganciclovir fueron 54.3 ($\pm$ 19.0) μ gh/ml y 11.5 ($\pm$ 1.8) μ g/ml, respectivamente, luego de la coadministración de los dos medicamentos, comparado con 51.0 ($\pm$ 17.0) μ gh/ml y 10.6 ($\pm$ 2.0) μ g/ml, respectivamente, luego de la administración del ganciclovir únicamente. Puesto que las concentraciones del MPAG plasmático incrementan en presencia de insuficiencia renal, como sucede con las concentraciones de ganciclovir, los dos medicamentos competirán por secreción tubular lo que puede incrementar aún más las concentraciones de ambos medicamentos.

Los pacientes con insuficiencia renal a los que se les coadministró el MMF y el ganciclovir o su prodroga (eg, valganciclovir) deben ser monitoreados cuidadosamente.

Contraceptivos orales

Un estudio de coadministración de micofenolato de mofetilo (1 g dos veces al día) y contraceptivos orales combinados que contuvieran etinilestradiol (0.02 mg a 0.04 mg) y levonorgestrel (0.05 mg a 0.20 mg), desogestrel (0.15 mg) o gestodeno (0.05 mg a 0.10 mg) fue conducido en 18 mujeres con soriasis a lo largo de 3 ciclos menstruales consecutivos. El AUC (0-24h) promedio fue similar para el etinilestradiol y el 3-keto desogestrel; sin embargo, el AUC(0-24h) promedio de levonorgestrel decreció significativamente en alrededor de 15%. Existió una gran variabilidad entre pacientes (%CV en el rango de 60% a 70%) en los datos, especialmente para el etinilestradiol. Los niveles séricos promedio de LH, FSH y progesterona no fueron afectados significativamente. El micofenolato de mofetilo puede no tener ninguna influencia en la acción supresora de la ovulación de los contraceptivos orales estudiados. Se recomienda coadministrar micofenolato de mofetilo con contraceptivos hormonales (eg, píldora de control de maternidad, parche transdérmico, anillo vaginal, inyección, e implante) con cuidado y usar métodos contraceptivos de barrera adicionalmente.

Sevelamer

La administración concomitante de sevelamer y micofenolato de mofetilo en pacientes adultos y pediátricos hizo que el Cmax medio del MPA, y la AUC (0-12h)

bajaran un 36% y un 26% respectivamente. Estos datos sugieren que el sevelamer y otros enlazadores de fosfato libres de calcio no deberían administrarse simultáneamente con micofenolato de mofetilo. Alternativamente, se recomienda que el sevelamer y otros enlazadores de fosfato libres de calcio puedan darse 2 horas después del consumo del micofenolato de mofetilo para minimizar el impacto en la absorción de MPA.

Trimetoprima/sulfametoxazol

Después de la administración de una dosis única de micofenolato de mofetilo (1.5 g) a 12 pacientes hombres voluntarios sanos en el día 8 de una serie de 10 días de 160 mg de Trimetoprima/ 800 mg de sulfametoxazol, administrados dos veces al día, no se encontró efecto en la biodisponibilidad del MPA. El AUC medio ($\pm$ SD) y el Cmax del MPA luego de la administración concomitante fueron 75.2 ($\pm$ 19.8) μ gh/ml y 34.0 ($\pm$ 6.6) μ g/ml, respectivamente, comparado con 79.2 ($\pm$ 27.9) μ gh/ml y 34.2 ($\pm$ 10.7) μ g/ml, respectivamente, luego de la administración de micofenolato de mofetilo únicamente.

Norfloxacin y metronidazol

Después de la administración de una dosis única de micofenolato de mofetilo (1 g) a 11 pacientes voluntarios sanos en el día 4 de una serie de 5 días de una combinación de norfloxacin y metronidazol, el AUC(0-48h) del MPA promedio se redujo significativamente en 33% comparado con la administración de micofenolato de mofetilo únicamente ($p < 0.05$). Por lo tanto, no se recomienda que el micofenolato de mofetilo sea dado junto a la combinación de norfloxacin y metronidazol. No hubo efecto significativo en el AUC(0-48h) del MPA promedio cuando el micofenolato de mofetilo fue administrado concomitantemente con norfloxacin o metronidazol por separado. El AUC(0-48h) del MPA ($\pm$ SD) luego de la coadministración de micofenolato de mofetilo con norfloxacin o metronidazol por separado fue 48.3 ($\pm$ 24) μ g·h/ml y 42.7 ($\pm$ 23) μ g·h/ml, respectivamente, en comparación con 56.2 ($\pm$ 24) μ g·h/ml luego de la administración de micofenolato de mofetilo únicamente.

Ciprofloxacina y amoxicilina más ácido clavulánico

Un total de 64 receptores de trasplante renal tratados con micofenolato de mofetilo recibieron 500 mg dos veces al día de ciprofloxacina oral o 375mg tres veces al día de amoxicilina más ácido clavulánico por 14 o como mínimo 7 días. Aproximadamente el 50% de las reducciones en los valles promedio de las concentraciones de MPA (predosis) desde la línea base (micofenolato de mofetilo únicamente) se observó luego de 3 días de comenzar el consumo de la ciprofloxacina oral o de la amoxicilina más ácido clavulánico. Estas reducciones en los valles de las concentraciones de MPA tendieron a disminuir dentro de 14 días de la terapia antibiótica y cesaron dentro de los 3 días siguientes a la discontinuación de los antibióticos. El mecanismo postulado para esta interacción

es una reducción inducida por antibiótico de los organismos entéricos poseedores de glucoronidasa que condujo a un decrecimiento de la recirculación enterohepática de MPA. El cambio en el nivel de los valles puede no representar fielmente la exposición en general al MPA; por lo tanto, la relevancia clínica de estas observaciones no es muy clara.

Rifampina

En un único caso de paciente de trasplante de corazón-pulmón, luego de la corrección por dosis, se observó una caída del 67% en la exposición al MPA (AUC 0-12h) con administración concomitante de micofenolato de mofetilo y rifampina. Por lo tanto, no se recomienda que se dé micofenolato de mofetilo junto con rifampina a menos que los beneficios sean mayores que los riesgos.

Otras interacciones

El valor medido para el aclaramiento renal del MPAG indica que la remoción ocurre por secreción tubular renal así como por filtración glomerular. En consistencia con esto, la coadministración de probenecid, un conocido inhibidor de la secreción tubular, con micofenolato de mofetilo en monos resultó en un incremento de 3 veces en el AUC del MPAG plasmático y en un incremento de 2 veces en el AUC del MPA plasmático. Por eso, otras drogas de las que se conocen son objeto de secreción tubular renal pueden competir con el MPAG y por lo tanto elevar las concentraciones plasmáticas de MPAG o del otro medicamento que sufra secreción tubular.

Los medicamentos que alteran la flora intestinal pueden interactuar con el micofenolato de mofetilo al perturbar la recirculación enterohepática. La interferencia en la hidrólisis de MPAG puede llevar a menos MPA disponible para absorción.

Vacunas vivas

Durante el tratamiento con micofenolato de mofetilo, el uso de vacunas vivas atenuadas debe evitarse y los pacientes deben ser avisados que las vacunas pueden ser menos efectivas. La vacuna contra la influenza puede ser de valor. Quienes hacen las prescripciones deben referirse a las directrices nacionales para vacunación contra la influenza.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario: Trasplante Renal Adultos

Una dosis de 1 g administrado por vía oral o por vía intravenosa (durante NO MENOS DE DOS HORAS) dos veces al día (dosis diaria de 2 g) es recomendada para pacientes con trasplante renal. Aunque una dosis de 1,5 g fue administrada

(dosis diaria de 3 g) dos veces al día en los ensayos clínicos y demostró ser segura y eficaz, no se pudo establecer una ventaja de eficacia para pacientes con trasplante renal. Los pacientes que recibieron 2 g/día de micofenolato de mofetilo demostraron un mejor perfil de seguridad total que los pacientes que recibieron 3 g/día de micofenolato de mofetilo.

Pedriátricos (3 meses a 18 años de edad)

La dosis recomendada de micofenolato de mofetilo suspensión oral es de 600 mg/m² administrada dos veces al día (hasta la dosis máxima diaria de 2 g/10 ml de suspensión oral). Los pacientes con una superficie corporal de 1,25 m² a 1,5 m² se pueden dosificar con cápsulas de micofenolato de mofetilo en una dosis de 750 mg dos veces al día (1,5 g dosis diaria). Los pacientes con una superficie corporal > 1,5 m² se pueden dosificar con cápsulas o tabletas de micofenolato de mofetilo a una dosis de 1 g dos veces al día (2 g dosis diaria).

Trasplante Cardíaco

Adultos

Una dosis de 1,5 g dos veces al día administrado por vía intravenosa (durante NO MENOS DE DOS HORAS) o 1,5 g dos veces al día por vía oral (dosis diaria de 3 g) es recomendado en pacientes adultos con trasplante cardíaco.

Trasplante Hepático

Adultos

Una dosis de 1 g dos veces al día administrado por vía intravenosa (durante NO MENOS DE DOS HORAS) o 1,5 g dos veces al día (dosis diaria de 3 g) es recomendada para pacientes adultos con trasplante hepático.

La dosis oral inicial de micofenolato de mofetilo deberá administrarse tan pronto como sea posible después del trasplante renal, cardíaco o hepático. Los alimentos no tienen efecto sobre el AUC del MPA, pero se ha demostrado que disminuye la C_{max} del MPA en un 40%. Por lo tanto, se recomienda que el micofenolato de mofetilo sea administrado con el estómago vacío. Sin embargo, en pacientes con trasplante renal estable, si es necesario, micofenolato de mofetilo puede ser administrado con alimentos.

Se les deberá indicar a los pacientes tomar una dosis olvidada tan pronto como lo recuerde, excepto si está cerca de la dosis siguiente, y luego continuar tomando el micofenolato de mofetilo en los horarios habituales. Nota: Si es necesario, micofenolato de mofetilo suspensión oral puede ser administrado a través de una sonda nasogástrica con un tamaño mínimo de 8 French (mínimo 1,7 mm de diámetro interior).

Pacientes con insuficiencia hepática

No se recomiendan ajustes de la dosis para los pacientes con enfermedad renal grave del parénquima hepático. Sin embargo, no se sabe si son necesarios ajustes

de la dosis para la enfermedad hepática con otras etiologías. No hay datos disponibles para los pacientes sometidos a trasplante cardíaco con enfermedad grave del parénquima hepático.

Geriátricos

La dosis oral recomendada de 1 g dos veces al día para los pacientes con trasplante renal, 1,5 g dos veces al día para pacientes con trasplante cardíaco, y 1 g dos veces al día administrados por vía intravenosa o 1,5 g dos veces al día administrado por vía oral en pacientes sometidos a trasplante hepático es apropiado para pacientes de edad avanzada.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 18.4.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante radicado No. 2016170653

Se recomienda aceptar el estudio de bioequivalencia para el producto Inmukem micofenolato de mofetilo suspensión oral 200mg/mL, fabricado por Alkem Laboratories LTD con domicilio en Village Thana baddi, Tehsil- Nalagart district Solan, Himachal Pradesh 173 205, India frente al producto Cellcept de Roche.

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 LOREZE

Expediente : 20119093
 Radicado : 2016165925
 Fecha : 22/11/2016
 Interesado : RB Pharmaceuticals S.A.S.

Composición: Cada Cápsula de Gelatina Blanda contiene 10mg de Loratadin Micronizada

Forma farmacéutica: Cápsula de Gelatina Blanda

Indicaciones: Alivio temporal de los síntomas debido a la fiebre del heno u otras alergias respiratorias superiores; congestión nasal (runny nose), estornudos, picor, ojos llorosos, picazón de la nariz y la garganta.

Alivio sintomático del prurito, eritema, y urticaria asociada con urticaria idiopática crónica

Contraindicaciones: Hipersensibilidad o intolerancia a cualquiera de los componentes del producto.

Precauciones y advertencias: Pacientes con falla hepática o insuficiencia renal (Ejemplo: rangos de filtración glomerular menores que 30 mL/minuto), incluyendo pacientes geriátricos, han disminuido el aclaramiento de la droga, y se debe dar una dosis inicial más baja de loratadina.

Si ocurre alguna reacción alérgica, se debe advertir a los pacientes que deben discontinuar la terapia con loratadina inmediatamente y contactar a su doctor.

Embarazo y Lactancia:

Debido a que no hay estudios controlados y adecuados a la fecha usando loratadina en mujeres embarazadas, la loratadina debe ser usada durante el embarazo sólo cuando el potencial beneficio justifique el posible riesgo del feto. La loratadina y desloratadina se distribuyen rápidamente a la leche materna, logrando concentraciones que son equivalentes a las del plasma. Precauciones se deben tener en cuenta cuando se administra loratadina a mujeres lactantes.

Efectos en la habilidad para conducir y usar máquinas:

Loreze ha influenciado en la habilidad para conducir u usar maquinas. La sedación (Ejemplo: somnolencia, fatiga) ocurre en cerca del 12% (Ejemplo: 8 y 4% respectivamente) de los pacientes que recibieron loratadina en los ensayos clínicos. La incidencia de somnolencia parece ser dosis dependiente; aunque la incidencia de somnolencia en pacientes que recibieron 10 mg de loratadina no es mayor que aquellos pacientes que recibieron placebo, somnolencia dosis dependiente se volvió más prominente con dosis de 20 – 40 mg

Reacciones adversas: La mayoría de los efectos adversos frecuentes reportados con loratadina son efectos sobre el sistema nervioso. Los efectos adversos sobre el sistema nervioso ocurrieron en pacientes pediátricos y adultos que recibieron loratadina en ensayos clínicos incluyeron hipoestesia, astenia, mareo, disfonía, hipertensión, migraña, parestesia, tremor, vértigo, agitación, amnesia, ansiedad, confusión, disminución del libido, depresión, fallas en la concentración, irritabilidad, sueño mórbido, dolor de cabeza y sedación.

Interacciones: Aunque se ha reportado un incremento en las concentraciones plasmáticas de loratadina y su metabolito activo desloratadina cuando la droga fue administrada concomitantemente con dosis terapéuticas de ketoconazol, eritromicina, claritromicina o cimetidina en estudios clínicos farmacológicos controlados en individuos

sanos, no se reportaron clínicamente importantes en electrocardiogramas o evaluaciones de laboratorio, signos vitales o efectos adversos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario: Adultos y niños de 6 años en adelante: Tomar 1 cápsula diariamente o como lo indique el Médico.

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.
- Inserto versión RI-L076-M10-00-00

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

Composición: Cada cápsula de gelatina blanda contiene 10 mg de loratadin micronizada

Forma farmacéutica: Cápsula de gelatina blanda

Indicaciones: Está indicado para el alivio de los síntomas de condiciones alérgicas de leve a moderada intensidad como rinitis alérgica y urticaria

Contraindicaciones: Hipersensibilidad o intolerancia a cualquiera de los componentes del producto.

Precauciones y advertencias: Pacientes con falla hepática o insuficiencia renal (Ejemplo: rangos de filtración glomerular menores que 30 mL/minuto), incluyendo pacientes geriátricos, han disminuido el aclaramiento de la droga, y se debe dar una dosis inicial más baja de loratadina.

Si ocurre alguna reacción alérgica, se debe advertir a los pacientes que deben discontinuar la terapia con loratadina inmediatamente y contactar a su doctor.

Embarazo y Lactancia:

Debido a que no hay estudios controlados y adecuados a la fecha usando loratadina en mujeres embarazadas, la loratadina debe ser usada durante el embarazo sólo cuando el potencial beneficio justifique el posible riesgo del feto.

La loratadina y desloratadina se distribuyen rápidamente a la leche materna, logrando concentraciones que son equivalentes a las del plasma. Precauciones se deben tener en cuenta cuando se administra loratadina a mujeres lactantes.

Efectos en la habilidad para conducir y usar máquinas:

Loreze ha influenciado en la habilidad para conducir u usar maquinas. La sedación (Ejemplo: somnolencia, fatiga) ocurre en cerca del 12% (Ejemplo: 8 y 4% respectivamente) de los pacientes que recibieron loratadina en los ensayos clínicos. La incidencia de somnolencia parece ser dosis dependiente; aunque la incidencia de somnolencia en pacientes que recibieron 10 mg de loratadina no es mayor que aquellos pacientes que recibieron placebo, somnolencia dosis dependiente se volvió más prominente con dosis de 20 – 40 mg

Reacciones adversas: La mayoría de los efectos adversos frecuentes reportados con loratadina son efectos sobre el sistema nervioso. Los efectos adversos sobre el sistema nervioso ocurrieron en pacientes pediátricos y adultos que recibieron loratadina en ensayos clínicos incluyeron hipoestesia, astenia, mareo, disfonía, hipertensión, migraña, parestesia, tremor, vértigo, agitación, amnesia, ansiedad, confusión, disminución del libido, depresión, fallas en la concentración, irritabilidad, sueño mórbido, dolor de cabeza y sedación.

Interacciones: Aunque se ha reportado un incremento en las concentraciones plasmáticas de loratadina y su metabolito activo desloratadina cuando la droga fue administrada concomitantemente con dosis terapéuticas de ketoconazol, eritromicina, claritromicina o cimetidina en estudios clínicos farmacológicos controlados en individuos sanos, no se reportaron clínicamente importantes en electrocardiogramas o evaluaciones de laboratorio, signos vitales o efectos adversos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario: Adultos y niños de 6 años en adelante: Tomar 1 cápsula diariamente o como lo indique el Médico.

Condición de venta: Venta libre

Norma farmacológica: 3.0.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto a las indicaciones aprobadas en el presente concepto.

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 LOVIR R

Expediente : 20120811
Radicado : 2016182011
Fecha : 16/12/2016
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 400 mg de lopinavir + 100 mg de ritonavir

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Idealmente, la selección de un régimen de terapia antirretroviral debe ser individualizado, de acuerdo a las necesidades de cada paciente, teniendo en cuenta factores como tolerabilidad, régimen de dosificación diaria y cantidad de tabletas a tomar, interacción con otros medicamentos, resistencia primaria a fármacos, comorbilidades asociadas, perspectiva futura de embarazo, y otros factores tales como la conservación de los medicamentos y su costo (1).

Los inhibidores de proteasa potenciados, como la combinación lopinavir/ritonavir, en combinación con otros antirretrovirales, usualmente dos inhibidores nucleótidos de la transcriptasa reversa (2) , están indicados para el tratamiento de la infección por VIH-1 en adultos, adolescentes y niños (1,2,3), tanto en pacientes naïve como en pacientes con exposición previa a otros antirretrovirales 1,10).

En pacientes adultos naïve(2),lopinavir/ritonavir (q.d o b.i.d) en conjunción con tenofovir fumarato y emtricitabina o lamivudina es un tratamiento alternativo, así como en combinación con abacavir y lamivudina o emtricitabina (esta última combinación solo en pacientes con HLA-B5701 negativo) (2).

En pacientes pediátricos ≥ 14 días de vida postnatal, y menores de 3 años de edad, es tratamiento preferido de primera línea (11,12), independientemente del estado de exposición a los inhibidores no nucleótidos de la transcriptasa inversa Lopinavir/ritonavir puede ser utilizado alternativamente, diario o dos veces al día como monoterapia en pacientes con intolerancia a los ITIAN, o resistencia a TARGA (1), o ante documentada frecuente interrupción de esta terapia (13), y aun como terapia de mantenimiento (14), siempre y cuando no exista historia de falla virológica con inhibidores de proteasa, la

carga viral haya permanecido al menos durante seis meses en nivel indetectable (13,14) (<50 copias/mm³) (13), y no tengan infección crónica con virus de hepatitis B (13).

Contraindicaciones:

Dado que lopinavir/ritonavir es un inhibidor de la CYP3A, no debe ser coadministrado con fármacos que dependan de esta vía enzimática para su eliminación, por el riesgo de incremento de sus niveles plasmáticos a niveles potencialmente nocivos y aun letales (1,3,4). Así mismo, está contraindicada su utilización con otros inhibidores de proteasa, por la potencial reducción en las concentraciones de lopinavir a niveles que comprometan su efectividad virológica, y conlleven aún resistencia directa y cruzada (1,3).

Lopinavir/ritonavir esta así mismo contraindicado en pacientes con hipersensibilidad demostrada (particularmente del tipo Stevens-Johnson o eritema multiforme) a sus componentes (1,2,3), y en pacientes con insuficiencia hepática severa (1,2).

Tabla 1. Medicamentos contraindicados en coadministración con lopinavir/ritonavir (2,3,4)

Clase	Producto	Efecto
Antagonistas de receptores alfa-1 adrenérgicos	Alfluzosina	Riesgo de hipotensión
Anitarrítmicos	Amiodarona	Riesgo de arritmias u otros EA serios
Antibióticos	Ácido fusídico	Incremento en niveles plasmáticos del antibiótico
Antihistamínicos	Astemizol, terfenadina	Riesgo de arritmias
Antipsicóticos/neurolépticos	Pimozida	Riesgo de eventos adversos hematológicos serios
	Quetiapina	Riesgo de coma

Alcaloides ergotamínicos	Dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina	Riesgo de vasoespasmos e isquemia en extremidades y otros tejidos
Procinéticos gastrointestinales	Cisaprida	Riesgo de arritmias
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	Lovastatina, Simvastatina	Riesgo de miopatía y rabdomiólisis
Inhibidores de la fosfodiesterasa	Avanafil	Aumento 13 veces de su ABC
	Sildenafil	Riesgo de hipotensión, síncope, anormalidades visuales y erección prolongada
	Vardenafil	Incremento en niveles plasmáticos
Hipnótico-sedantes	Midazolam oral, triazolam	Riesgo de sedación extrema y aún depresión respiratoria

Productos herbales	St. John's Worth	Reducción de las concentraciones plasmáticas de lopinavir/ritonavir
---------------------------	------------------	---

Precauciones y advertencias:

Con la administración de lopinavir/ritonavir se ha observado la aparición de pancreatitis, incluyendo la asociada a elevaciones marcadas de los triglicéridos como factor de riesgo (2,3,4), que per se está ya incrementado en pacientes con VIH avanzado. Así, síntomas como náuseas, vómitos, dolor abdominal o normalidades en los parámetros de laboratorio (lipasa, amilasa), deben llevar a considerar como diagnóstico pancreatitis y evaluar la suspensión del tratamiento con lopinavir/ritonavir (2,3,4).

En pacientes con hepatitis B o C concomitante, o elevación preexistente de las transaminasas, se incrementa el riesgo de descompensación hepática con lopinavir/ritonavir, presentándose reportes de disfunción hepática, incluso fatal (2,3,4), en especial en pacientes con VIH avanzado, polimedicados y en el contexto de hepatitis crónica o cirrosis, así como con evidencia de elevación de las transaminasas, con o sin elevación de la bilirrubina (2,3,4).

Por lo tanto, se debe realizar monitoreo de laboratorio de función hepática antes de iniciar la terapia y durante el tratamiento con lopinavir/ritonavir (2,3,4).

También se han reportado, en estudios posmercadeo, anormalidades de la conducción cardíaca con lopinavir/ritonavir, con prolongación del intervalo QT y torsión de punta (2,3).

Por lo tanto, lopinavir/ritonavir no debe ser administrado en pacientes con anormalidades congénitas del intervalo QT o condiciones (como hipokalemia) o medicaciones que propicien su prolongación (2,3).

Lopinavir/ritonavir debe ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedad estructural cardíaca, anormalidades de la conducción, enfermedad isquémica o cardiomiopatías, así como en coadministración con bloqueadores de los canales de calcio, beta bloqueadores, digoxina y atazanavir, dado que se ha reportado prolongación del intervalo PR en algunos pacientes (2,3,4), incluso reportes aislados de bloqueo aurículo ventricular de segundo y tercer grado (2,4).

En estudios posmercadeo, se han observado casos de diabetes mellitus de novo, exacerbación de diabetes preexistente, hiperglicemia, e incluso cetoacidosis, en

pacientes con VIH recibiendo inhibidores de la proteasa (2,3), requiriendo aun iniciación o ajuste de insulina o agentes hipoglicemiantes orales (2,3), por lo cual es recomendable el monitoreo de parámetros glicémicos durante el tratamiento con lopinavir/ritonavir (2).

En asociación con la terapia antirretroviral, se ha reportado el síndrome de reconstitución inmune, desarrollando una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas residuales o indolentes (p.e Mycobacterium avium, citomegalovirus, neumonía por Pneumocystis jirovecii, o tuberculosis), con condiciones clínicamente serias que ameriten tratamiento, y que en general se desarrollan en las primeras semanas a meses de terapia, así como, de manera más variable, desordenes autoinmunes como enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barré.

El tratamiento con lopinavir/ritonavir ha resultado en incremento en las concentraciones séricas de colesterol total y triglicéridos, razón por la cual se recomienda el monitoreo paraclínico de los parámetros lipídicos antes y durante la terapia, así como un manejo apropiado de las dislipidemias de estar presentes, teniendo en cuenta las interacciones con los fármacos inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

En pacientes con hemofilia A y B y VIH tratados con inhibidores de la proteasa, se ha reportado incremento del riesgo de sangrado, hematomas de piel espontáneos y aun hemartrosis, si bien una relación causal directa no ha sido establecida.

Dado que el clearance renal de lopinavir/ritonavir es insignificante, no se espera un incremento de sus concentraciones en pacientes con insuficiencia renal.

En pacientes con leve a moderada alteración de la función hepática, se ha observado un incremento en aproximadamente 30 % de la exposición a lopinavir, que sin embargo no se espera sea de relevancia clínica. Sin embargo, dado que lopinavir/ritonavir es principalmente metabolizado en el hígado, se debe tener precaución.

Embarazo y lactancia:

Es importante tener en cuenta el tratamiento antirretroviral en pacientes gestantes con VIH, para reducir consecuentemente el riesgo de transmisión vertical al feto, considerando tanto los estudios preclínicos en animales como los estudios observacionales desde la experiencia clínica⁽⁴⁾.

Los datos disponibles en la vigilancia posmercado, desde la base de Registro de Antirretrovirales en el Embarazo, teniendo como base la información en 1000 pacientes expuestas a lopinavir/ritonavir, no han mostrado diferencia en el riesgo de defectos de nacimiento en comparación con el riesgo general de 2.7 % en la población de referencia, por lo cual en términos clínicos el riesgo de malformaciones en humanos se considera improbable.

Al decidir la iniciación de tratamiento con lopinavir/ritonavir en el embarazo, se debe considerar la apropiada dosis, y en particular, que la dosificación *quaque día* no está recomendada.

Con respecto a la lactancia, los estudios en animales han revelado que lopinavir se excreta en la leche; debe ser seguida la regla general de no recomendar la lactancia en madres con VIH por el riesgo de transmisión de la infección.

Reacciones adversas:

Desde estudios fase II y IV, en más de 2600 pacientes, en variados regímenes de tratamiento con lopinavir/ritonavir, algunos incluyendo ITIAN y ITINN, los eventos adversos más reportados fueron diarrea, náuseas y vómito, especialmente al inicio del tratamiento, así como posible redistribución grasa y anomalías de los lípidos, tales como hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia, que pueden presentarse en fases más avanzadas del tratamiento. Los eventos adversos reportados llevaron a la discontinuación en alrededor de 7 % de los sujetos en los distintos ensayos.

La incidencia de diarrea, en estudios evaluados a las 48 y a las 96 semanas, fue significativamente mayor en la dosificación una vez al día de lopinavir/ritonavir (16 %) en comparación con el esquema de dos veces al día (5 %) ($p < 0.05$).

A continuación se resumen los eventos adversos, de carácter al menos moderado a severo, reportados tanto en los estudios clínicos con lopinavir/ritonavir, como desde los estudios posmercado, y teniendo en cuenta los clasificados como muy comunes ($> 1/10$), y comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco comunes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) y de incidencia desconocida (no estimado desde los datos disponibles)(4), con su respectiva frecuencia relativa reportada (que no representa el riesgo de la presentación del evento):

Tabla 2. Eventos adversos reportados para lopinavir/ritonavir (3,4)

Sistema	Evento adverso reportado	Clasificación ⁽⁴⁾	Frecuencia relativa ⁽³⁾
	Diarrea	Muy común	19.5 %
	Nausea	Muy común	10.3 %

Gastrointestinal	Dolor abdominal (epigástrico e hipogástrico)	Común	6.1 %
	Pancreatitis	Común	1.7 %
	Gastroenteritis y colitis	Común	2.5 %
	Distensión abdominal	Común	1.3 %
	Reflujo gastrointestinal	Común	1.5 %
	Dispepsia	Común	2.0 %
Infecciones	Infecciones del tracto respiratorio superior	Muy común	13.9 %
	Infecciones de piel (celulitis, foliculitis, forúnculos)	Común	3.3 %
	Infecciones del tracto respiratorio inferior	Común	7.7 %
Sistema hematopoyético y linfático	Anemia	Común	2.1 %
	Leucopenia o neutropenia	Común	1
	Linfadenopatía	Común	1.3 %
Sistema Inmunológico	Hipersensibilidad (urticaria y angioedema)	Común	2.7 %

	Síndrome de reactivación inmune	Poco común	0.1 %
Desordenes metabólicos y nutricionales	Desordenes de la glicemia (incluyendo diabetes mellitus)	Común	1.1 %
	Hipertrigliceridemia	Común	6.2 %
	Hipercolesterolemia	Común	7.4 %
	Disminución de peso	Común	2.3 %
	Disminución del apetito	Común	2.0 %
Sistema Nervioso Central	Cefalea (Incluida migraña)	Común	6.3 %
	Neuropatía (incluyendo periférica)	Común	2.0 %
	Mareo	Común	1.7 %
	Insomnio	Común	3.8 %
Sistema Cardiovascular	Hipertensión	Poco común	1.8 %
	Trombosis venosa profunda	Poco común	0.7 %

Desordenes hepatobiliares	Hepatitis (incluyendo aumento de enzimas hepáticas)	Común	3.5 %
	Esteatosis hepática	Poco común	0.1 %
Piel	Rash (incluyendo Maculopapular, dermatitis, eczema, prurito)	Común	3.8 %
	Sudores nocturnos	Común	1.6 %
	Lipodistrofia (incluyendo emaciación facial)	Sin dato	2.2 %
Sistema musculoesquelético y tejido conectivo	Mialgias	Común	1.8 %
	Dolor musculoesquelético (incluyendo artralgia y dolor lumbar)	Común	6.4 %
	Debilidad muscular	Común	1.3 %
Sistema genitourinario	Disminución de la depuración de creatinina	Poco común	1.2 %

	Nefritis	Poco común	0.1 %
Sistema reproductivo	Disfunción eréctil	Común	1.7 %
	Desordenes menstruales	Común	1.7 %
General	Fatiga (incluida astenia)	Común	7.6 %
Psiquiátricos	Ansiedad	Común	3.9 %

Interacciones:

Las interacciones de lopinavir/ritonavir son significativas en términos de su cantidad y magnitud, pudiendo resultar en reacciones adversas, aun potencialmente fatales, y en pérdida de la eficacia terapéutica y emergencia de resistencia (1), por lo cual se recomienda evaluación cuidadosa antes de iniciar el tratamiento y en la coadministración de otros medicamentos.

Es importante señalar que los estudios no demuestran una interacción clínicamente significativa entre lopinavir/ritonavir y desipramina, pitavastatina, pravastatina, estavudina, lamivudina, omeprazol, raltegravir o ranitidina, así como no se espera interacción con dapsona, trimetopim/sulfametoxazol, azitromicina, eritromicina o fluconazol.

Tabla 3. Interacciones medicamentosas de lopinavir/ritonavir

Clase	Medicamento	Efecto farmacológico	Observaciones clínicas
-------	-------------	----------------------	------------------------

Inhibidores de Proteasa	Fosamprenavir/ ritonavir	↓ amprenavir ↓ lopinavir	Incremento en tasas de eventos adversos, dosis seguras y eficaces no establecidas en esta coadministración
	Indinavir	↑ indinavir	Reducir indinavir a 600 mg b.i.d
	Nelfinavir	↑ nelfinavir ↓ lopinavir	No administrar LPV/r q.d con nelfinavir
	Saquinavir	↑ saquinavir	Dosis de saquinavir 1000 mg b.i.d en coadministración con LPV/r
Antagonista de CCR5	Maraviroc	↑ Maraviroc	Dosis de maraviroc 150 mg
Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa	Etravirina	↓ Etravirina	No requiere ajuste de dosis
	Efavirenz	↓ lopinavir	Incrementar dosis de LPV/r, b.i.d; no debe ser administrada q.d

	Nevirapina	↓ lopinavir	Incrementar dosis de LPV/r, b.i.d; no debe ser administrada q.d
	Delavirdina	↑ lopinavir	Dosis no establecida
	Rilpivirina	↑ rilpivirina	No requiere ajuste de dosis
Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa	Didanosina		Administrar sin los alimentos las tabletas de LPV/r
	Tenofovir	↑ tenofovir	Monitoreo para reacciones adversas con tenofovir
	Abacavir	↓ abacavir	Por inducción de la glucuronidación, significancia clínica desconocida
	Zidovudina	↓ zidovudina	Por inducción de la glucuronidación, significancia clínica desconocida

Antiarrítmicos	Amiodarona, lidocaina sistémica, quinidina	↑ antiarrítmicos	Precaución y de ser posible monitoreo de concentración de antiarrítmicos
Terapia contra el cáncer	Vincristina, vinblastina, dasatinib, nilotinib	↑ agentes anticáncer	Potencial aumento de eventos adversos de agentes anticáncer; con vincristina y vinblastina, considerar temporal suspensión de LVP/r ante efectos gastrointestinales o hematológicos
Anticoagulantes	Warfarina, rivaroxaban	↑ rivaroxaban	Monitorizar INR (International Normalized Ratio), evitar uso con rivaroxaban
Anticonvulsivantes	Lamotrigina, valproato	↑ lamotrigina ↓ valproato	Puede requerirse aumento de dosis de lamotrigina y valproato; ideal monitorizar concentraciones terapéuticas

Antidepresivos	Bupropión	↓ bupropion y metabolitos activos	Monitorizar respuesta clínica a bupropión
	Trazodona	↑ trazodona	Vigilar efectos adversos tales como náusea, mareo, hipotensión y síncope, considerar reducir dosis de trazodona
Antibióticos	Claritromicina	↑ claritromicina	Ajuste de dosis en 50 % a 75 % en pacientes con alteración renal
Antifúngicos	Ketoconazol, itraconazol, voriconazol	↑ ketoconazol ↑ itraconazol ↓ voriconazol	No se recomienda sin embargo incrementar dosis de ketoconazol e itraconazol

Antigotosos	Colchicina	↑ colchicina	No se recomienda el uso de colchicina concomitantemente a LPV/r en insuficiencia renal. Ajuste de esquemas en profilaxis de gota
Antimicobacteriales	Rifabutina	↑ rifabutina	Reducir dosis de rifabutina al menos en 75 %
	Rifampicina	↓ lopinavir	Posible pérdida de respuesta virológica y emergencia de resistencia
Benzodiacepinas	Midazolam parenteral	↑ midazolam	Monitoreo estrecho de sedación y depresión respiratoria
Anticonceptivos	Etinilestradiol	↓ etinilestradiol	Recomendados métodos alternativos o complementarios de contracepción

Corticosteroides	Budesonina, dexametasona, prednisona	↓ lopinavir ↑ glucocorticoides	Reducción de efectividad de LPV/r, considerar mayor posibilidad de efectos sistémicos de glucocorticoides a largo plazo
Bloqueadores de los canales de calcio dihidropiridínicos	Felodipina, nifedipina, nicardipina	↑ bloqueadores de calcio dihidropiridínicos	Precaución y monitoreo clínico
Antagonistas de los receptores de endotelina	Bosentan	↑ bosentan	Iniciar bosentan una vez al día o interdiario según tolerabilidad; iniciar LPV/r tras discontinuación de bosentan al menos por 36 horas, reasumir bosentan a los 10 días
Inhibidores de la Proteasa de VHC	Boceprevir	↓ lopinavir ↓ boceprevir	No se recomienda su coadministración
	Simeprevir	↑ simeprevir	No se recomienda su coadministración

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	Atorvastatina, rosuvastatina	↑ atorvastatina ↑ rosuvastatina	Utilizar atorvastatina en la menor dosis necesaria; titular rosuvastatina cuidadosamente y hasta la mínima dosis necesaria (máx. 10 mg q.d)
Inmunosupresores	Ciclosporina, tacrolimus, sirolimus	↑ inmunosupresores	Monitorizar niveles terapéuticos de inmunosupresores
Esteroides nasales o inhalados	Fluticasona, budesonida	↑ glucocorticoides	No recomendado su uso a menos que el beneficio supere con mucho el riesgo de efectos sistémicos de glucocorticoides
Agonistas betadrenérgicos de acción prolongada	Salmeterol	↑ salmeterol	No se recomienda su coadministración; riesgo de eventos cardiovasculares, prolongación del QT, palpitaciones y taquicardia sinusal

Analgésicos narcóticos	Metadona, fentanyl	↑ fentanyl ↓ metadona	Aumentar dosis de metadona; monitoreo estrecho por efectos adversos incluyendo depresión respiratoria potencialmente fatal
---------------------------	--------------------	--------------------------	--

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario: Lopinavir/ritonavir puede ser administrada con o sin las comidas. Las tabletas deben ser ingeridas, nunca masticadas o partidas.

La dosis estándar recomendada de lopinavir/ritonavir es de 400/100 mg dos veces al día. En pacientes con menos de 3 mutaciones asociadas a lopinavir(1,3,4), este inhibidor de proteasa potencializado puede ser administrado, como monoterapia, con dos tabletas en una sola toma para alcanzar 800/200 mg al día.

Se debe tener en cuenta que el régimen diario no se recomienda en combinación con carbamazepina, fenobarbital, o fenitoína, ni en combinación con efavirenz, nevirapina o nelfinavir (en este caso la dosis sugerida es de 500/125 mg, dos tabletas 200/50 mg + 1 tableta 100/25 mg b.i.d), o en pacientes gestantes, en las que el régimen b.i.d es siempre el indicado.

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 01-2016
- Información para prescribir versión 01-2016
- Plan de gestión del riesgo

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe justificar con estudios el paso de dos comprimidos a uno, teniendo en cuenta que los estudios de eficacia con el producto innovador fueron realizados con la concentración de 200 mg.

Adicionalmente, la Sala considera que debe retirar del ítem 9 del inserto la siguiente información: “...En pacientes con menos de 3 mutaciones asociadas a lopinavir, este inhibidor de proteasa potencializado puede ser administrado, como monoterapia, con dos tabletas en una sola toma para alcanzar 800/200 mg al día.”

3.1.6.2 DROSPIRENONA

Expediente : 20120298
Radicado : 2016177553
Fecha : 12/12/2016
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco! S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 4 mg de Drospirenona.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

- Anticonceptivo Hormonal Oral con propiedades antiandrogénicas, antimineralocorticoides, útil en el tratamiento de síntomas de androgenización como acné, hirsutismo y seborrea. También provee beneficios antimineralocorticoides como disminución de peso y control de las cifras tensionales, beneficioso para las mujeres que presentan retención de líquidos de origen hormonal y los síntomas resultantes.
- Tratamiento del acné vulgar moderado en mujeres que eligen utilizar anticoncepción oral.
- Tratamiento de los síntomas del TDPM (trastorno disfórico premenstrual) en mujeres que eligen utilizar anticoncepción oral.
- Tratamiento de dismenorrea en mujeres que elijan usar contracepción oral

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la Drospirenona
- Insuficiencia renal y/o insuficiencia adrenal
- Insuficiencia hepática, Neoplasia hepática
- Cáncer de seno diagnosticado dentro de los últimos cinco años, historia de cáncer de seno sin manifestaciones clínicas dentro de los últimos cinco años

- Lupus Eritematoso Sistémico (LES) con anticuerpos antifosfolípidos positivos o desconocidos
- Antecedente o presencia de múltiples factores de riesgo para desarrollar eventos tromboembólicos
- Embarazo

Precauciones y advertencias:

- Función tiroidea: En paciente con trastornos tiroideos se ha visto que la administración concomitante de Drospirenona puede causar disminución en la Globulina Fijadora de Tiroxina, lo que se traduce en menores niveles de Tiroxina en sangre, por lo cual es necesario el seguimiento y ajuste de las dosis del manejo de la enfermedad de base en tal caso.
- Intolerancia a la glucosa: Las alteraciones en la glicemia se han visto principalmente ligadas al uso de Estrógenos, no obstante los progestágenos pueden llegar a aumentar la secreción de insulina y producir resistencia a la misma en diversos grados. Las pacientes con Diabetes Mellitus deberán ser estrictamente monitorizadas y, en caso de ser necesario, se deberán realizar ajustes a las dosis de los medicamentos prescritos para esta enfermedad.
- Depresión: Una excesiva actividad progestagénica de esta molécula se ha visto asociada a un aumento en la incidencia y prevalencia de depresión. Pacientes con historia de depresión deberán ser monitoreadas de cerca y el anticonceptivo deberá discontinuarse en caso de presentarse un evento durante el consumo del mismo.
- Neoplasia hepática: Abstenerse de formular anticonceptivos en general en pacientes que cursen con este padecimiento.
- Suspendir su administración en caso de embarazo.
- Administrar con precaución en pacientes que cursen con hiperkalemia o consuman medicamentos que incrementen sus niveles

Reacciones adversas: Existen teorías que infieren que la Drospirenona puede causar hiperkalemia, por lo cual debe evitarse su uso en pacientes con insuficiencia adrenal, insuficiencia renal o disfunción hepática.

Los efectos secundarios principalmente reportados con el uso de Drospirenona son: cefalea, malestar en los senos y dismenorrea; todos con una intensidad de leve a moderada.

Ahora, el consumo de Anticonceptivos orales combinados (ACO) aumenta de 4-6 veces el riesgo de presentar eventos tromboembólicos versus el no consumo de estos, lo cual ya ha sido demostrado en varios estudios dentro de los cuales a su vez se señala que este aumento del riesgo trombogénico está directamente relacionado con la dosis de estrógenos y tiempo de exposición, más que con el componente tipo progestágeno. Así como también, es importante tener en cuenta los factores de riesgo que predisponen a

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 2016177553

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

3.1.6.3 HEXALER BRONQUIAL DÚO

Expediente : 2012020288
Radicado : 2016177408
Fecha : 12/12/2016
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.

Composición: Cada cápsula con polvo para inhalar contiene 400mcg de Mometasona Furoato + 10mcg de Formoterol Fumarato Dihidrato

Forma farmacéutica: cápsula con polvo para inhalar

Indicaciones: Tratamiento del asma.

Hexaler Bronquial Duo está indicado para el tratamiento del asma en pacientes mayores de 12 años.

Hexaler Bronquial Duo sólo debería ser utilizado en pacientes no adecuadamente controlados con medicación para control de asma de largo plazo como corticoides inhalatorios, o en aquellos en los que la severidad de la enfermedad requiere claramente iniciar el tratamiento combinado con un corticoide inhalatorio más un agonista beta adrenérgico de acción prolongada (LABA).

Una vez obtenido y mantenido el control del asma, se deberá evaluar al paciente a intervalos regulares y de ser posible, pasar al paciente a una medicación para control de largo plazo como un corticoide inhalatorio.

Hexaler Bronquial Duo no está indicado para el alivio de las crisis agudas de broncoespasmo.

Contraindicaciones: Tratamiento primario del estado asmático u otros episodios agudos de asma, en los cuales se requieren medidas intensivas.

Antecedentes de hipersensibilidad al furoato de mometasona, fumarato de formoterol o alguno de los componentes de la formulación.

Precauciones y advertencias:

El uso de agonistas beta2-adrenérgicos de acción prolongada (LABA), como el formoterol, pueden aumentar el riesgo de muerte relacionada con asma.

Los datos disponibles en la actualidad son insuficientes para determinar si el uso concurrente de corticoides inhalatorios para controlar el asma atenúa dicho riesgo. Los datos disponibles de estudios clínicos controlados sugieren que los LABA aumentan el riesgo de hospitalización relacionada con asma en pacientes pediátricos y adolescentes. En consecuencia, solamente debería prescribirse Hexaler Bronquial DUO a los pacientes en los que el asma no se ha podido controlar suficientemente con un medicamento de uso prolongado para controlar el asma, como un corticoide inhalatorio, o a aquéllos en los que la gravedad de la enfermedad claramente justifica el inicio de un tratamiento con un corticoide inhalatorio y un LABA.

Una vez obtenido y mantenido el control del asma, se deberá evaluar al paciente a intervalos regulares y de ser posible, pasar al paciente a una medicación para control de largo plazo como un corticoide inhalatorio.

No deberá utilizarse el medicamento para pacientes con asma suficientemente controlada con una dosis baja o intermedia de corticoides inhalatorios.

Empeoramiento de la enfermedad y episodios agudos:

Hexaler Bronquial DUO no debe iniciarse en pacientes con empeoramiento rápido o agudo, o episodios potencialmente fatales de asma.

El incremento en el uso de agonistas beta2-adrenérgicos inhalatorios de corta acción es un marcador de empeoramiento del asma. Ante esta situación, el paciente requiere reevaluación inmediata de la pauta terapéutica, dando consideración especial a la posible necesidad de reemplazar la concentración actual de Hexaler Bronquial DUO por una concentración mayor, agregando un corticoide inhalatorio adicional o iniciando corticoides sistémicos. Los pacientes no deben usar más de una cápsula dos veces por día (por la mañana y por la noche) de Hexaler Bronquial DUO.

Hexaler Bronquial DUO no está indicado para el alivio de síntomas agudos, por ejemplo, como terapia de rescate en el tratamiento de episodios agudos de broncoespasmo. En esos casos, se debe usar un agonista beta2-adrenérgico inhalatorio de acción corta, para aliviar síntomas agudos como disnea. Al prescribir Hexaler Bronquial DUO, el médico también debe proporcionarle al paciente un agonista beta2-adrenérgico inhalatorio de acción corta, (por ejemplo, salbutamol), para el tratamiento de los síntomas agudos, a

pesar del uso regular dos veces al día (por la mañana y por la noche) de Hexaler Bronquial DUO.

Al iniciar tratamiento con Hexaler Bronquial DUO, debe avisarse a los pacientes que han estado usando un agonista beta2-adrenérgico inhalatorio de acción corta, por vía oral o por inhalación, regularmente (por ejemplo, 4 veces al día) que suspendan el uso regular de estos medicamentos.

Uso excesivo de Hexaler Bronquial DUO y uso con otros agonistas beta2- adrenérgicos de acción prolongada (LABA):

Como ocurre con otros medicamentos inhalatorios que contienen agonistas beta2-adrenérgicos de acción prolongada, Hexaler Bronquial DUO no debe usarse con mayor frecuencia o a una dosis mayor que la recomendada, ni junto con otros medicamentos que contengan también agonistas beta2- adrenérgicos de acción prolongada, ya que puede producirse una sobredosis. Se han reportado casos fatales y efectos cardiovasculares clínicamente significativos con el uso excesivo de medicamentos simpaticomiméticos inhalatorios.

Los pacientes que usan Hexaler Bronquial DUO no deben usar otro LABA (ej.: salmeterol, formoterol, etc.) por ninguna razón, incluida la prevención de broncoespasmo inducido por ejercicio o el tratamiento del asma.

Efectos locales:

La asociación mometasona-formoterol puede favorecer la aparición de candidiasis orofaríngea. Dicha candidiasis debe tratarse con terapia antimicótica adecuada (local o sistémica) mientras se mantiene el tratamiento con Hexaler Bronquial DUO, aunque en ciertos casos puede ser necesario interrumpir el tratamiento con Hexaler Bronquial DUO. Se deberá advertir a los pacientes que enjuaguen su boca después de la inhalación de Hexaler Bronquial DUO.

Inmunosupresión:

Las personas que están en tratamiento con inmunosupresores son más sensibles a las infecciones que las personas sanas. La varicela y el sarampión, por ejemplo, pueden tener un curso más grave o incluso fatal en niños o adultos sensibles que usan corticoides. En tales niños o adultos, que no han tenido estas enfermedades o que no están bien inmunizados, se debe tener particular cuidado de evitar la exposición. Si se exponen a la varicela o al sarampión, puede estar indicada profilaxis con inmunoglobulinas específicas. Si se desarrolla varicela, puede considerarse el tratamiento con agentes antivirales.

Hexaler Bronquial DUO debe usarse con precaución, si es que se usa, en pacientes con tuberculosis activa o quiescente, infecciones micóticas, bacterianas, virales o parasitarias sistémicas sin tratamiento, o herpes simplex ocular.

Transferencia de pacientes en tratamiento con corticoides sistémicos:

Tras la suspensión de los corticoides sistémicos, son necesarios varios meses para recuperar la función del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal. Se deberá observar con cuidado al pasar de corticoides sistémicos a Hexaler Bronquial DUO debido al riesgo de insuficiencia adrenal fatal en pacientes asmáticos tras pasar de corticoides sistémicos a corticoides inhalatorios.

Los pacientes que se han mantenido previamente con 20 mg de prednisona o más por día (o equivalentes) pueden ser los más sensibles, en particular si se suspenden casi completamente los corticoides sistémicos. Durante el período de supresión de la función hipotálamo-hipófiso-adrenal, los pacientes pueden presentar signos y síntomas de insuficiencia adrenal al ser expuestos a traumatismo, cirugía o infección, u otros estados asociados con pérdida marcada de electrolitos. Si bien Hexaler Bronquial DUO puede mejorar el control de los síntomas de asma durante estos episodios, en las dosis recomendadas suministra concentraciones plasmáticas de corticoide menores que las cantidades fisiológicas normales y NO proporciona la actividad mineralcorticoide, necesaria para manejar estas emergencias.

Durante períodos de estrés o ataque grave de asma, debe advertirse a los pacientes que han suspendido los corticoides sistémicos, que puede ser necesario reanudar los corticoides orales y que se pongan en contacto de inmediato con su médico para recibir más instrucciones.

Después de pasar a Hexaler Bronquial DUO el corticoide sistémico debe retirarse lenta y gradualmente. Deben vigilarse atentamente la función pulmonar (VEF1 o FEP), el uso de agonistas beta2-adrenérgicos y los síntomas de asma durante la suspensión de corticoides sistémicos.

También se observarán los signos y síntomas de insuficiencia adrenal como fatiga, lasitud, debilidad, náuseas, vómitos e hipotensión.

El paso de corticoides sistémicos a Hexaler Bronquial DUO puede desenmascarar enfermedades alérgicas suprimidas previamente por el tratamiento con el corticoide sistémico (ej.: rinitis, conjuntivitis, eczema, artritis y enfermedades eosinofílicas).

Durante el retiro de corticoides orales, algunos pacientes pueden experimentar síntomas de supresión como dolor articular o muscular, lasitud y depresión, a pesar del mantenimiento o incluso de la mejoría de la función respiratoria.

Hipercorticismismo y supresión adrenal:

La mometasona, en general, ofrece un control de los síntomas de asma con menor supresión de la función hipotálamo-hipófiso-adrenal que las dosis orales

terapéuticamente equivalentes de prednisona. Dado que mometasona puede absorberse y ser sistémicamente activo en dosis más altas, Hexaler Bronquial DUO solamente tendrá efecto beneficioso con menor disfunción del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal cuando no se excedan las dosis recomendadas y los pacientes sean titulados individualmente hasta la dosis efectiva mínima.

Los pacientes tratados con Hexaler Bronquial DUO deben observarse atentamente ante signos de efectos de absorción sistémica de corticoides.

Se debe prestar especial atención al observar a pacientes posquirúrgicos o durante períodos de estrés ante signos de respuesta adrenal insuficiente. Es posible que puedan aparecer efectos sistémicos de corticoides como hipercorticismismo y supresión adrenal (incluida crisis adrenal) en una pequeña cantidad de pacientes, particularmente cuando se administra furoato de mometasona en dosis más altas que las recomendadas durante períodos prolongados. Si aparecen estos efectos, debe reducirse lentamente la dosis de Hexaler Bronquial DUO, de acuerdo con los procedimientos aceptados para reducir los corticoides sistémicos y para manejar los síntomas de asma.

Interacciones con inhibidores potentes del citocromo P450 3A4:

Se debe considerar con precaución la administración concomitante de Hexaler Bronquial DUO con ketoconazol y otros potentes inhibidores de la CYP3A4 (por ejemplo, ritonavir, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, saquinavir, telitromicina) porque pueden aparecer efectos adversos relacionados con el aumento de la exposición sistémica a furoato de mometasona.

Broncoespasmo paradoja/ y síntomas de vías aéreas superiores:

Hexaler Bronquial DUO puede producir broncoespasmo inducido por inhalación con un aumento inmediato de las sibilancias que puede ser fatal. De producirse broncoespasmo, debe tratarse de inmediato con un broncodilatador inhalatorio de acción corta. Se debe suspender Hexaler Bronquial DUO de inmediato y comenzar un tratamiento alternativo.

Reacciones de hipersensibilidad inmediata:

Pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad inmediata después de la administración (ej.: urticaria, rubor, dermatitis alérgica y broncoespasmo).

Efectos cardiovasculares y sobre el sistema nervioso central:

La estimulación beta-adrenérgica excesiva se ha asociado con crisis epilépticas, angina, hipertensión o hipotensión, taquicardia (de hasta 200 latidos/min), arritmias, nerviosismo, cefalea, temblores, palpitaciones, náuseas, mareos, fatiga, malestar general e insomnio. En consecuencia, Hexaler Bronquial DUO debe usarse con precaución en pacientes con trastornos cardiovasculares, especialmente insuficiencia coronaria, arritmias cardíacas e hipertensión.

El fumarato de formoterol puede producir un efecto cardiovascular clínicamente significativo en algunos pacientes. Si bien estos efectos son poco comunes después de la administración de Hexaler Bronquial DUO en las dosis recomendadas, si aparecen, puede ser necesario suspender el medicamento. Además, se ha reportado que los agonistas beta-adrenérgicos producen cambios en el ECG como aplanamiento de la onda T, prolongación del intervalo QTc y depresión del segmento ST. Se desconoce la significación clínica de estos datos.

Se han reportado casos fatales en asociación con el uso excesivo de medicamentos simpaticomiméticos inhalatorios.

Reducción de la densidad mineral ósea:

Se han observado disminuciones de la densidad mineral ósea (incluida columna lumbar) con la administración prolongada de corticoides inhalatorios. Se desconoce la significación clínica de pequeños cambios en la densidad mineral ósea relacionados con resultados a largo plazo, como fractura. Los pacientes con factores de riesgo importantes de disminución del contenido mineral óseo, como inmovilización prolongada, antecedentes familiares de osteoporosis o uso crónico de fármacos que pueden reducir la masa ósea (ej.: anticonvulsivantes y corticoides) deben vigilarse.

Efecto sobre el crecimiento:

Los corticoides pueden causar disminución en la velocidad de crecimiento cuando se administran a pacientes pediátricos. Se recomienda vigilar periódicamente el crecimiento de los pacientes pediátricos que reciben Hexaler Bronquial DUO. Para minimizar los efectos sistémicos de los corticoides inhalatorios, incluido HEXALER BRONQUIAL DUO, debe titularse la dosis hasta la dosis mínima eficaz.

Glaucoma y cataratas:

Ha habido reportes de glaucoma, aumento de la presión intraocular y cataratas después del uso prolongado de corticoides inhalatorios, por lo que se aconseja estar atentos en pacientes con cambios en la visión o con antecedentes de aumento de la presión intraocular, glaucoma o cataratas.

Enfermedades coexistentes:

Como otros medicamentos que contienen aminas simpaticomiméticas, Hexaler Bronquial DUO debe usarse con precaución en pacientes con trastornos convulsivos o tirotoxicosis. Han sido reportados casos en los que tras la administración de salbutamol por vía endovenosa, se agravaron la cetoacidosis y la diabetes mellitus preexistentes.

Hipokalemia e hiperglucemia:

Los agonistas beta-2 adrenérgicos pueden producir hipokalemia significativa en algunos pacientes, con el consiguiente riesgo potencial de producir efectos cardiovasculares adversos. Por lo general, la hipokalemia es transitoria y no requiere tratamiento, aunque

en ocasiones pueden observarse variaciones clínicamente significativas en la glucemia o el potasio sérico durante el tratamiento con Hexaler Bronquial DUO.

Embarazo:

No hay estudios suficientes y bien controlados de la combinación de furoato de mometasona con fumarato de formoterol en mujeres embarazadas. Estudios realizados en animales revelaron signos de teratogenicidad así como otros efectos tóxicos sobre el desarrollo. Debido a que los estudios sobre la reproducción en animales no siempre predicen la respuesta en humanos, Hexaler Bronquial DUO sólo debe usarse durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia:

Se desconoce si tanto el furoato de formoterol como el furoato de mometasona se excretan en la leche materna (otros corticoides sí son excretados}. Dado que no hay datos de estudios bien controlados en madres que están amamantando, la decisión de suspender la lactancia o suspender Hexaler Bronquial DUO, debe hacerse según los datos de los componentes por separado, teniendo en cuenta la importancia de para la madre.

Uso pediátrico:

No se han establecido la seguridad y eficacia de Hexaler Bronquial DUO en niños menores de 12 años de edad.

Uso geriátrico:

Como ocurre con otros productos que contienen agonistas beta2-adrenérgicos, debe observarse especial precaución cuando se usa Hexaler Bronquial DUO en pacientes geriátricos que tienen una enfermedad cardiovascular concomitante que podría verse afectada de manera adversa por los agonistas beta2-adrenérgicos. Sobre la base de los datos disponibles no se justifica ajustar la dosis en pacientes geriátricos.

Reacciones adversas: Las siguientes reacciones adversas pueden producirse con el uso de corticoides sistémicos y locales:

Infección por *Candida albicans*, inmunosupresión, hipercorticismismo y supresión adrenal, efectos sobre el crecimiento en pacientes pediátricos, glaucoma y cataratas.

Las reacciones adversas observadas con una incidencia $\geq 3\%$ y más comúnmente que con placebo, en estudios clínicos realizados con la combinación de furoato de mometasona más fumarato de formoterol, fueron: nasofaringitis, sinusitis, disfonía y cefalea.

Se ha reportado candidiasis oral en estudios clínicos con una incidencia menor al 1% en los pacientes tratados con la combinación de furoato de mometasona más fumarato de

formoterol. No se observaron cambios clínicamente significativos en los análisis bioquímicos de sangre, hematología o ECG

Interacciones: No se han realizado estudios sobre interacciones con la asociación de fumarato de formoterol con furoato de mometasona. Cabe esperar que las interacciones de la combinación reflejen las de los componentes por separado.

Inhibidores del citocromo P450 3A4:

La vía principal del metabolismo de los corticoides, incluido el furoato de mometasona, es a través de la isoenzima 3A4 (CYP3A4) del citocromo P450 (CYP). Ketoconazol, un potente inhibidor de la CYP3A4, aumenta la concentración plasmática media de furoato de mometasona inhalado por vía oral. La administración concomitante de inhibidores de la CYP3A4 puede inhibir el metabolismo del furoato de mometasona y aumentar su concentración plasmática. Se debe actuar con precaución al considerar la administración concomitante de Hexaler Bronquial DUO con ketoconazol y otros inhibidores de la CYP3A4 (ej.: ritonavir, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, saquinavir, telitromicina).

Agentes adrenérgicos:

Si se deben administrar medicamentos adrenérgicos adicionales por cualquier vía, deben usarse con precaución porque pueden potenciarse los efectos simpáticos del formoterol.

Derivados de la xantina:

El tratamiento concomitante con derivados de la xantina puede potenciar los efectos hipopotasémicos del formoterol.

Diuréticos:

Los diuréticos pueden potenciar los posibles efectos hipopotasémicos de los agonistas adrenérgicos. Las variaciones en el ECG o la hipokalemia producidas por diuréticos no ahorradores de potasio (como los diuréticos del asa o tiazídicos) pueden empeorar de manera aguda por la acción de los beta-agonistas. Se recomienda actuar con precaución al administrar Hexaler Bronquial DUO en forma concomitante con diuréticos no ahorradores de potasio.

Inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAO), antidepresivos tricíclicos (ATC) y fármacos conocidos por prolongar el intervalo QTc:

Hexaler Bronquial DUO debe administrarse con precaución a los pacientes que están en tratamiento con IMAO, ATC o fármacos conocidos por prolongar el intervalo QTc, o dentro de un período de 2 semanas desde la suspensión de estos agentes, ya que estos agentes pueden potenciar la acción del formoterol sobre el sistema cardiovascular. Los medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QTc pueden aumentar el riesgo de arritmias ventriculares.

Antagonistas de los receptores beta-adrenérgicos (beta-bloqueantes):

Los beta-bloqueantes y el formoterol pueden inhibir mutuamente sus efectos cuando se administran en forma concurrente. Los beta-bloqueantes bloquean los efectos terapéuticos de los agonistas beta 2 -adrenérgicos y pueden producir broncoespasmo grave en pacientes con asma.

En consecuencia, debe evitarse normalmente el uso de betabloqueantes en pacientes con asma. Sin embargo, en ciertas circunstancias, como profilaxis después del infarto de miocardio, tal vez no haya alternativas aceptables al uso de beta-bloqueantes en pacientes con asma. En este caso, deberían considerarse los beta-bloqueantes cardioselectivos y administrarse con precaución.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario: La dosis recomendada es de una cápsula dos veces por día, todos los días (por la mañana y por la noche).

Las dosis iniciales recomendadas se basan en el tratamiento anterior para el asma, según se observa en la siguiente tabla

Tratamiento anterior	Dosis recomendada	Dosis diaria máx. recomendada
Dosis intermedia de corticoides inhalatorios	1 cápsula de 200 mcg/10mcg, 2 veces por día.	400mcg/20mcg
Dosis alta de corticoides inhalatorios	1 cápsula de 400 mcg/10mcg, 2 veces al día.	800mcg/20mcg

No debe administrarse más de una cápsula dos veces por día de la concentración recetada, pues aumenta la posibilidad de sufrir efectos adversos con dosis más altas de formoterol. De aparecer síntomas entre dosis, debe administrarse un agonista beta2-adrenérgico inhalatorio de acción rápida para un alivio inmediato.

Si una pauta posológica previamente efectiva no proporcionara un adecuado control del asma, la pauta terapéutica deberá evaluarse nuevamente y deberán considerarse opciones terapéuticas adicionales (ej.: reemplazo de la concentración actual por una concentración mayor, agregando un corticoide inhalatorio adicional o iniciando corticoides orales).

El beneficio máximo puede alcanzarse una semana o más después de iniciado el tratamiento, aunque el tiempo hasta el inicio del alivio puede ser variable. Para pacientes $\geq$ 12 años de edad que no responden suficientemente después de 2 semanas de tratamiento, una concentración mayor puede proporcionar un mejor control del asma

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

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

3.1.6.4 HEXALER BRONQUIAL DÚO

Expediente : 20120287
Radicado : 2016177396
Fecha : 12/12/2016
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.

Composición: Cada cápsula con polvo para inhalar contiene 200mcg de Mometasona Furoato + 10mcg de Formoterol Fumarato Dihidrato

Forma farmacéutica: Cápsulas con polvo para inhalar

Indicaciones: Tratamiento del asma.

Hexaler Bronquial Duo está indicado para el tratamiento del asma en pacientes mayores de 12 años.

Hexaler Bronquial Duo sólo debería ser utilizado en pacientes no adecuadamente controlados con medicación para control de asma de largo plazo como corticoides inhalatorios, o en aquellos en los que la severidad de la enfermedad requiere claramente iniciar el tratamiento combinado con un corticoide inhalatorio más un agonista beta adrenérgico de acción prolongada (LABA).

Una vez obtenido y mantenido el control del asma, se deberá evaluar al paciente a intervalos regulares y de ser posible, pasar al paciente a una medicación para control de largo plazo como un corticoide inhalatorio.

Hexaler Bronquial Duo no está indicado para el alivio de síntomas agudos, por ejemplo, como terapia de rescate en el tratamiento de episodios agudos de broncoespasmo. En esos casos, se debe usar un agonista beta2-adrenérgico inhalatorio de acción corta, para aliviar síntomas agudos como disnea. Al prescribir Hexaler Bronquial Duo, el médico también debe proporcionarle al paciente un agonista beta2-adrenérgico inhalatorio de acción corta, (por ejemplo, salbutamol), para el tratamiento de los síntomas agudos, a pesar del uso regular dos veces al día (por la mañana y por la noche) de Hexaler Bronquial Duo.

Al iniciar tratamiento con Hexaler Bronquial Duo, debe avisarse a los pacientes que han estado usando un agonista beta2-adrenérgico inhalatorio de acción corta, por vía oral o por inhalación, regularmente (por ejemplo, 4 veces al día) que suspendan el uso regular de estos medicamentos.

Uso excesivo de Hexaler Bronquial Duo y uso con otros agonistas beta2- adrenérgicos de acción prolongada (LABA):

Como ocurre con otros medicamentos inhalatorios que contienen agonistas beta2-adrenérgicos de acción prolongada, Hexaler Bronquial Duo no debe usarse con mayor frecuencia o a una dosis mayor que la recomendada, ni junto con otros medicamentos que contengan también agonistas beta2- adrenérgicos de acción prolongada, ya que puede producirse una sobredosis. Se han reportado casos fatales y efectos cardiovasculares clínicamente significativos con el uso excesivo de medicamentos simpaticomiméticos inhalatorios.

Los pacientes que usan Hexaler Bronquial Duo no deben usar otro LABA (ej.: salmeterol, formoterol, etc.) por ninguna razón, incluida la prevención de broncoespasmo inducido por ejercicio o el tratamiento del asma.

Efectos locales:

La asociación mometasona-formoterol puede favorecer la aparición de candidiasis orofaríngea. Dicha candidiasis debe tratarse con terapia antimicótica adecuada (local o sistémica) mientras se mantiene el tratamiento con Hexaler Bronquial Duo, aunque en ciertos casos puede ser necesario interrumpir el tratamiento con Hexaler Bronquial Duo. Se deberá advertir a los pacientes que enjuaguen su boca después de la inhalación de Hexaler Bronquial Duo.

Inmunosupresión:

Las personas que están en tratamiento con inmunosupresores son más sensibles a las infecciones que las personas sanas. La varicela y el sarampión, por ejemplo, pueden tener un curso más grave o incluso fatal en niños o adultos sensibles que usan corticoides. En tales niños o adultos, que no han tenido estas enfermedades o que no están bien inmunizados, se debe tener particular cuidado de evitar la exposición. Si se exponen a la varicela o al sarampión, puede estar indicada profilaxis con

inmunoglobulinas específicas. Si se desarrolla varicela, puede considerarse el tratamiento con agentes antivirales.

Hexaler Bronquial Duo debe usarse con precaución, si es que se usa, en pacientes con tuberculosis activa o quiescente, infecciones micóticas, bacterianas, virales o parasitarias sistémicas sin tratamiento, o herpes simplex ocular.

Transferencia de pacientes en tratamiento con corticoides sistémicos:

Tras la suspensión de los corticoides sistémicos, son necesarios varios meses para recuperar la función del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal. Se deberá observar con cuidado al pasar de corticoides sistémicos a Hexaler Bronquial Duo debido al riesgo de insuficiencia adrenal fatal en pacientes asmáticos tras pasar de corticoides sistémicos a corticoides inhalatorios.

Los pacientes que se han mantenido previamente con 20 mg de prednisona o más por día (o equivalentes) pueden ser los más sensibles, en particular si se suspenden casi completamente los corticoides sistémicos. Durante el período de supresión de la función hipotálamo-hipófiso-adrenal, los pacientes pueden presentar signos y síntomas de insuficiencia adrenal al ser expuestos a traumatismo, cirugía o infección, u otros estados asociados con pérdida marcada de electrolitos. Si bien Hexaler Bronquial Duo puede mejorar el control de los síntomas de asma durante estos episodios, en las dosis recomendadas suministra concentraciones plasmáticas de corticoide menores que las cantidades fisiológicas normales y NO proporciona la actividad mineralcorticoide, necesaria para manejar estas emergencias.

Durante períodos de estrés o ataque grave de asma, debe advertirse a los pacientes que han suspendido los corticoides sistémicos, que puede ser necesario reanudar los corticoides orales y que se pongan en contacto de inmediato con su médico para recibir más instrucciones.

Después de pasar a Hexaler Bronquial Duo el corticoide sistémico debe retirarse lenta y gradualmente. Deben vigilarse atentamente la función pulmonar (VEF1 o FEP), el uso de agonistas beta2-adrenérgicos y los síntomas de asma durante la suspensión de corticoides sistémicos.

También se observarán los signos y síntomas de insuficiencia adrenal como fatiga, letargia, debilidad, náuseas, vómitos e hipotensión.

El paso de corticoides sistémicos a Hexaler Bronquial Duo puede desenmascarar enfermedades alérgicas suprimidas previamente por el tratamiento con el corticoide sistémico (ej.: rinitis, conjuntivitis, eczema, artritis y enfermedades eosinofílicas).

Durante el retiro de corticoides orales, algunos pacientes pueden experimentar síntomas de supresión como dolor articular o muscular, lasitud y depresión, a pesar del mantenimiento o incluso de la mejoría de la función respiratoria.

Hipercorticismismo y supresión adrenal:

La mometasona, en general, ofrece un control de los síntomas de asma con menor supresión de la función hipotálamo-hipófiso-adrenal que las dosis orales terapéuticamente equivalentes de prednisona. Dado que mometasona puede absorberse y ser sistémicamente activo en dosis más altas, Hexaler Bronquial Duo solamente tendrá efecto beneficioso con menor disfunción del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal cuando no se excedan las dosis recomendadas y los pacientes sean titulados individualmente hasta la dosis efectiva mínima.

Los pacientes tratados con Hexaler Bronquial Duo deben observarse atentamente ante signos de efectos de absorción sistémica de corticoides.

Se debe prestar especial atención al observar a pacientes posquirúrgicos o durante períodos de estrés ante signos de respuesta adrenal insuficiente. Es posible que puedan aparecer efectos sistémicos de corticoides como hipercorticismismo y supresión adrenal (incluida crisis adrenal) en una pequeña cantidad de pacientes, particularmente cuando se administra furoato de mometasona en dosis más altas que las recomendadas durante períodos prolongados. Si aparecen estos efectos, debe reducirse lentamente la dosis de Hexaler Bronquial Duo, de acuerdo con los procedimientos aceptados para reducir los corticoides sistémicos y para manejar los síntomas de asma.

Interacciones con inhibidores potentes del citocromo P450 3A4:

Se debe considerar con precaución la administración concomitante de Hexaler Bronquial Duo con ketoconazol y otros potentes inhibidores de la CYP3A4 (por ejemplo, ritonavir, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, saquinavir, telitromicina) porque pueden aparecer efectos adversos relacionados con el aumento de la exposición sistémica a furoato de mometasona.

Broncoespasmo paradoja/ y síntomas de vías aéreas superiores:

Hexaler Bronquial Duo puede producir broncoespasmo inducido por inhalación con un aumento inmediato de las sibilancias que puede ser fatal. De producirse broncoespasmo, debe tratarse de inmediato con un broncodilatador inhalatorio de acción corta. Se debe suspender Hexaler Bronquial Duo de inmediato y comenzar un tratamiento alternativo.

Reacciones de hipersensibilidad inmediata:

Pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad inmediata después de la administración (ej.: urticaria, rubor, dermatitis alérgica y broncoespasmo).

Efectos cardiovasculares y sobre el sistema nervioso central:

La estimulación beta-adrenérgica excesiva se ha asociado con crisis epilépticas, angina, hipertensión o hipotensión, taquicardia (de hasta 200 latidos/min), arritmias, nerviosismo, cefalea, temblores, palpitaciones, náuseas, mareos, fatiga, malestar general e insomnio. En consecuencia, Hexaler Bronquial Duo debe usarse con precaución en pacientes con trastornos cardiovasculares, especialmente insuficiencia coronaria, arritmias cardíacas e hipertensión.

El fumarato de formoterol puede producir un efecto cardiovascular clínicamente significativo en algunos pacientes. Si bien estos efectos son poco comunes después de la administración de Hexaler Bronquial Duo en las dosis recomendadas, si aparecen, puede ser necesario suspender el medicamento. Además, se ha reportado que los agonistas beta-adrenérgicos producen cambios en el ECG como aplanamiento de la onda T, prolongación del intervalo QTc y depresión del segmento ST. Se desconoce la significación clínica de estos datos.

Se han reportado casos fatales en asociación con el uso excesivo de medicamentos simpaticomiméticos inhalatorios.

Reducción de la densidad mineral ósea:

Se han observado disminuciones de la densidad mineral ósea (incluida columna lumbar) con la administración prolongada de corticoides inhalatorios. Se desconoce la significación clínica de pequeños cambios en la densidad mineral ósea relacionados con resultados a largo plazo, como fractura. Los pacientes con factores de riesgo importantes de disminución del contenido mineral óseo, como inmovilización prolongada, antecedentes familiares de osteoporosis o uso crónico de fármacos que pueden reducir la masa ósea (ej.: anticonvulsivantes y corticoides) deben vigilarse.

Efecto sobre el crecimiento:

Los corticoides pueden causar disminución en la velocidad de crecimiento cuando se administran a pacientes pediátricos. Se recomienda vigilar periódicamente el crecimiento de los pacientes pediátricos que reciben Hexaler Bronquial Duo. Para minimizar los efectos sistémicos de los corticoides inhalatorios, incluido Hexaler Bronquial Duo, debe titularse la dosis hasta la dosis mínima eficaz.

Glaucoma y cataratas:

Ha habido reportes de glaucoma, aumento de la presión intraocular y cataratas después del uso prolongado de corticoides inhalatorios, por lo que se aconseja estar atentos en pacientes con cambios en la visión o con antecedentes de aumento de la presión intraocular, glaucoma o cataratas.

Enfermedades coexistentes:

Como otros medicamentos que contienen aminas simpaticomiméticas, Hexaler Bronquial Duo debe usarse con precaución en pacientes con trastornos convulsivos o tirotoxicosis.

Han sido reportados casos en los que tras la administración de salbutamol por vía endovenosa, se agravaron la cetoacidosis y la diabetes mellitus preexistentes.

Hipokalemia e hiperglucemia:

Los agonistas beta-2 adrenérgicos pueden producir hipokalemia significativa en algunos pacientes, con el consiguiente riesgo potencial de producir efectos cardiovasculares adversos. Por lo general, la hipokalemia es transitoria y no requiere tratamiento, aunque en ocasiones pueden observarse variaciones clínicamente significativas en la glucemia o el potasio sérico durante el tratamiento con Hexaler Bronquial Duo.

Embarazo:

No hay estudios suficientes y bien controlados de la combinación de furoato de mometasona con fumarato de formoterol en mujeres embarazadas. Estudios realizados en animales revelaron signos de teratogenicidad así como otros efectos tóxicos sobre el desarrollo. Debido a que los estudios sobre la reproducción en animales no siempre predicen la respuesta en humanos, Hexaler Bronquial Duo sólo debe usarse durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia:

Se desconoce si tanto el furoato de formoterol como el furoato de mometasona se excretan en la leche materna (otros corticoides sí son excretados}. Dado que no hay datos de estudios bien controlados en madres que están amamantando, la decisión de suspender la lactancia o suspender Hexaler Bronquial Duo, debe hacerse según los datos de los componentes por separado, teniendo en cuenta la importancia de para la madre.

Uso pediátrico:

No se han establecido la seguridad y eficacia de Hexaler Bronquial Duo en niños menores de 12 años de edad.

Uso geriátrico:

Como ocurre con otros productos que contienen agonistas beta2-adrenérgicos, debe observarse especial precaución cuando se usa Hexaler Bronquial Duo en pacientes geriátricos que tienen una enfermedad cardiovascular concomitante que podría verse afectada de manera adversa por los agonistas beta2-adrenérgicos. Sobre la base de los datos disponibles no se justifica ajustar la dosis en pacientes geriátricos.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas pueden producirse con el uso de corticoides sistémicos y locales:

Infección por *Candida albicans*, inmunosupresión, hipercorticismismo y supresión adrenal, efectos sobre el crecimiento en pacientes pediátricos, glaucoma y cataratas.

Las reacciones adversas observadas con una incidencia $\geq 3\%$ y más comúnmente que con placebo, en estudios clínicos realizados con la combinación de furoato de mometasona más fumarato de formoterol, fueron: nasofaringitis, sinusitis, disfonía y cefalea.

Se ha reportado candidiasis oral en estudios clínicos con una incidencia menor al 1% en los pacientes tratados con la combinación de furoato de mometasona más fumarato de formoterol. No se observaron cambios clínicamente significativos en los análisis bioquímicos de sangre, hematología o ECG

Interacciones:

No se han realizado estudios sobre interacciones con la asociación de fumarato de formoterol con furoato de mometasona. Cabe esperar que las interacciones de la combinación reflejen las de los componentes por separado.

Inhibidores del citocromo P450 3A4:

La vía principal del metabolismo de los corticoides, incluido el furoato de mometasona, es a través de la isoenzima 3A4 (CYP3A4) del citocromo P450 (CYP). Ketoconazol, un potente inhibidor de la CYP3A4, aumenta la concentración plasmática media de furoato de mometasona inhalado por vía oral. La administración concomitante de inhibidores de la CYP3A4 puede inhibir el metabolismo del furoato de mometasona y aumentar su concentración plasmática. Se debe actuar con precaución al considerar la administración concomitante de HEXALER BRONQUIAL DUO con ketoconazol y otros inhibidores de la CYP3A4 (ej.: ritonavir, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, saquinavir, telitromicina).

Agentes adrenérgicos:

Si se deben administrar medicamentos adrenérgicos adicionales por cualquier vía, deben usarse con precaución porque pueden potenciarse los efectos simpáticos del formoterol.

Derivados de la xantina:

El tratamiento concomitante con derivados de la xantina puede potenciar los efectos hipopotasémicos del formoterol.

Diuréticos:

Los diuréticos pueden potenciar los posibles efectos hipopotasémicos de los agonistas adrenérgicos. Las variaciones en el ECG o la hipokalemia producidas por diuréticos no ahorradores de potasio (como los diuréticos del asa o tiazídicos) pueden empeorar de manera aguda por la acción de los beta-agonistas. Se recomienda actuar con precaución al administrar Hexaler Bronquial Duo en forma concomitante con diuréticos no ahorradores de potasio.

Inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAO), antidepresivos tricíclicos (ATC) y fármacos conocidos por prolongar el intervalo QTc:

Hexaler Bronquial Duo debe administrarse con precaución a los pacientes que están en tratamiento con IMAO, ATC o fármacos conocidos por prolongar el intervalo QTc, o dentro de un período de 2 semanas desde la suspensión de estos agentes, ya que estos agentes pueden potenciar la acción del formoterol sobre el sistema cardiovascular. Los medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QTc pueden aumentar el riesgo de arritmias ventriculares.

Antagonistas de los receptores beta-adrenérgicos (beta-bloqueantes):

Los beta-bloqueantes y el formoterol pueden inhibir mutuamente sus efectos cuando se administran en forma concurrente. Los beta-bloqueantes bloquean los efectos terapéuticos de los agonistas beta 2 -adrenérgicos y pueden producir broncoespasmo grave en pacientes con asma.

En consecuencia, debe evitarse normalmente el uso de betabloqueantes en pacientes con asma. Sin embargo, en ciertas circunstancias, como profilaxis después del infarto de miocardio, tal vez no haya alternativas aceptables al uso de beta-bloqueantes en pacientes con asma. En este caso, deberían considerarse los beta-bloqueantes cardioselectivos y administrarse con precaución.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario: La dosis recomendada es de una cápsula dos veces por día, todos los días (por la mañana y por la noche).

Las dosis iniciales recomendadas se basan en el tratamiento anterior para el asma, según se observa en la siguiente tabla

Tratamiento anterior	Dosis recomendada	Dosis diaria máx. recomendada
Dosis intermedia de corticoides inhalatorios	1 cápsula de 200 mcg/10mcg, 2 veces por día.	400mcg/20mcg
Dosis alta de corticoides inhalatorios	1 cápsula de 400 mcg/10mcg, 2 veces al día.	800mcg/20mcg

No debe administrarse más de una cápsula dos veces por día de la concentración recetada, pues aumenta la posibilidad de sufrir efectos adversos con dosis más altas de formoterol. De aparecer síntomas entre dosis, debe administrarse un agonista beta2-adrenérgico inhalatorio de acción rápida para un alivio inmediato.

Si una pauta posológica previamente efectiva no proporcionara un adecuado control del asma, la pauta terapéutica deberá evaluarse nuevamente y deberán considerarse opciones terapéuticas adicionales (ej.: reemplazo de la concentración actual por una concentración mayor, agregando un corticoide inhalatorio adicional o iniciando corticoides orales).

El beneficio máximo puede alcanzarse una semana o más después de iniciado el tratamiento, aunque el tiempo hasta el inicio del alivio puede ser variable. Para pacientes $\geq$ 12 años de edad que no responden suficientemente después de 2 semanas de tratamiento, una concentración mayor puede proporcionar un mejor control del asma.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

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

Composición: Cada cápsula con polvo para inhalar contiene 200 µg de mometasona furoato + 10 µg de formoterol fumarato dihidrato

Forma farmacéutica: Cápsulas con polvo para inhalar

Indicaciones: Tratamiento del asma.

Hexaler Bronquial Duo está indicado para el tratamiento del asma en pacientes mayores de 12 años.

Hexaler Bronquial Duo sólo debería ser utilizado en pacientes no adecuadamente controlados con medicación para control de asma de largo plazo como corticoides inhalatorios, o en aquellos en los que la severidad de la enfermedad requiere claramente iniciar el tratamiento combinado con un corticoide inhalatorio más un agonista beta adrenérgico de acción prolongada (LABA).

Una vez obtenido y mantenido el control del asma, se deberá evaluar al paciente a intervalos regulares y de ser posible, pasar al paciente a una medicación para control de largo plazo como un corticoide inhalatorio.

Hexaler Bronquial Duo no está indicado para el alivio de las crisis agudas de broncoespasmo.

Contraindicaciones: Tratamiento primario del estado asmático u otros episodios agudos de asma, en los cuales se requieren medidas intensivas.

Antecedentes de hipersensibilidad al furoato de mometasona, fumarato de formoterol o alguno de los componentes de la formulación.

Precauciones y advertencias:

El uso de agonistas beta2-adrenérgicos de acción prolongada (LABA), como el formoterol, pueden aumentar el riesgo de muerte relacionada con asma.

Los datos disponibles en la actualidad son insuficientes para determinar si el uso concurrente de corticoides inhalatorios para controlar el asma atenúa dicho riesgo. Los datos disponibles de estudios clínicos controlados sugieren que los LABA aumentan el riesgo de hospitalización relacionada con asma en pacientes pediátricos y adolescentes. En consecuencia, solamente debería prescribirse Hexaler Bronquial Duo a los pacientes en los que el asma no se ha podido controlar suficientemente con un medicamento de uso prolongado para controlar el asma, como un corticoide inhalatorio, o a aquéllos en los que la gravedad de la enfermedad claramente justifica el inicio de un tratamiento con un corticoide inhalatorio y un LABA.

Una vez obtenido y mantenido el control del asma, se deberá evaluar al paciente a intervalos regulares y de ser posible, pasar al paciente a una medicación para control de largo plazo como un corticoide inhalatorio.

No deberá utilizarse el medicamento para pacientes con asma suficientemente controlada con una dosis baja o intermedia de corticoides inhalatorios.

Empeoramiento de la enfermedad y episodios agudos:

Hexaler Bronquial Duo no debe iniciarse en pacientes con empeoramiento rápido o agudo, o episodios potencialmente fatales de asma.

El incremento en el uso de agonistas beta2-adrenérgicos inhalatorios de corta acción es un marcador de empeoramiento del asma. Ante esta situación, el paciente requiere reevaluación inmediata de la pauta terapéutica, dando consideración especial a la posible necesidad de reemplazar la concentración actual de Hexaler Bronquial Duo por una concentración mayor, agregando un corticoide inhalatorio adicional o iniciando corticoides sistémicos. Los pacientes no deben usar más de una cápsula dos veces por día (por la mañana y por la noche) de Hexaler Bronquial Duo.

Hexaler Bronquial Duo no está indicado para el alivio de síntomas agudos, por ejemplo, como terapia de rescate en el tratamiento de episodios agudos de broncoespasmo. En esos casos, se debe usar un agonista beta2-adrenérgico inhalatorio de acción corta, para aliviar síntomas agudos como disnea. Al prescribir Hexaler Bronquial Duo, el médico también debe proporcionarle al paciente un agonista beta2-adrenérgico inhalatorio de acción corta, (por ejemplo, salbutamol), para el tratamiento de los síntomas agudos, a pesar del uso regular dos veces al día (por la mañana y por la noche) de Hexaler Bronquial Duo.

Al iniciar tratamiento con Hexaler Bronquial Duo, debe avisarse a los pacientes que han estado usando un agonista beta2-adrenérgico inhalatorio de acción corta, por vía oral o por inhalación, regularmente (por ejemplo, 4 veces al día) que suspendan el uso regular de estos medicamentos.

Uso excesivo de Hexaler Bronquial Duo y uso con otros agonistas beta2-adrenérgicos de acción prolongada (LABA):

Como ocurre con otros medicamentos inhalatorios que contienen agonistas beta2-adrenérgicos de acción prolongada, Hexaler Bronquial Duo no debe usarse con mayor frecuencia o a una dosis mayor que la recomendada, ni junto con otros medicamentos que contengan también agonistas beta2-adrenérgicos de acción prolongada, ya que puede producirse una sobredosis. Se han reportado casos fatales y efectos cardiovasculares clínicamente significativos con el uso excesivo de medicamentos simpaticomiméticos inhalatorios.

Los pacientes que usan Hexaler Bronquial Duo no deben usar otro LABA (ej.: salmeterol, formoterol, etc.) por ninguna razón, incluida la prevención de broncoespasmo inducido por ejercicio o el tratamiento del asma.

Efectos locales:

La asociación mometasona-formoterol puede favorecer la aparición de candidiasis orofaríngea. Dicha candidiasis debe tratarse con terapia antimicótica adecuada (local o sistémica) mientras se mantiene el tratamiento con Hexaler Bronquial Duo, aunque en ciertos casos puede ser necesario interrumpir el tratamiento con Hexaler Bronquial Duo. Se deberá advertir a los pacientes que enjuaguen su boca después de la inhalación de Hexaler Bronquial Duo.

Inmunosupresión:

Las personas que están en tratamiento con inmunosupresores son más sensibles a las infecciones que las personas sanas. La varicela y el sarampión, por ejemplo, pueden tener un curso más grave o incluso fatal en niños o adultos sensibles que usan corticoides. En tales niños o adultos, que no han tenido estas enfermedades o que no están bien inmunizados, se debe tener particular cuidado de evitar la exposición. Si se exponen a la varicela o al sarampión, puede estar indicada

profilaxis con inmunoglobulinas específicas. Si se desarrolla varicela, puede considerarse el tratamiento con agentes antivirales.

Hexaler Bronquial Duo debe usarse con precaución, si es que se usa, en pacientes con tuberculosis activa o quiescente, infecciones micóticas, bacterianas, virales o parasitarias sistémicas sin tratamiento, o herpes simplex ocular.

Transferencia de pacientes en tratamiento con corticoides sistémicos:

Tras la suspensión de los corticoides sistémicos, son necesarios varios meses para recuperar la función del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal. Se deberá observar con cuidado al pasar de corticoides sistémicos a Hexaler Bronquial Duo debido al riesgo de insuficiencia adrenal fatal en pacientes asmáticos tras pasar de corticoides sistémicos a corticoides inhalatorios.

Los pacientes que se han mantenido previamente con 20 mg de prednisona o más por día (o equivalentes) pueden ser los más sensibles, en particular si se suspenden casi completamente los corticoides sistémicos. Durante el período de supresión de la función hipotálamo-hipófiso-adrenal, los pacientes pueden presentar signos y síntomas de insuficiencia adrenal al ser expuestos a traumatismo, cirugía o infección, u otros estados asociados con pérdida marcada de electrolitos. Si bien Hexaler Bronquial Duo puede mejorar el control de los síntomas de asma durante estos episodios, en las dosis recomendadas suministra concentraciones plasmáticas de corticoide menores que las cantidades fisiológicas normales y NO proporciona la actividad mineralcorticoide, necesaria para manejar estas emergencias.

Durante períodos de estrés o ataque grave de asma, debe advertirse a los pacientes que han suspendido los corticoides sistémicos, que puede ser necesario reanudar los corticoides orales y que se pongan en contacto de inmediato con su médico para recibir más instrucciones.

Después de pasar a Hexaler Bronquial Duo el corticoide sistémico debe retirarse lenta y gradualmente. Deben vigilarse atentamente la función pulmonar (VEF1 o FEP), el uso de agonistas beta2-adrenérgicos y los síntomas de asma durante la suspensión de corticoides sistémicos.

También se observarán los signos y síntomas de insuficiencia adrenal como fatiga, lasitud, debilidad, náuseas, vómitos e hipotensión.

El paso de corticoides sistémicos a Hexaler Bronquial Duo puede desenmascarar enfermedades alérgicas suprimidas previamente por el tratamiento con el corticoide sistémico (ej.: rinitis, conjuntivitis, eczema, artritis y enfermedades eosinofílicas).

Durante el retiro de corticoides orales, algunos pacientes pueden experimentar síntomas de supresión como dolor articular o muscular, lasitud y depresión, a pesar del mantenimiento o incluso de la mejoría de la función respiratoria.

Hipercorticismismo y supresión adrenal:

La mometasona, en general, ofrece un control de los síntomas de asma con menor supresión de la función hipotálamo-hipófiso-adrenal que las dosis orales terapéuticamente equivalentes de prednisona. Dado que mometasona puede absorberse y ser sistémicamente activo en dosis más altas, Hexaler Bronquial Duo solamente tendrá efecto beneficioso con menor disfunción del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal cuando no se excedan las dosis recomendadas y los pacientes sean titulados individualmente hasta la dosis efectiva mínima.

Los pacientes tratados con Hexaler Bronquial Duo deben observarse atentamente ante signos de efectos de absorción sistémica de corticoides.

Se debe prestar especial atención al observar a pacientes posquirúrgicos o durante períodos de estrés ante signos de respuesta adrenal insuficiente. Es posible que puedan aparecer efectos sistémicos de corticoides como hipercorticismismo y supresión adrenal (incluida crisis adrenal) en una pequeña cantidad de pacientes, particularmente cuando se administra furoato de mometasona en dosis más altas que las recomendadas durante períodos prolongados. Si aparecen estos efectos, debe reducirse lentamente la dosis de Hexaler Bronquial Duo, de acuerdo con los procedimientos aceptados para reducir los corticoides sistémicos y para manejar los síntomas de asma.

Interacciones con inhibidores potentes del citocromo P450 3A4:

Se debe considerar con precaución la administración concomitante de Hexaler Bronquial Duo con ketoconazol y otros potentes inhibidores de la CYP3A4 (por ejemplo, ritonavir, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, saquinavir, telitromicina) porque pueden aparecer efectos adversos relacionados con el aumento de la exposición sistémica a furoato de mometasona.

Broncoespasmo paradójico y síntomas de vías aéreas superiores:

Hexaler Bronquial Duo puede producir broncoespasmo inducido por inhalación con un aumento inmediato de las sibilancias que puede ser fatal. De producirse broncoespasmo, debe tratarse de inmediato con un broncodilatador inhalatorio de acción corta. Se debe suspender Hexaler Bronquial Duo de inmediato y comenzar un tratamiento alternativo.

Reacciones de hipersensibilidad inmediata:

Pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad inmediata después de la administración (ej.: urticaria, rubor, dermatitis alérgica y broncoespasmo).

Efectos cardiovasculares y sobre el sistema nervioso central:

La estimulación beta-adrenérgica excesiva se ha asociado con crisis epilépticas, angina, hipertensión o hipotensión, taquicardia (de hasta 200 latidos/min), arritmias, nerviosismo, cefalea, temblores, palpitaciones, náuseas, mareos, fatiga, malestar general e insomnio. En consecuencia, Hexaler Bronquial Duo debe usarse con precaución en pacientes con trastornos cardiovasculares, especialmente insuficiencia coronaria, arritmias cardíacas e hipertensión.

El fumarato de formoterol puede producir un efecto cardiovascular clínicamente significativo en algunos pacientes. Si bien estos efectos son poco comunes después de la administración de Hexaler Bronquial Duo en las dosis recomendadas, si aparecen, puede ser necesario suspender el medicamento. Además, se ha reportado que los agonistas beta-adrenérgicos producen cambios en el ECG como aplanamiento de la onda T, prolongación del intervalo QTc y depresión del segmento ST. Se desconoce la significación clínica de estos datos. Se han reportado casos fatales en asociación con el uso excesivo de medicamentos simpaticomiméticos inhalatorios.

Reducción de la densidad mineral ósea:

Se han observado disminuciones de la densidad mineral ósea (incluida columna lumbar) con la administración prolongada de corticoides inhalatorios. Se desconoce la significación clínica de pequeños cambios en la densidad mineral ósea relacionados con resultados a largo plazo, como fractura. Los pacientes con factores de riesgo importantes de disminución del contenido mineral óseo, como inmovilización prolongada, antecedentes familiares de osteoporosis o uso crónico de fármacos que pueden reducir la masa ósea (ej.: anticonvulsivantes y corticoides) deben vigilarse.

Efecto sobre el crecimiento:

Los corticoides pueden causar disminución en la velocidad de crecimiento cuando se administran a pacientes pediátricos. Se recomienda vigilar periódicamente el crecimiento de los pacientes pediátricos que reciben Hexaler Bronquial Duo. Para minimizar los efectos sistémicos de los corticoides inhalatorios, incluido Hexaler Bronquial Duo, debe titularse la dosis hasta la dosis mínima eficaz.

Glaucoma y cataratas:

Ha habido reportes de glaucoma, aumento de la presión intraocular y cataratas después del uso prolongado de corticoides inhalatorios, por lo que se aconseja estar atentos en pacientes con cambios en la visión o con antecedentes de aumento de la presión intraocular, glaucoma o cataratas.

Enfermedades coexistentes:

Como otros medicamentos que contienen aminas simpaticomiméticas, Hexaler Bronquial Duo debe usarse con precaución en pacientes con trastornos convulsivos o tirototoxicosis.

Han sido reportados casos en los que tras la administración de salbutamol por vía endovenosa, se agravaron la cetoacidosis y la diabetes mellitus preexistentes.

Hipokalemia e hiperglucemia:

Los agonistas beta-2 adrenérgicos pueden producir hipokalemia significativa en algunos pacientes, con el consiguiente riesgo potencial de producir efectos cardiovasculares adversos. Por lo general, la hipokalemia es transitoria y no requiere tratamiento, aunque en ocasiones pueden observarse variaciones clínicamente significativas en la glucemia o el potasio sérico durante el tratamiento con Hexaler Bronquial Duo.

Embarazo:

No hay estudios suficientes y bien controlados de la combinación de furoato de mometasona con fumarato de formoterol en mujeres embarazadas. Estudios realizados en animales revelaron signos de teratogenicidad así como otros efectos tóxicos sobre el desarrollo. Debido a que los estudios sobre la reproducción en animales no siempre predicen la respuesta en humanos, Hexaler Bronquial Duo sólo debe usarse durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia:

Se desconoce si tanto el fumarato de formoterol como el furoato de mometasona se excretan en la leche materna (otros corticoides sí son excretados). Dado que no hay datos de estudios bien controlados en madres que están amamantando, la decisión de suspender la lactancia o suspender Hexaler Bronquial Duo, debe hacerse según los datos de los componentes por separado, teniendo en cuenta la importancia de para la madre.

Uso pediátrico:

No se han establecido la seguridad y eficacia de Hexaler Bronquial Duo en niños menores de 12 años de edad.

Uso geriátrico:

Como ocurre con otros productos que contienen agonistas beta2-adrenérgicos, debe observarse especial precaución cuando se usa Hexaler Bronquial Duo en pacientes geriátricos que tienen una enfermedad cardiovascular concomitante que podría verse afectada de manera adversa por los agonistas beta2-adrenérgicos. Sobre la base de los datos disponibles no se justifica ajustar la dosis en pacientes geriátricos.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas pueden producirse con el uso de corticoides sistémicos y locales:

Infección por *Candida albicans*, inmunosupresión, hipercorticismismo y supresión adrenal, efectos sobre el crecimiento en pacientes pediátricos, glaucoma y cataratas.

Las reacciones adversas observadas con una incidencia $\geq 3\%$ y más comúnmente que con placebo, en estudios clínicos realizados con la combinación de furoato de mometasona más fumarato de formoterol, fueron: nasofaringitis, sinusitis, disfonía y cefalea.

Se ha reportado candidiasis oral en estudios clínicos con una incidencia menor al 1% en los pacientes tratados con la combinación de furoato de mometasona más fumarato de formoterol. No se observaron cambios clínicamente significativos en los análisis bioquímicos de sangre, hematología o ECG

Interacciones:

No se han realizado estudios sobre interacciones con la asociación de fumarato de formoterol con furoato de mometasona. Cabe esperar que las interacciones de la combinación reflejen las de los componentes por separado.

Inhibidores del citocromo P450 3A4:

La vía principal del metabolismo de los corticoides, incluido el furoato de mometasona, es a través de la isoenzima 3A4 (CYP3A4) del citocromo P450 (CYP). Ketoconazol, un potente inhibidor de la CYP3A4, aumenta la concentración plasmática media de furoato de mometasona inhalado por vía oral. La administración concomitante de inhibidores de la CYP3A4 puede inhibir el metabolismo del furoato de mometasona y aumentar su concentración plasmática. Se debe actuar con precaución al considerar la administración concomitante de HEXALER BRONQUIAL DUO con ketoconazol y otros inhibidores de la CYP3A4 (ej.: ritonavir, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, saquinavir, telitromicina).

Agentes adrenérgicos:

Si se deben administrar medicamentos adrenérgicos adicionales por cualquier vía, deben usarse con precaución porque pueden potenciarse los efectos simpáticos del formoterol.

Derivados de la xantina:

El tratamiento concomitante con derivados de la xantina puede potenciar los efectos hipopotasémicos del formoterol.

Diuréticos:

Los diuréticos pueden potenciar los posibles efectos hipopotasémicos de los agonistas adrenérgicos. Las variaciones en el ECG o la hipokalemia producidas por diuréticos no ahorradores de potasio (como los diuréticos del asa o tiazídicos) pueden empeorar de manera aguda por la acción de los beta-agonistas. Se recomienda actuar con precaución al administrar Hexaler Bronquial Duo en forma concomitante con diuréticos no ahorradores de potasio.

Inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAO), antidepresivos tricíclicos (ATC) y fármacos conocidos por prolongar el intervalo QTc:

Hexaler Bronquial Duo debe administrarse con precaución a los pacientes que están en tratamiento con IMAO, ATC o fármacos conocidos por prolongar el intervalo QTc, o dentro de un período de 2 semanas desde la suspensión de estos agentes, ya que estos agentes pueden potenciar la acción del formoterol sobre el sistema cardiovascular. Los medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QTc pueden aumentar el riesgo de arritmias ventriculares.

Antagonistas de los receptores beta-adrenérgicos (beta-bloqueantes):

Los beta-bloqueantes y el formoterol pueden inhibir mutuamente sus efectos cuando se administran en forma concurrente. Los beta-bloqueantes bloquean los efectos terapéuticos de los agonistas beta 2 -adrenérgicos y pueden producir broncoespasmo grave en pacientes con asma.

En consecuencia, debe evitarse normalmente el uso de betabloqueantes en pacientes con asma. Sin embargo, en ciertas circunstancias, como profilaxis después del infarto de miocardio, tal vez no haya alternativas aceptables al uso de beta-bloqueantes en pacientes con asma. En este caso, deberían considerarse los beta-bloqueantes cardioselectivos y administrarse con precaución.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario: La dosis recomendada es de una cápsula dos veces por día, todos los días (por la mañana y por la noche).

Las dosis iniciales recomendadas se basan en el tratamiento anterior para el asma, según se observa en la siguiente tabla

Tratamiento anterior	Dosis recomendada	Dosis diaria máx. recomendada
----------------------	-------------------	-------------------------------

Dosis intermedia de corticoides inhalatorios	1 cápsula de 200 mcg/10mcg, 2 veces por día.	400mcg/20mcg
Dosis alta de corticoides inhalatorios	1 cápsula de 400 mcg/10mcg, 2 veces al día.	800mcg/20mcg

No debe administrarse más de una cápsula dos veces por día de la concentración recetada, pues aumenta la posibilidad de sufrir efectos adversos con dosis más altas de formoterol. De aparecer síntomas entre dosis, debe administrarse un agonista beta2-adrenérgico inhalatorio de acción rápida para un alivio inmediato.

Si una pauta posológica previamente efectiva no proporcionara un adecuado control del asma, la pauta terapéutica deberá evaluarse nuevamente y deberán considerarse opciones terapéuticas adicionales (ej.: reemplazo de la concentración actual por una concentración mayor, agregando un corticoide inhalatorio adicional o iniciando corticoides orales).

El beneficio máximo puede alcanzarse una semana o más después de iniciado el tratamiento, aunque el tiempo hasta el inicio del alivio puede ser variable. Para pacientes ≥ 12 años de edad que no responden suficientemente después de 2 semanas de tratamiento, una concentración mayor puede proporcionar un mejor control del asma.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 16.3.0.0.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.

3.1.6.5 ACI TIP SUSPENSIÓN

Expediente : 20119535
 Radicado : 2016170483
 Fecha : 28/11/2016
 Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.

Composición: Cada 10mL contiene 800mg de Magaldrato + 60mg de Simeticona.

Forma farmacéutica: Suspensión

Indicaciones: ACI-TIP está indicado para el alivio de los síntomas (acidez, pirosis, dolor epigástrico) de úlcera péptica, gastritis, hiperacidez gástrica, hernia hiatal, reflujo gastroesofágico, esofagitis por reflujo.

Contraindicaciones: Insuficiencia renal severa. Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula. Obstrucción orgánica del tubo digestivo

Precauciones y advertencias: Embarazo y lactancia: No existen datos sobre teratogenia en animales ni estudios controlados en mujeres embarazadas. No obstante, teniendo en cuenta su baja absorción y en ausencia de insuficiencia renal materna, el riesgo es prácticamente nulo. El médico debe intentar limitar la dosis diaria y evitar el uso prolongado. El efecto constipante del aluminio puede sumarse a la constipación habitual del embarazo.

Carcinogénesis: No existen datos derivados de estudios en animales.

En pacientes con insuficiencia renal y diálisis crónica tener en cuenta el contenido de aluminio (riesgo de encefalopatía).

Reacciones adversas: En las dosis indicadas ACI-TIP es muy bien tolerado. En raras ocasiones puede manifestarse una ligera constipación o una acción laxante suave. La utilización durante períodos prolongados o en dosis muy elevadas puede producir depleción de fósforo.

Interacciones: ACI-TIP puede disminuir la absorción de otros medicamentos tales como: isoniácida, etambutol, tetraciclinas, fluoroquinolonas, lincosánidas, antihistamínicos H2, atenolol, metoprolol, propranolol, cloroquina, diflunisal, digoxina, bifosfonatos, sales de hierro, fluoruro de sodio, glucocorticoides (prednisolona y dexametasona), naproxeno, indometacina, ketoconazol, lansoprazol, fenotiazinas, penicilamina, benzodiazepinas, dicumarol y anticolinérgicos.

En caso de ser necesaria su administración, deben ingerirse por separado, por ejemplo 2 horas antes o después de la administración de ACI-TIP. En el caso de las fluoroquinolonas se recomienda distanciar su administración al menos 4 horas.

Por alcalinizar la orina puede aumentar la excreción de salicilatos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario: Adultos mayores, adultos y niños:

Agitar bien el frasco antes de usar

ACI-TIP Suspensión: 10 mL = 1 cucharada de las de postre = Magaldrato 800 mg.

o 20 mL de suspensión (2 cucharadas de postre), 3 o 4 veces por día, media a una hora después de las comidas y antes de acostarse o en el momento de la aparición de los síntomas.

En caso de ser necesario las dosis podrán aumentarse según criterio médico, sin exceder las 6 tomas diarias. Las dosis más altas no se utilizan durante más de dos semanas.

Condición de venta: Venta libre

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de 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 10 mL contiene 800 mg de magaldrato + 60 mg de simeticona.

Forma farmacéutica: Suspensión

Indicaciones: ACI-TIP está indicado para el alivio de los síntomas (acidez, pirosis, dolor epigástrico) de úlcera péptica, gastritis, hiperacidez gástrica, hernia hiatal, reflujo gastroesofágico, esofagitis por reflujo.

Contraindicaciones: Insuficiencia renal severa. Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula. Obstrucción orgánica del tubo digestivo

Precauciones y advertencias: Embarazo y lactancia: No existen datos sobre teratogenia en animales ni estudios controlados en mujeres embarazadas. No obstante, teniendo en cuenta su baja absorción y en ausencia de insuficiencia renal materna, el riesgo es prácticamente nulo. El médico debe intentar limitar la dosis diaria y evitar el uso prolongado. El efecto constipante del aluminio puede sumarse a la constipación habitual del embarazo.

Carcinogénesis: No existen datos derivados de estudios en animales.

En pacientes con insuficiencia renal y diálisis crónica tener en cuenta el contenido de aluminio (riesgo de encefalopatía).

Reacciones adversas: En las dosis indicadas ACI-TIP es muy bien tolerado. En raras ocasiones puede manifestarse una ligera constipación o una acción laxante suave. La utilización durante períodos prolongados o en dosis muy elevadas puede producir depleción de fósforo.

Interacciones: ACI-TIP puede disminuir la absorción de otros medicamentos tales como: isoniácida, etambutol, tetraciclinas, fluoroquinolonas, lincosánidas, antihistamínicos H₂, atenolol, metoprolol, propranolol, cloroquina, diflunisal, digoxina, bifosfonatos, sales de hierro, fluoruro de sodio, glucocorticoides (prednisolona y dexametasona), naproxeno, indometacina, ketoconazol, lansoprazol, fenotiazinas, penicilamina, benzodiazepinas, dicumarol y anticolinérgicos.

En caso de ser necesaria su administración, deben ingerirse por separado, por ejemplo 2 horas antes o después de la administración de ACI-TIP. En el caso de las fluoroquinolonas se recomienda distanciar su administración al menos 4 horas.

Por alcalinizar la orina puede aumentar la excreción de salicilatos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario: Adultos mayores, adultos y niños:

Agitar bien el frasco antes de usar

ACI-TIP Suspensión: 10 mL = 1 cucharada de las de postre = Magaldrato 800 mg. o 20 mL de suspensión (2 cucharadas de postre), 3 o 4 veces por día, media a una hora después de las comidas y antes de acostarse o en el momento de la aparición de los síntomas.

En caso de ser necesario las dosis podrán aumentarse según criterio médico, sin exceder las 6 tomas diarias. Las dosis más altas no se utilizan durante más de dos semanas.

Condición de venta: Venta libre

Norma farmacológica: 8.1.6.0.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.

3.1.6.6. LAFAXIN®

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

Composición: Tabletas de liberación prolongada

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

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

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

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

Forma farmacéutica: Tabletas de liberación prolongada

Indicaciones:

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

Contraindicaciones:

Lafaxin® está contraindicado en:

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

Precauciones y Advertencias:

Suicidio / pensamientos suicidas o empeoramiento clínico:

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

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

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

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

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

Síndrome de serotonina:

Al igual que con otros agentes serotoninérgicos, el síndrome de la serotonina, una condición potencialmente peligrosa para vida, puede ocurrir con el tratamiento con venlafaxina, particularmente con el uso concomitante de otros agentes que pueden afectar el sistema de neurotransmisión serotoninérgica (incluyendo triptanos, ISRS,

IRSN, litio, sibutramina, St. hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*], fentanil y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, petidina, metadona y pentazocina), con agentes medicinales que afectan al metabolismo de la serotonina (tales como inhibidores de la MAO por ejemplo, azul de metileno), con precursores de serotonina (tales como suplementos de triptófano) o con antipsicóticos u otros antagonistas de la dopamina.

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

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

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

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

Glaucoma de ángulo estrecho:

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

Presión sanguínea:

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

Ritmo cardíaco:

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

Enfermedad cardíaca y el riesgo de arritmia:

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

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

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

Hiponatremia:

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

Sangrado anormal:

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

Colesterol sérico:

Los aumentos clínicamente relevantes en el colesterol sérico se registraron en el 5,3% de los pacientes tratados con venlafaxina y el 0,0% de los pacientes tratados con placebo durante al menos 3 meses en los ensayos clínicos controlados con placebo. La medición de los niveles de colesterol en suero se debe considerar durante el tratamiento a largo plazo.

Administración conjunta con agentes para la pérdida de peso

La seguridad y la eficacia de la terapia con venlafaxina en combinación con agentes de pérdida de peso, incluyendo fentermina, no se han establecido. No se recomienda la co-

administración de venlafaxina y agentes de pérdida de peso. La venlafaxina no está indicado para la pérdida de peso solo o en combinación con otros productos.

Manía / hipomanía:

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

Agresión:

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

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

Interrupción del tratamiento:

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

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

Acatisia / inquietud psicomotora:

El uso de venlafaxina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o preocupante, y la necesidad de movimiento, a

menudo acompañada por la incapacidad para sentarse o permanecer de pie. Esto es más probable que ocurra dentro de las primeras semanas de tratamiento. En los pacientes que desarrollan estos síntomas, el aumento de la dosis puede ser perjudicial.

Boca seca:

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

Diabetes:

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

Interacciones de prueba de laboratorio-drogas:

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

Potencial de obstrucción gastrointestinal

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

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

Venlafaxina AGP comprimidos de liberación prolongada contienen lactosa.

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

Reacciones Adversas:

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

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

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

	Muy frecuente	Frecuente	Poco Frecuente	Raro	Frecuencia no conocida
Sistema corporal					
sangre y sistema linfático					Trombocitopenia , enfermedad de la sangre , incluyendo agranulocitosis , anemia aplásica, neutropenia, pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico					Reacción anafiláctica
Desórdenes endocrinos					Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH)
Trastornos metabólicos y nutricionales		Disminución del apetito			Hiponatremia
Desórdenes siquiátricos		estado de confusión, despersonalización , anorgasmia , disminución de la libido , nerviosismo, insomnio, sueños anormales	Alucinación, desrealización, agitación , orgasmo anormal (hembra) , apatía , hipomanía , bruxismo		idea suicida y comportamiento suicida * , delirio , Agresión**

Desórdenes del sistema nervioso	Mareos , dolor de cabeza ***	Somnolencia, temblores, parestesia , hipertonía	Acatisia / Inquietud psicomotora , Síncope , mioclonos , Coordinación, trastorno anormal Equilibrio, disgeusia	Convulsión	Síndrome neuroléptico maligno (SNM) , síndrome serotoninérgico , trastornos extrapiramidales , incluyendo distonía y discinesia , discinesia tardía
Enfermedad visual		Deficiencia visual , incluyendo visión borrosa , midriasis , trastornos de la acomodación			glaucoma de ángulo cerrado
Trastornos del oído y del laberinto		Tinnitus			Vértigo
Enfermedad cardíaca		Palpitaciones	Taquicardia		Fibrilación ventricular , taquicardia ventricular (incluyendo torsade de pointes)
Enfermedad vascular		Hipertensión, vasodilatación (en su mayoría de color)	Hipotensión ortostática		Hipotensión , sangrado (sangrado de las mucosas)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Bostezo	Disnea		eosinofilia pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Nausea, boca seca	Vómito, Diarrea, costipación	Hemorragia gastrointestinal		Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares					Hepatitis, función anormal en test de hígado
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Hiperhidrosis incluyendo		Angioedema , reacción de fotosensibilida		síndrome de Stevens - Johnson , eritema

	sudor nocturno		d , equimosis , erupción cutánea, alopecia		multiforme , necrólisis epidérmica tóxica , prurito, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Disuria (principalmente dificultad para orinar), Polaquiuria	Retención urinaria	Incontinencia urinaria	
Aparato reproductor y trastornos mamarios		trastornos menstruales asociados con el aumento de la hemorragia o sangrado irregular (por ejemplo, la menorragia , metrorragia) , trastornos de la eyaculación , disfunción eréctil			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Astenia, fatiga , escalofríos			
En investigación		Incremento de Colesterol en sangre	Aumento o disminución de peso		Electrocardiograma QT prolongado , Tiempo de sangrado prolongado , prolactina en sangre aumentó

Interacciones:

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

- Irreversible IMAO no selectivo

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

interrumpirse durante al menos 7 días antes de iniciar el tratamiento con un IMAO irreversible no selectivo.

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

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

- Reversible, no selective MAO (linezolid)

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

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

El síndrome de serotonina

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

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

Sustancias activas sobre el SNC

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

Etanol

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

Los fármacos que prolongan el intervalo QT

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

clases relevantes incluyen:

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

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

Efecto de otros medicamentos sobre la venlafaxina

Ketoconazol (inhibidor de CYP3A4)

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

Efecto de venlafaxina sobre otros medicamentos

Litio

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

Diazepam

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

Imipramina

La venlafaxina no afectó a la farmacocinética de la imipramina y 2-OH-imipramina. Hubo un aumento dependiente de la dosis del AUC 2-OH-desipramina proporción de 2,5 a 4,5 veces cuando se administró venlafaxina 75 mg a 150 mg al día. La imipramina no afectó a la farmacocinética de venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina. La importancia clínica de esta interacción es desconocido. Se debe tener precaución con la coadministración de venlafaxina y la imipramina.

Haloperidol

Un estudio farmacocinético realizado con haloperidol mostró una reducción del 42% en el aclaramiento total oral, un aumento del 70% en el AUC, un incremento del 88% en la C_{máx}, pero no hubo cambios en la vida media para el haloperidol. Esto debe tenerse en

cuenta en los pacientes tratados con haloperidol y venlafaxina de forma concomitante. La importancia clínica de esta interacción es desconocida.

Risperidona

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

Metoprolol

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

Indinavir:

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

Dosificación y Grupo Etario:

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

Posología:

Episodios depresivos mayores:

La dosis inicial recomendada de venlafaxina de liberación prolongada es de 75 mg administrados una vez al día. Los pacientes que no responden a la dosis inicial de 75 mg / día pueden beneficiarse de aumentos de dosis hasta una dosis máxima de 375 mg / día. Aumenta la dosificación pueden realizarse a intervalos de 2 semanas o más. Si está justificado clínicamente debido a la gravedad de los síntomas, aumenta la dosis pueden realizarse a intervalos más frecuentes, pero no menos de 4 días.

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

Los pacientes deben ser tratados durante un periodo suficiente de tiempo, generalmente de varios meses o más. El tratamiento debe ser reevaluado periódicamente sobre una base de caso por caso. El tratamiento a largo plazo también puede ser apropiado para la

prevención de la recurrencia de episodios depresivos mayores (MDE). En la mayoría de los casos, la dosis recomendada en la prevención de la recurrencia de MDE es el mismo que el utilizado durante el episodio actual.

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

Trastorno de ansiedad generalizada:

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

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

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

Desorden de ansiedad social:

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

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

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

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

Trastorno de pánico:

Se recomienda que una dosis de 37,5 mg / día de venlafaxina de liberación prolongada puede utilizar durante 7 días. La dosificación debe ser aumentada a 75 mg / día. Los pacientes que no responden a la dosis / día 75 mg puedan beneficiarse de aumentos de dosis hasta una dosis máxima de 225 mg / día. El aumento de la dosificación puede realizarse a intervalos de 2 semanas o más.

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

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

Personas de edad avanzada:

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

Población pediátrica:

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

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

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

Uso en pacientes con insuficiencia hepática:

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

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

Uso en pacientes con insuficiencia renal:

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

Síntomas de abstinencia al interrumpir el tratamiento con venlafaxina:

La interrupción brusca debe ser evitada. Cuando se interrumpe el tratamiento con venlafaxina, la dosis debe ser reducida gradualmente durante un período de por lo menos una o dos semanas con el fin de reducir el riesgo de reacciones de retirada. Si los

síntomas intolerables tras una disminución de la dosis o la interrupción del tratamiento, restablecer la dosis prescrita previamente puede ser considerado. Posteriormente, el médico puede continuar disminuyendo la dosis, pero a un ritmo más gradual.

Forma de administración:

Para uso oral.

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

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

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

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

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

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

1. Adjuntar los perfiles de disolución comparativos frente a la concentración para la cual se realizó el estudio de bioequivalencia, con los datos primarios correspondientes.

2. Certificar que no se han producido cambios en la formulación o en el proceso de fabricación que puedan afectar el comportamiento farmacocinético del producto, considerando que se trata de un estudio realizado en 2005.

3. Allegar documento que demuestre que los centros donde se realizaron las fases clínica y analítica de los estudios de bioequivalencia estaban certificados/reconocidos por una autoridad de referencia en el momento de realizar el estudio, de acuerdo con lo establecido en la Resolución 1124 de 2016.

3.1.6.7. VITAROS 3 mg/g Crema

Expediente : 20113619
 Radicado : 2016113896
 Fecha : 19/08/2016
 Interesado : Laboratorios Biopas S.A
 Fabricante : Groupe Parima INC

Composición:

Cada dispensador de dosis única contiene: 300 microgramos de alprostadil en 100 mg de crema (3 mg/g)

Forma farmacéutica: Crema

Indicaciones: Tratamiento de hombres de 18 o más años de edad con disfunción eréctil, que es la incapacidad de alcanzar o mantener una erección penénea suficiente para un desempeño sexual satisfactorio.

Contraindicaciones:

Vitaros no debe usarse en pacientes con algunas de las siguientes condiciones:

- Desórdenes subyacentes como hipotensión ortostática, infarto de miocardio y síncope.
- Hipersensibilidad conocida al Alprostadil o alguno de los excipientes de Vitaros.
- Condiciones que pueden predisponer a priapismo, como ser anemia de células falciformes (o drepanocítica) o heterocigosis para ésta, trombocitopenia, policitemia o mieloma múltiple o leucemia.
- Anatomía anormal del pene como hipospadias severas, en pacientes con deformación anatómica del pene, como curvatura y en pacientes con uretritis y balanitis (inflamación / infección del glande del pene).

- Predisposición a trombosis venosa o quienes presenten síndrome de hiperviscosidad y que, por lo tanto, tengan un riesgo aumentado de priapismo (erección rígida de 4 o más horas de duración).
- Vitaros no debe usarse en pacientes a quienes se les recomienda no realizar actividad sexual, como ser en hombres con condiciones cardiovasculares o cerebrovasculares inestables.
- Vitaros no se debe utilizar para mantener relaciones sexuales con una mujer con capacidad de embarazarse a menos que la pareja utilice un método de barrera o condón

Precauciones y Advertencias:

Efectos Locales

Priapismo:

Se han observado, aunque raramente, erecciones prolongadas de más de 4 horas de duración (priapismo) con el uso de Vitaros. El priapismo fue observado en dos estudios de 3 meses, en 1 paciente (0.06 %) y en el estudio de más de 6 meses, en 5 pacientes (0.4 %). Si presentara priapismo, el paciente debe buscar asistencia médica inmediata. Si el priapismo no se trata inmediatamente, se puede dañar el tejido del pene y puede resultar en la pérdida permanente de la potencia.

Hipotensión/Síncope:

La hipotensión sintomática (mareos) y el síncope se presentaron en un pequeño porcentaje de pacientes 6/1280 (0.5%), durante la dosis en los estudios clínicos de fase 3.

Los pacientes deben estar prevenidos de evitar actividades, como conducir o tareas riesgosas, que pudieran llevar a una lesión si se presentara una hipotensión o síncope después de la administración de Vitaros.

Insuficiencia Hepática:

La farmacocinética de Vitaros no ha sido estudiada formalmente en pacientes con insuficiencia hepática. En estas poblaciones, debido al deficiente metabolismo, puede que la dosis que requiera sea menor.

Insuficiencia Renal:

La farmacocinética de Vitaros no ha sido estudiada formalmente en pacientes con insuficiencia renal. En estas poblaciones, debido al deficiente metabolismo, puede que la dosis que requiera sea menor.

Pacientes con Enfermedad Neurológica:

No se han realizados estudios clínicos en pacientes con un antecedentes de enfermedad neurológica o lesión espinal.

Precauciones Generales:

Precauciones sobre la Administración:

Vitaros debe ser aplicado de acuerdo con las instrucciones antes mencionadas. La exposición intrauretral inadvertida puede resultar en ardor del pene o sensación de hormigueo y dolor.

Se carece de información sobre la exposición intrauretral repetida a largo plazo de Vitaros.

Enfermedad de Transmisión Sexual:

Debe informarse a los pacientes que Vitaros no otorga protección contra el contagio de enfermedades de transmisión sexual. Debe aconsejarse a los pacientes y parejas que usen Vitaros que usen medidas de protección necesarias para prevenir el contagio de enfermedades de transmisión sexual, incluyendo al virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

Efectos Adversos de la Pareja Sexual:

Los profesionales de la salud deben aconsejar a sus pacientes que informen a sus parejas sexuales que están usando Vitaros. Las parejas de los usuarios de Vitaros pueden experimentar eventos adversos, más comúnmente irritación vaginal. Por ello es preferible el uso de método de barrera (condón, profiláctico).

No han sido estudiados los efectos de Vitaros sobre la mucosa oral ni anal. Se debe usar método de barrera (condón, profiláctico) para practicar sexo oral (felación) o sexo anal.

Uso con Parejas: Mujeres en Edad Reproductiva, Mujeres Embarazadas y en Periodo de Lactancia:

Vitaros no tiene propiedades anticonceptivas. Se recomienda que las parejas que usan Vitaros utilicen un método de anticoncepción adecuado si la pareja femenina tiene el potencial de quedar embarazada.

No existe información sobre los efectos del alprostadil sobre el embarazo temprano, en los niveles que llegan a la pareja mujeres. Se debe usar condón para el coito con mujeres en edad reproductiva, embarazo o lactancia.

Uso con Condones (profilácticos) de Látex:

Para el uso solo se investigaron condones de materiales a base de látex; en caso de empleo de otros materiales no se puede excluir el riesgo de daño del condón.

Reacciones Adversas:

Datos de los Estudios Clínicos:

Los eventos adversos relacionados con el fármaco más comúnmente reportados por los pacientes durante los estudios clínicos fueron reacciones locales urogenitales,

transitorias, en el sitio de la aplicación o alrededor del mismo, incluyendo ardor, dolor, comezón (prurito, picazón), hormigueo y eritema del pene después de la aplicación, las cuales fueron de intensidad leves a moderadas y transitorias, con una duración de 1 a 2 horas.

Estos eventos adversos locales fueron bien tolerados por la mayoría de los pacientes y fueron comparables entre las dosis de alprostadil.

Lista Tabulada de Reacciones Adversas:

Los eventos adversos más comúnmente reportados en el tratamiento con Vitaros se presentan en la siguiente tabla. (Muy común $\geq 1/10$; Común $\geq 1/100$, $<1/10$; No común $\geq 1/1000$, $<1/100$; Raros $\geq 1/10000$, $<1/1000$; Muy raros $<1/10000$).

Tabla 1 Reacciones Adversas

Clasificación de Sistema de Órgano (MedDRA)	Frecuencia	Reacción Adversa
Desórdenes del sistema nervioso	No común	Hiperestesia
Desórdenes del sistema vascular*	No común	Mareos Síncope Hipotensión
Desórdenes de la piel y el tejido subcutáneo	Frecuente	Rash (erupción)
Desórdenes del tejido musculoesquelético y conectivo	Poco frecuente	Dolor en las extremidades
Desórdenes renales y urinarios	Frecuente	Dolor uretral
	Poco frecuente	Estenosis uretral Inflamación del tracto urinario
Desórdenes del sistema reproductivo y de las mamas	Frecuente	Ardor peneano Dolor peneano Eritema peneano Dolor genital Malestar genital Eritema genital Aumento en la erección Prurito genital Edema peneano Balanitis Hormigueo peneano Pulsaciones en el pene Entumecimiento del pene En las parejas femeninas: Sensación de ardor vulvovaginal Vaginitis
		Prurito peneano Erupciones (rash) genital Dolor escrotal Plenitud genital

	Poco frecuente	Rigidez excesiva Falta de sensación peneana Erección prolongada / priapismo† En las parejas femeninas: Prurito vulvovaginal
Desórdenes generales y condiciones en el sitio de administración	Poco frecuente	Dolor en el sitio de aplicación

† El priapismo (Erección de más de 4 horas de duración) es una condición seria que requiere de un rápido tratamiento de un médico.

Poblaciones Especiales:

No existe una clara indicación de que alprostadil aumente el riesgo de eventos cardiovasculares, más allá de su efecto vasodilatador; no obstante, no puede excluirse que pacientes con enfermedades / factores de riesgo subyacentes presenten un riesgo mayor frente a la combinación de un aumento de la actividad sexual / física que está asociada con el uso de alprostadil

Interacciones:

No se realizaron estudios de interacción farmacocinética y farmacodinámica con Vitaros. Basándose en la naturaleza de su metabolismo se considera que las interacciones medicamentosas son improbables.

Inhibidores de la 5-Fosfodiesterasa (PDE-5):

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Vitaros en combinación con otros tratamientos para la disfunción eréctil, especialmente el tratamiento combinado con inhibidores de la 5-Fosfodiesterasa (PDE-5) o sildenafil, tadalafil y vardenafil. Por lo tanto, Vitaros no debe ser usada en combinación con inhibidores de la PDE-5. Puesto que tanto Vitaros como los inhibidores de PDE-5 tienen efectos cardiovasculares, no se puede excluir un riesgo cardiovascular incrementado y aditivo.

Implantes de Pene, Fármacos Alfa Bloqueantes, Relajantes del Músculo Liso:

No se han llevado a cabo estudios de interacción de Vitaros en combinación con implantes de pene o relajantes del músculo liso como la papaverina ni fármacos usados para inducir erecciones como los alfa bloqueantes (p. ej. fentolamina intracavernosa, timoxamina). Cuando se utilizan en combinación existe riesgo de priapismo (erección anormalmente prolongada y dolorosa).

Simpaticomiméticos, Descongestivos, Supresores del Apetito:

No se han llevado a cabo estudios de Vitaros en combinación con simpaticomiméticos, descongestivos y supresores del apetito (agentes anorexígenos). Cuando se usan en combinación puede existir una reducción en el efecto de alprostadil (inhibición por interacción farmacológica).

Anticoagulantes, Inhibidores de la Agregación Plaquetaria:

No se han llevado a cabo estudios de interacción de Vitaros en combinación con anticoagulantes ni inhibidores de la agregación plaquetaria.

Cuando se usan en combinación puede existir un riesgo aumentado de sangrado uretral, hematuria.

Fármacos antihipertensivos y medicamentos vasoactivos:

Los pacientes tratados concomitantemente con fármacos antihipertensivos y medicamentos vasoactivos pueden mostrar un riesgo aumentado de hipotensión, especialmente en pacientes ancianos.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis recomendadas:

Vitaros se aplica de manera tópica en la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina). Vitaros está disponible en la concentración de dosificación de 300 mcg de alprostadil, cada 100 mg de crema.

Vitaros debe ser usado a demanda para lograr una erección. Antes de la auto-administración cada paciente debe ser instruido por un profesional médico sobre la técnica correcta para la administración de Vitaros.

La frecuencia máxima de uso será de no más de 2 a 3 veces por semana y de sólo una vez en un periodo de 24 horas. Cada dispensador de dosis única de Vitaros es para un único uso y debe desecharse apropiadamente después de emplearlo.

El inicio del efecto es de 5 a 30 minutos después de la administración. La duración del efecto es aproximadamente 1 a 2 horas. Sin embargo, la duración real variará de paciente a paciente.

La dosis inicial debe ser recomendada por un médico. Puede considerarse una dosis inicial de 300 mcg, especialmente en pacientes con DE (disfunción eréctil) severa, que presenten comorbilidades o no hayan respondido a los inhibidores de la PDE-5.

Los pacientes deben ser instruidos sobre la técnica apropiada de administración, se les debe proporcionar información sobre posibles efectos colaterales (como mareos, desmayos) y la necesidad de evitar operar maquinaria / conducir vehículos hasta que esté consciente de su tolerancia al fármaco.

Dosis Recomendadas – Poblaciones especiales:

* Insuficiencia Hepática:

La farmacocinética de Vitaros no ha sido estudiada formalmente en pacientes con insuficiencia hepática. En estas poblaciones, debido al deficiente metabolismo, puede que la dosis que requiera sea menor.

* **Insuficiencia Renal:**

La farmacocinética de Vitaros no ha sido estudiada formalmente en pacientes con insuficiencia renal. En estas poblaciones, debido al deficiente metabolismo, puede que la dosis que requiera sea menor.

* **Pediátricos:**

No han sido estudiados los efectos de la edad en la farmacocinética del Alprostadil tópico. Vitaros no está indicado para uso en niños ni en individuos menores de 18 años.

Método de Administración:

Aplicar Vitaros en la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina) dentro de los 5 a 30 minutos antes del momento esperado del coito, siguiendo las instrucciones que a continuación se mencionan:

1. Lavar sus manos antes de aplicar Vitaros. Retirar el dispensador del sobre protector rasgando completamente a lo largo del borde punteado. Retirar el dispensador del sobre. Guardar el sobre para después desechar el dispensador usado. Retirar la tapa de la punta del dispensador
2. Sujetar la punta del pene con una mano y manipular cuidadosamente para ampliar la apertura del orificio de la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina). Ver la Fig. 2 (Nota, si usted no está circuncidado, primero retraer y sujetar la piel del prepucio antes de ampliar la apertura del pene).
3. Sujetar el barril del dispensador entre sus dedos y colocar la punta del mismo sobre el orificio de la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina)y, cuidadosamente, presionar el émbolo con su pulgar hasta que toda la crema haya salido del barril del dispensador. Nota: No inserte la punta del dispensador en el orificio de la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina).
4. Sujetar el pene en posición vertical durante aproximadamente 30 segundos para permitir que la crema penetre. Probablemente exista cierta cantidad de crema que no entre en la el orificio de la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina). El exceso de crema variará de acuerdo con el paciente y no es inusual que hasta la mitad de la dosis permanezca en el borde de la apertura. No use una segunda dosis para compensar la crema que no ingresó en el orificio de la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina). Cualquier exceso de crema en el orificio de la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina) puede ser frotada suavemente con la punta del dedo en el orificio y la piel circundante al sitio de aplicación.

5. Recuerde, cada dispensador de Vitaros está diseñado para una sola administración.

Volver a poner la tapa en el dispensador colocarlo en el sobre abierto, doblarlo y desecharlo de acuerdo a los requisitos locales.

6. Vitaros puede irritar los ojos. Lave sus manos después de aplicar Vitaros.

Las ilustraciones proporcionadas pueden ser sustituidas por ilustraciones regionales apropiadas para la técnica de administración:



Fig. 1

Fig. 2

Fig. 3

Vía de Administración: Tópica en la punta del pene

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación Farmacológica de la Nueva Concentración
- Inclusión en las Normas Farmacológicas
- Inserto Versión Julio 2016
- Resumen de las Características del Producto Versión Julio 2016

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

3.1.9 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN Y POSOLOGÍA

A) PRODUCTOS BIOLÓGICOS

3.1.9.1 PEG-INTRON® PEN 100 mcg
PEG INTRON® 80 mcg
PEG-INTRON® PEN 120 mcg

Expediente : 19935812 / 19935810 / 19935813
Radicado : 2016181738 / 2016181737 / 2016181742
Fecha : 16/12/2016
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición:

Cada pen prellenado cámara activa contiene 100mcg de PEG interferón alfa 2 B
Cada pen prellenado cámara activa contiene 80mcg de PEG interferón alfa 2 B
Cada pen prellenado cámara activa contiene 120mcg de PEG interferón alfa 2 B

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado

Indicaciones: Peg-intron está indicado en el tratamiento de la hepatitis c crónica y de la hepatitis b crónica. Se considera que el tratamiento óptimo para la hepatitis c crónica es la administración de la combinación de peginterferón alfa-2b con ribavirina. Esta combinación de peginterferón alfa-2b con ribavirina está indicada en el tratamiento de pacientes con hepatitis c crónica no tratados previamente, en los que ha fallado el tratamiento y no respondedores que tienen transaminasas normales o elevadas sin descompensación hepática, incluyendo aquellos con evidencia histológica de cirrosis (child-pugh clase a) y quienes tienen niveles positivos para rna viral. esta combinación ésta también indicada en el tratamiento de pacientes con hepatitis c crónica coinfectados con vih clínicamente estable. Los pacientes deben ser de 18 años de edad o mayores con enfermedad hepática compensada.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa, a cualquier interferón o a cualquiera de los excipientes;
- Hepatitis auto inmune o antecedentes de enfermedad auto inmune.
- Enfermedad hepática descompensada.
- Cuando se use en combinación con ribavirina, pacientes con depuración de creatinina < 50 ml/min
- Embarazo y lactancia.
- Los hombres cuya pareja mujer este embarazada no debe ser tratado con la terapia combinada de peg intron y ribavirina.

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 reacciones adversas.
- Información para prescribir versión 10-2016.

Nueva dosificación:

Dosis y administración

Hepatitis B Crónica

Pegintron® se administra subcutáneamente a dosis de 1,0 a 1,5 microgramos/kg una vez a la semana al menos durante 24 semanas y hasta por 52 semanas. La dosis debe ser seleccionada con base en la eficacia y seguridad anticipadas. Los pacientes con genotipos difíciles de tratar C y D pueden beneficiarse de la dosis más alta y la mayor duración. El tratamiento con Pegintron® debe ser iniciado y monitorizado únicamente por un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B.

Cuando la auto-administración está recomendada, el paciente debe ser advertido de variar el sitio de la inyección cada vez que se la administre.

Hepatitis C crónica:

Monoterapia: La dosis recomendada es 0,5 ó 1,0 µg/Kg administrados subcutáneamente, una vez a la semana, por al menos 6 meses. La dosis debe ser seleccionada con base en la eficacia y seguridad anticipadas. El tratamiento con Pegintron® debe ser iniciado y monitorizado únicamente por un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis C. En pacientes que muestren una disminución del RNA-HCV a los 6 meses, el tratamiento se continúa por 6 meses adicionales (ej., 1 año de tratamiento).

Cuando la auto-administración está recomendada, el paciente debe ser advertido de variar el sitio de la inyección cada vez que se la administre.

En pacientes que fallen en la muestra de disminución de RNA-HCV a los 6 meses, el tratamiento con Pegintron® debe ser discontinuado.

La monoterapia con Pegintron® no fue estudiada en pacientes coinfectados HCV/HIV.

Terapia combinada de PEG INTRON® con Ribavirina:

Pegintron® 1.5 µg/Kg/semana subcutánea más cápsulas de ribavirina. La dosis de ribavirina para usar en combinación con Pegintron® está basada en el peso de paciente. Las cápsulas de Ribavirina deben ser administradas oralmente cada día dividida en dos dosis con las comidas (mañana y tarde).

Tabla Dosificación de Ribavirina basada en peso		
Peso del Paciente (Kg)	Dosis diaria de Ribavirina	Número de cápsulas de 200 mg
< 65	800 mg	4 ^a
65 – 80	1000 mg	5 ^b
81 – 105	1200 mg	6 ^c
>105	1400 mg	7 ^d

a: 2 mañana, 2 tarde

b: 2 mañana, 3 tarde

c: 3 mañana, 3 tarde

d: 3 mañana, 4 tarde

Como una alternativa al cálculo exacto de la dosis, una dosificación simplificada fue desarrollada basada en la experiencia de ensayos clínicos (vea Tabla). Esta tabla coordina la dosis simplificada de PEGINTRON® por grupos de peso corporal y la relaciona con la presentación de pen más apropiada. La dosis correspondiente de cápsulas de ribavirina también está integrada.

Pegintron® debe administrarse semanalmente por vía subcutánea. Las cápsulas de Ribavirina deben administrarse por vía oral cada día en dos dosis divididas con comida (mañana y tarde).

Tabla – Dosificación para Terapia Combinada

Peso (kg)	Pegintron		Cápsulas de Ribavirina	
	Concentración del Aplicador (µg/0,5mL)	Administración semanal (mL)	Dosis Total Diaria (mg)	Número de Cápsulas (200 mg)
<40	50	0.5	800	4 ^a
40 - 50	80	0.4	800	4 ^a
51 - 64	80	0.5	800	4 ^a
65 - 75	100	0.5	1000	5 ^b

76 - 80	120	0.5	1000	5 ^b
81 - 85	120	0.5	1200	6 ^c
86 - 105	150	0.5	1200	6 ^c
>105	150	0.5	1400	7 ^d

- a: 2 mañana, 2 tarde
b: 2 mañana, 3 tarde
c: 3 mañana, 3 tarde
d: 3 mañana, 4 tarde

Duración del tratamiento – Pacientes Naïve:

Predicción de la respuesta virológica sostenida:

Se debe considerar discontinuar la terapia combinada con Pegintron® sí después de 12 a 24 semanas de tratamiento, el paciente ha fallado en mostrar una respuesta virológica temprana definida como RNA-HCV indetectable o al menos una reducción de 2log₁₀ de la línea base del título viral para 12 semanas de terapia.

Los pacientes infectados con virus genotipo 1 que no logran obtener una respuesta virológica a la Semana 12 tienen una probabilidad muy alta de no obtener una respuesta virológica sostenida.

- Genotipo 1: Para los pacientes que exhiben respuesta virológica a la semana 12, el tratamiento debe continuarse por otro período de 9 meses (un total de 48 semanas). En el subgrupo de pacientes infectados con genotipo 1 y baja carga viral (<2'000.000 copias/ml) que se convierten en RNA HCV negativos a la semana 4 de tratamiento y que permanezcan negativos a la semana 24 de tratamiento, el tratamiento podría detenerse después de la semana 24 o continuarse por otras 24 semanas (para un total de 48 semanas de tratamiento). Sin embargo un tratamiento total de 24 semanas se puede asociar con un riesgo mayor de recaída que el tratamiento de 48 semanas.
- Genotipos 2 ó 3: Se recomienda que todos los pacientes sean tratados por 24 semanas, excepto en pacientes coinfectados HCV/HIV quienes deben recibir un tratamiento de 48 semanas.
- Genotipo 4: En general, los pacientes infectados con genotipo 4 se consideran difíciles de tratar y los datos limitados de estudios (n=66) indican que son compatibles con una duración de tratamiento como la del genotipo 1.

Duración del tratamiento – retratamiento de falla a terapia previa (Pacientes con falla previa a tratamiento y no respondedores):

Predicción de la respuesta virológica sostenida:

Todos los pacientes con falla previa y no respondedores sin tener en cuenta el genotipo que han demostrado un RNA-HCV sérico indetectable a la semana 12 deben recibir 48 semanas de terapia. Los pacientes retratados que fallen para alcanzar una respuesta virológica a la semana 12 es muy probable que fallen a la respuesta virológica sostenida.

Modificación de dosis:

Si se desarrolla una reacción adversa severa o anomalías en los valores de laboratorios durante el curso del tratamiento con Pegintron®/Ribavirina se debe modificar la dosis según sea apropiado para cada caso, hasta que desaparezca el evento adverso. La reducción de la dosis de la terapia combinada Pegintron®/Ribavirina es alcanzada en un proceso de dos etapas desde la dosis original de inicio de 1.5 µg/Kg/semana, a 1.0 µg/Kg/semana y luego a 0.5 µg/Kg/semana, sí es necesario. Para pacientes en monoterapia con PEG INTRON® referirse para la guía de modificación de dosis de la tabla A. Las siguientes guías fueron desarrolladas en los estudios clínicos para la modificación de la dosis con base en valores de laboratorio.

Tabla A Guías de modificación de dosis para monoterapia con PEGINTRON®		
Valores de laboratorio	Reducir PEGINTRON® a la mitad de la dosis si:	Suspender PEGINTRON® si:
Neutrófilos	0.5 a $< 0.75 \times 10^9/l$	$< 0.5 \times 10^9/l$
Plaquetas	25 a $< 50 \times 10^9/l$	$< 25 \times 10^9/l$

Tabla B Guías de modificación de dosis para terapia de combinación con PEGINTRON® PEN			
Valores de laboratorio	Ajustar la dosis de ribavirina sí (Nota 1):	Reducir PEGINTRON® si (Nota 2):	Suspender la terapia combinada si:
Hemoglobina en pacientes sin enfermedad cardíaca	8.5 a < 10 g/dl	-	< 8.5 g/dl

Tabla B Guías de modificación de dosis para terapia de combinación con PEGINTRON® PEN			
Valores de laboratorio	Ajustar la dosis de ribavirina sí (Nota 1):	Reducir PEGINTRON® si (Nota 2):	Suspender la terapia combinada si:
Hemoglobina en: Pacientes con historia de enfermedad cardíaca*	≥ 2 g/dl de disminución de la hemoglobina durante un período de 4 semanas de tratamiento (reducción de dosis permanente)		< 8.5 g/dl ó < 12 g/dl después de 4 semanas de la reducción inicial de la dosis
Leucocitos	-	1.0 a < 1.5 x 10 ⁹ /l	< 1.0 x 10 ⁹ /l
Neutrófilos	-	0.5 a < 0.75 x 10 ⁹ /l	< 0.5 x 10 ⁹ /l
Plaquetas	-	25 a < 50 x 10 ⁹ /l	< 25 x 10 ⁹ /l
Bilirrubina – directa	-	-	2.5 x LNS**
Bilirrubina - indirecta	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (por > de 4 semanas)
Creatinina	-	-	> 2.0 mg/dl
ALT/AST	-	-	2 veces los valores de base > 10 veces LNS**

* Estas guías son para pacientes con enfermedad cardíaca estable, ver precauciones.

** Límite normal superior.

Nota 1: La reducción de la primera dosis de ribavirina es por 200 mg/día (excepto en pacientes que están recibiendo la dosis de 1400 mg, en lo que la reducción de la dosis debe ser de 400 mg/día) sí es necesario una segunda reducción de la dosis de ribavirina es por un adicional de 200 mg /día. En pacientes en quienes la dosis de ribavirina es reducida a 600 mg al día reciben una cápsula de 200 mg en la mañana y 2 cápsulas de 200 mg en la tarde.

Nota 2: La primera reducción de dosis de Pegintron® es para 1 µg/Kg/semana. Sí es necesario una segunda reducción de la dosis de Pegintron® es para 0.5 µg/Kg/semana
Régimen simplificado de reducción de dosis: La modificación de la dosis en pacientes que usan el régimen simplificado de dosificación puede ser obtenido por medio del uso

de una presentación de aplicador diferente (una concentración menor) o administrando un volumen menor (el volumen de entrega mínimo de Pegintron® es 0.2mL).

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal:

Monoterapia: En pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina 30-50 ml/min), la dosis inicial de Pegintron® debe reducirse en un 25%. Los pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina 10-29 ml/min), incluyendo aquellos en hemodiálisis, deben tener una dosis inicial de Pegintron® reducida en un 50%. Si la función renal disminuye durante el tratamiento, se debe suspender la terapia con Pegintron®.

Terapia combinada: Los pacientes con depuración de creatinina < 50 ml/min no deben ser tratados con Pegintron® en combinación con ribavirina. Cuando se administra conjuntamente con Ribavirina, los sujetos con insuficiencia renal y/o edad mayor de 50 años, deben ser monitoreados cuidadosamente con respecto al desarrollo de anemia.

Se recomienda que la función renal sea evaluada en todos los pacientes previo al inicio de Pegintron®. Los pacientes con insuficiencia renal moderada deben ser monitoreados de cerca y deben tener la adecuada reducción de la dosis de PEGINTRON® en el tratamiento. Si la creatinina sérica incrementa a >2 mg/dl ver tabla B el tratamiento con Pegintron® debe discontinuarse.

Uso en Adultos coinfectados con Hepatitis B y Hepatitis C:

La seguridad y eficacia de Peg-Intron solo o en combinación con Boceprevir o Ribavirina para el tratamiento de pacientes coinfectados del Virus de Hepatitis C crónico Genotipo 1 con virus de la Hepatitis B y Hepatitis C no ha sido estudiado.

Uso en falla hepática:

La seguridad y eficacia de PegInterferón alfa-2b no ha sido evaluada en pacientes con disfunción hepática severa. Por tanto no debe ser utilizado en estos pacientes.

Uso en adultos mayores (>65 años de edad)

Parece no existir un efecto significativo relacionado con la edad en la farmacocinética de PegInterferón alfa-2b. Sin embargo, tal como en pacientes menores la función renal debe ser determinada previo a su administración.

Uso en pacientes menores de 18 años de edad: La seguridad y la efectividad del tratamiento con Pegintron® no ha sido evaluada. No se recomienda administrar Pegintron® en niños o adolescentes menores de 18 años de edad.

Nuevas reacciones adversas:

La seguridad de la monoterapia con PEGINTRON® fue evaluada de datos de un gran estudio clínico aleatorizado en 1,219 pacientes con hepatitis C crónica no tratados previamente.

Los eventos adversos fueron de leves a moderados en severidad y no fueron limitantes del tratamiento. Los eventos adversos reportados con mayor frecuencia fueron cefalea, mialgia, inflamación en el sitio de inyección, fatiga, rigidez, fiebre, síntomas semejantes a la gripa, náuseas, depresión, artralgia, insomnio y alopecia.

Otros eventos adversos reportados incluyeron: anorexia, diarrea, mareo, pérdida de peso, reacción en el sitio de inyección, astenia, faringitis, infección viral, sinusitis y alteración en la capacidad de concentración.

En pacientes en tratamiento en estudios clínicos, eventos psiquiátricos severos fueron poco comunes, eventos psiquiátricos que amenazaran la vida fueron infrecuentes. Estos eventos incluyeron suicidio, intento de suicidio, ideación suicida, conducta agresiva, a veces dirigida a otros.

Muy rara vez, los alfa interferones, incluyendo Pegintron®, utilizado solo o en combinación con ribavirina puede estar asociado con anemia aplásica o aplasia pura de células rojas.

Muy rara vez se han recibido reportes post-mercadeo de pancreatitis, convulsiones, colitis ulcerativa e isquémica, rabdomiólisis, miositis, estomatitis, vértigo, insuficiencia renal, falla renal, necrosis en el sitio de inyección, eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, isquemia cerebrovascular, hemorragia cerebrovascular, daño en la audición, pérdida de la audición, desprendimiento de retina seroso, isquemia cardiaca, fibrosis pulmonar, infarto al miocardio y reactivación de Hepatitis B en pacientes coinfectados con Hepatitis B y Hepatitis C.

Una gran variedad de trastornos mediados de forma autoinmune e inmune han sido reportados con alfa interferones incluyendo púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombocitopénica trombótica, artritis reumatoide, SLE (Lupus eritematoso sistémico, por sus siglas en inglés), vasculitis y síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada.

Debido a casos de psoriasis y sarcoidosis y reportes de exacerbación de la enfermedad psoriática o sarcoidosis pre-existente por interferones, el uso de Pegintron® en pacientes con psoriasis o sarcoidosis es recomendado solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial.

Casos de reacciones de hipersensibilidad aguda, incluyendo anafilaxis, urticaria, angioedema han sido reportados.

Otros eventos adversos reportados con Pegintron® solo o en combinación con ribavirina, incluyen:

Angina, condiciones asténicas (incluyendo astenia, malestar y fatiga), dolor abdominal, diabetes, cetoacidosis diabética, hipotiroidismo, hipertiroidismo, hipertrigliceridemia, ansiedad, labilidad emocional, irritabilidad, ideación homicida, disnea, tos, prurito, erupción cutánea, piel seca, dolor de cabeza tipo migraña, neuropatía periférica, parálisis facial, parestesia, deshidratación, hipertensión, hipotensión, palpitaciones, infección fúngica, infección bacteriana incluyendo sepsis.

Cambios clínicamente significativos en valores de laboratorio: La reducción en hemoglobina, leucocitos, neutrófilos y plaquetas fueron leves o moderados en severidad (Grados 1 & 2 OMS). Los casos de leucopenia, neutropenia, y trombocitopenia fueron manejados de forma exitosa con modificación de la dosis. Durante el tratamiento, 9% de los pacientes tratados experimentaron neutropenia de Grado 3 y 3% experimentaron trombocitopenia de Grado 3. Ningún paciente experimentó trombocitopenia o neutropenia de Grado 4.

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 reacciones adversas.**
- **Información para prescribir versión 10-2016.**

Nueva dosificación:

Dosis y administración

Hepatitis B Crónica

Pegintron® se administra subcutáneamente a dosis de 1,0 a 1,5 microgramos/kg una vez a la semana al menos durante 24 semanas y hasta por 52 semanas. La dosis debe ser seleccionada con base en la eficacia y seguridad anticipadas. Los pacientes con genotipos difíciles de tratar C y D pueden beneficiarse de la dosis más alta y la mayor duración. El tratamiento con Pegintron® debe ser iniciado y monitorizado únicamente por un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B.

Cuando la auto-administración está recomendada, el paciente debe ser advertido de variar el sitio de la inyección cada vez que se la administre.

Hepatitis C crónica:

Monoterapia: La dosis recomendada es 0,5 ó 1,0 µg/Kg administrados subcutáneamente, una vez a la semana, por al menos 6 meses. La dosis debe ser

seleccionada con base en la eficacia y seguridad anticipadas. El tratamiento con Pegintron® debe ser iniciado y monitorizado únicamente por un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis C. En pacientes que muestren una disminución del RNA- HCV a los 6 meses, el tratamiento se continúa por 6 meses adicionales (ej., 1 año de tratamiento).

Cuando la auto-administración está recomendada, el paciente debe ser advertido de variar el sitio de la inyección cada vez que se la administre.

En pacientes que fallen en la muestra de disminución de RNA-HCV a los 6 meses, el tratamiento con Pegintron® debe ser discontinuado.

La monoterapia con Pegintron® no fue estudiada en pacientes coinfectados HCV/HIV.

Terapia combinada de PEG INTRON® con Ribavirina:

Pegintron® 1.5 µg/Kg/semana subcutánea más cápsulas de ribavirina. La dosis de ribavirina para usar en combinación con Pegintron® está basada en el peso de paciente. Las cápsulas de Ribavirina deben ser administradas oralmente cada día dividida en dos dosis con las comidas (mañana y tarde).

Tabla Dosificación de Ribavirina basada en peso		
Peso del Paciente (Kg)	Dosis diaria de Ribavirina	Número de cápsulas de 200 mg
< 65	800 mg	4 ^a
65 – 80	1000 mg	5 ^b
81 105	1200 mg	6 ^c
>105	1400 mg	7 ^d

a: 2 mañana, 2 tarde

b: 2 mañana, 3 tarde

c: 3 mañana, 3 tarde

d: 3 mañana, 4 tarde

Como una alternativa al cálculo exacto de la dosis, una dosificación simplificada fue desarrollada basada en la experiencia de ensayos clínicos (vea Tabla). Esta tabla coordina la dosis simplificada de PEGINTRON® por grupos de peso corporal y la relaciona con la presentación de pen más apropiada. La dosis correspondiente de cápsulas de ribavirina también está integrada.

Pegintron® debe administrarse semanalmente por vía subcutánea. Las cápsulas de Ribavirina deben administrarse por vía oral cada día en dos dosis divididas con comida (mañana y tarde).

Tabla – Dosificación para Terapia Combinada

Peso (kg)	Pegintron		Cápsulas de Ribavirina	
	Concentración del Aplicador (µg/0,5mL)	Administración semanal (mL)	Dosis Total Diaria (mg)	Número de Cápsulas (200 mg)
<40	50	0.5	800	4 ^a
40 - 50	80	0.4	800	4 ^a
51 - 64	80	0.5	800	4 ^a
65 - 75	100	0.5	1000	5 ^b
76 - 80	120	0.5	1000	5 ^b
81 - 85	120	0.5	1200	6 ^c
86 - 105	150	0.5	1200	6 ^c
>105	150	0.5	1400	7 ^d

a: 2 mañana, 2 tarde

b: 2 mañana, 3 tarde

c: 3 mañana, 3 tarde

d: 3 mañana, 4 tarde

Duración del tratamiento – Pacientes Naïve:

Predicción de la respuesta virológica sostenida:

Se debe considerar discontinuar la terapia combinada con Pegintron® sí después de 12 a 24 semanas de tratamiento, el paciente ha fallado en mostrar una respuesta virológica temprana definida como RNA-HCV indetectable o al menos una reducción de 2log₁₀ de la línea base del título viral para 12 semanas de terapia.

Los pacientes infectados con virus genotipo 1 que no logran obtener una respuesta virológica a la Semana 12 tienen una probabilidad muy alta de no obtener una respuesta virológica sostenida.

- **Genotipo 1:** Para los pacientes que exhiben respuesta virológica a la semana 12, el tratamiento debe continuarse por otro período de 9 meses (un total de 48 semanas). En el subgrupo de pacientes infectados con genotipo 1 y baja carga viral (<2'000.000 copias/ml) que se convierten en RNA HCV negativos a la semana 4 de tratamiento y que permanezcan negativos a la semana 24 de tratamiento, el tratamiento podría detenerse después de la semana 24 o continuarse por otras 24 semanas (para un total de 48 semanas de

tratamiento). Sin embargo un tratamiento total de 24 semanas se puede asociar con un riesgo mayor de recaída que el tratamiento de 48 semanas.

- Genotipos 2 ó 3: Se recomienda que todos los pacientes sean tratados por 24 semanas, excepto en pacientes coinfectados HCV/HIV quienes deben recibir un tratamiento de 48 semanas.
- Genotipo 4: En general, los pacientes infectados con genotipo 4 se consideran difíciles de tratar y los datos limitados de estudios (n=66) indican que son compatibles con una duración de tratamiento como la del genotipo 1.

Duración del tratamiento – retratamiento de falla a terapia previa (Pacientes con falla previa a tratamiento y no respondedores):

Predicción de la respuesta virológica sostenida:

Todos los pacientes con falla previa y no respondedores sin tener en cuenta el genotipo que han demostrado un RNA-HCV sérico indetectable a la semana 12 deben recibir 48 semanas de terapia. Los pacientes retratados que fallen para alcanzar una respuesta virológica a la semana 12 es muy probable que fallen a la respuesta virológica sostenida.

Modificación de dosis:

Si se desarrolla una reacción adversa severa o anomalías en los valores de laboratorios durante el curso del tratamiento con Pegintron®/Ribavirina se debe modificar la dosis según sea apropiado para cada caso, hasta que desaparezca el evento adverso. La reducción de la dosis de la terapia combinada Pegintron®/Ribavirina es alcanzada en un proceso de dos etapas desde la dosis original de inicio de 1.5 µg/Kg/semana, a 1.0 µg/Kg/semana y luego a 0.5 µg/Kg/semana, sí es necesario. Para pacientes en monoterapia con PEG INTRON® referirse para la guía de modificación de dosis de la tabla A. Las siguientes guías fueron desarrolladas en los estudios clínicos para la modificación de la dosis con base en valores de laboratorio.

Tabla A Guías de modificación de dosis para monoterapia con PEGINTRON®		
Valores de laboratorio	Reducir PEGINTRON® a <u>la mitad de la dosis si:</u>	Suspender PEGINTRON® si:
Neutrófilos	0.5 a < 0.75 x 10 ⁹ /l	< 0.5 x 10 ⁹ /l

Plaquetas	25 a $< 50 \times 10^9/l$	$< 25 \times 10^9/l$
-----------	---------------------------	----------------------

Tabla B Guías de modificación de dosis para terapia de combinación con PEGINTRON® PEN			
Valores de laboratorio	Ajustar la dosis de ribavirina sí (Nota 1):	Reducir PEGINTRON® si (Nota 2):	Suspender la terapia combinada si:
Hemoglobina en pacientes sin enfermedad cardíaca	8.5 a < 10 g/dl	-	< 8.5 g/dl
Hemoglobina en: Pacientes con historia de enfermedad cardíaca*	≥ 2 g/dl de disminución de la hemoglobina durante un período de 4 semanas de tratamiento (reducción de dosis permanente)		< 8.5 g/dl ó < 12 g/dl después de 4 semanas de la reducción inicial de la dosis
Leucocitos	-	1.0 a $< 1.5 \times 10^9/l$	$< 1.0 \times 10^9/l$
Neutrófilos	-	0.5 a $< 0.75 \times 10^9/l$	$< 0.5 \times 10^9/l$
Plaquetas	-	25 a $< 50 \times 10^9/l$	$< 25 \times 10^9/l$
Bilirrubina – directa	-	-	2.5 x LNS**
Bilirrubina - indirecta	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (por $>$ de 4 semanas)
Creatinina	-	-	> 2.0 mg/dl
ALT/AST	-	-	2 veces los valores de base > 10 veces LNS**

* Estas guías son para pacientes con enfermedad cardíaca estable, ver precauciones.

** Límite normal superior.

Nota 1: La reducción de la primera dosis de ribavirina es por 200 mg/día (excepto en pacientes que están recibiendo la dosis de 1400 mg, en lo que la reducción de la dosis debe ser de 400 mg/día) si es necesario una segunda reducción de la dosis

de ribavirina es por un adicional de 200 mg /día. En pacientes en quienes la dosis de ribavirina es reducida a 600 mg al día reciben una cápsula de 200 mg en la mañana y 2 cápsulas de 200 mg en la tarde.

Nota 2: La primera reducción de dosis de Pegintron® es para 1 µg/Kg/semana. Si es necesario una segunda reducción de la dosis de Pegintron® es para 0.5 µg/Kg/semana

Régimen simplificado de reducción de dosis: La modificación de la dosis en pacientes que usan el régimen simplificado de dosificación puede ser obtenido por medio del uso de una presentación de aplicador diferente (una concentración menor) o administrando un volumen menor (el volumen de entrega mínimo de Pegintron® es 0.2mL).

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal:

Monoterapia: En pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina 30-50 ml/min), la dosis inicial de Pegintron® debe reducirse en un 25%. Los pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina 10-29 ml/min), incluyendo aquellos en hemodiálisis, deben tener una dosis inicial de Pegintron® reducida en un 50%. Si la función renal disminuye durante el tratamiento, se debe suspender la terapia con Pegintron®.

Terapia combinada: Los pacientes con depuración de creatinina < 50 ml/min no deben ser tratados con Pegintron® en combinación con ribavirina. Cuando se administra conjuntamente con Ribavirina, los sujetos con insuficiencia renal y/o edad mayor de 50 años, deben ser monitoreados cuidadosamente con respecto al desarrollo de anemia.

Se recomienda que la función renal sea evaluada en todos los pacientes previo al inicio de Pegintron®. Los pacientes con insuficiencia renal moderada deben ser monitoreados de cerca y deben tener la adecuada reducción de la dosis de PEGINTRON® en el tratamiento. Si la creatinina sérica incrementa a >2 mg/dl ver tabla B el tratamiento con Pegintron® debe discontinuarse.

Uso en Adultos coinfectados con Hepatitis B y Hepatitis C:

La seguridad y eficacia de Peg-Intron solo o en combinación con Boceprevir o Ribavirina para el tratamiento de pacientes coinfectados del Virus de Hepatitis C crónico Genotipo 1 con virus de la Hepatitis B y Hepatitis C no ha sido estudiado.

Uso en falla hepática:

La seguridad y eficacia de PegInterferón alfa-2b no ha sido evaluada en pacientes con disfunción hepática severa. Por tanto no debe ser utilizado en estos pacientes.

Uso en adultos mayores (>65 años de edad)

Parece no existir un efecto significativo relacionado con la edad en la farmacocinética de PegInterferón alfa-2b. Sin embargo, tal como en pacientes menores la función renal debe ser determinada previo a su administración.

Uso en pacientes menores de 18 años de edad: La seguridad y la efectividad del tratamiento con Pegintron® no ha sido evaluada. No se recomienda administrar Pegintron® en niños o adolescentes menores de 18 años de edad.

Nuevas reacciones adversas:

La seguridad de la monoterapia con PEGINTRON® fue evaluada de datos de un gran estudio clínico aleatorizado en 1,219 pacientes con hepatitis C crónica no tratados previamente.

Los eventos adversos fueron de leves a moderados en severidad y no fueron limitantes del tratamiento. Los eventos adversos reportados con mayor frecuencia fueron cefalea, mialgia, inflamación en el sitio de inyección, fatiga, rigidez, fiebre, síntomas semejantes a la gripa, náuseas, depresión, artralgia, insomnio y alopecia.

Otros eventos adversos reportados incluyeron: anorexia, diarrea, mareo, pérdida de peso, reacción en el sitio de inyección, astenia, faringitis, infección viral, sinusitis y alteración en la capacidad de concentración.

En pacientes en tratamiento en estudios clínicos, eventos psiquiátricos severos fueron poco comunes, eventos psiquiátricos que amenazaran la vida fueron infrecuentes. Estos eventos incluyeron suicidio, intento de suicidio, ideación suicida, conducta agresiva, a veces dirigida a otros.

Muy rara vez, los alfa interferones, incluyendo Pegintron®, utilizado solo o en combinación con ribavirina puede estar asociado con anemia aplásica o aplasia pura de células rojas.

Muy rara vez se han recibido reportes post-mercadeo de pancreatitis, convulsiones, colitis ulcerativa e isquémica, rabdomiólisis, miositis, estomatitis, vértigo, insuficiencia renal, falla renal, necrosis en el sitio de inyección, eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, isquemia cerebrovascular, hemorragia cerebrovascular, daño en la audición, pérdida de la audición, desprendimiento de retina seroso, isquemia cardíaca, fibrosis pulmonar, infarto al miocardio y reactivación de Hepatitis B en pacientes coinfectados con Hepatitis B y Hepatitis C.

Una gran variedad de trastornos mediados de forma autoinmune e inmune han sido

reportados con alfa interferones incluyendo púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombocitopénica trombótica, artritis reumatoide, SLE (Lupus eritematoso sistémico, por sus siglas en inglés), vasculitis y síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada.

Debido a casos de psoriasis y sarcoidosis y reportes de exacerbación de la enfermedad psoriática o sarcoidosis pre-existente por interferones, el uso de Pegintron® en pacientes con psoriasis o sarcoidosis es recomendado solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial.

Casos de reacciones de hipersensibilidad aguda, incluyendo anafilaxis, urticaria, angioedema han sido reportados.

Otros eventos adversos reportados con Pegintron® solo o en combinación con ribavirina, incluyen:

Angina, condiciones asténicas (incluyendo astenia, malestar y fatiga), dolor abdominal, diabetes, cetoacidosis diabética, hipotiroidismo, hipertiroidismo, hipertrigliceridemia, ansiedad, labilidad emocional, irritabilidad, ideación homicida, disnea, tos, prurito, erupción cutánea, piel seca, dolor de cabeza tipo migraña, neuropatía periférica, parálisis facial, parestesia, deshidratación, hipertensión, hipotensión, palpitaciones, infección fúngica, infección bacteriana incluyendo sepsis.

Cambios clínicamente significativos en valores de laboratorio: La reducción en hemoglobina, leucocitos, neutrófilos y plaquetas fueron leves o moderados en severidad (Grados 1 & 2 OMS). Los casos de leucopenia, neutropenia, y trombocitopenia fueron manejados de forma exitosa con modificación de la dosis. Durante el tratamiento, 9% de los pacientes tratados experimentaron neutropenia de Grado 3 y 3% experimentaron trombocitopenia de Grado 3. Ningún paciente experimentó trombocitopenia o neutropenia de Grado 4.

3.1.9.2 INTRON A SOLUCION INYECTABLE (H.S.A.- FREE) 10 MUI INTRON A MULTIDOSE PEN 60 MUI/DISPENSADOR INTRON A MULTIDOSE PEN 18 MUI /DISPENSADOR INTRON A MULTIDOSE PEN 30 MUI / DISPENSADOR

Expediente : 19906720 / 19901708 / 19906721 / 19906722
Radicado : 2016181749 / 2016181748 / 2016181750 / 2016181751
Fecha : 16/12/2016
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición:

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Acta No. 05 de 2017 SEMPB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Cada mL contiene 10 MUI de interferon alfa-2B
Cada mL contiene 60 MUI de interferon alfa-2B
Cada mL contiene 18 MUI de interferon alfa-2B
Cada mL contiene 30 MUI de interferon alfa-2B

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Hepatitis B crónica, hepatitis C crónica, hepatitis delta crónica, papilomatosis laríngea, reticuloendoteliosis leucémica, leucemia mielogena crónica, trombocitosis asociada con lmc, mieloma múltiple, linfoma no hodkiniano, sarcoma de kaposi relacionado con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida sida, carcinoma de células renales, tumor carcinoide metastásico, melanoma maligno, carcinoma basal, linfoma cutáneo de células T, queratosis actínica.

Contraindicaciones: Historia de hipersensibilidad al producto o a cualquier otro de los componentes. Hepatitis autoinmune.

Enfermedad hepática descompensada. Cuando es utilizado en combinación con ribavirina en pacientes con una depuración de creatinina <50 ml/min. Mujeres en embarazo.

Precauciones:

- función hepática:

Hepatotoxicidad incluyendo fatalidad ha sido observada en pacientes tratados con interferón alfa, incluyendo los tratados con intron a, intron a. Aumenta el riesgo de descomposición hepática y muerte en pacientes con cirrosis.

Los pacientes con hepatitis b crónica y evidencia de disminución de la función sintética hepática, pueden presentar un riesgo mayor de descomposición clínica, si ocurriese un aumento de aminotransferasas durante el tratamiento con intron A.

Monitorear la función hepática con bilirrubina sérica, alt (alanina transaminasa), AST (aspartato aminotransferasa), fosfatasa alcalina y LDH (lactato deshidrogenasa) a las 2, 8 y 12 semanas tras el inicio del tratamiento con intron a, luego cada 6 meses mientras esté recibiendo intron A.

Descontinuar permanentemente intron a si hay evidencia de daño hepático severo (grado 3) o descompensación hepática (child-pugh grado >6 clase b y c), como fue detallado arriba.

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 d dosificación.
- Modificación de reacciones adversas.
- Información para prescribir versión 10-2016

Nueva dosificación:

Dosis Y Administración

Intron A® es administrado como una inyección, la mayoría de las veces por vía subcutánea sin embargo, el tratamiento individual puede variar dependiendo del uso.

Duración del tratamiento: La duración recomendada del tratamiento depende de la indicación.

Modificación de la dosis: Si se desarrollan reacciones adversas, la dosis debería ser modificada (reducción del 50%) o el tratamiento debería suspenderse temporalmente hasta que las reacciones adversas se reviertan. Sí se desarrolla intolerancia persistente o recurrente después de ajustar la dosis en forma adecuada o si la enfermedad progresa, el tratamiento con Intron A® debería ser suspendido.

Hepatitis B Crónica

La dosis recomendada de Intron A® para adultos para el tratamiento de hepatitis B crónica es de 30 a 35 millones de UI por semana, administradas por vía subcutánea o intramuscular sea en forma de 5 millones de UI diariamente o 10 millones de UI tres veces por semana (en días alternos) por un período de 4 meses.

Modificación de la dosis: En el caso de pacientes adultos con recuentos de granulocitos o plaquetas reducidos, se usaron las siguientes directrices para modificar la dosis en los estudios clínicos:

Dosis de INTRON A®	Recuento de leucocitos	Recuento de granulocitos	Recuento de plaquetas
Reducir en un 50%	<1500/mm ³	<750/mm ³	<50.000/mm ³
Interrumpir sí	<1200/mm ³	<500/mm ³	<30.000/mm ³

La terapia con Intron A® puede reiniciarse hasta un 100% de la dosis inicial cuando los recuentos granulocíticos y/o plaquetarios vuelvan a la normalidad o a los valores basales.

Dosis pediátrica: La dosis recomendada de Intron A® para niños con edades entre 1 a 17 años de edad para el tratamiento de hepatitis B crónica es de 3 millones de UI /m2 tres veces por semana (en días alternos) durante la primera semana de tratamiento administrados subcutáneamente. La dosis es incrementada en la segunda semana de tratamiento a 6 millones de UI/m2 tres veces por semana (estimado equivalente de la dosis para adultos de 10 millones de UI tres veces por semana) administrados por vía subcutánea. La dosis semanal máxima es de 10 millones de UI tres veces por semana los pacientes deberían ser tratados por un mínimo de 16 semanas hasta un máximo de 24 semanas.

Modificación de la dosis: En el caso de pacientes pediátricos con recuentos de granulocitos o plaquetas reducidos, se usaron las siguientes directrices para modificar la dosis en los estudios clínicos:

Dosis de INTRON A®	Recuento de leucocitos	Recuento de granulocitos	Recuento de plaquetas
Reducir en un 50%	<1500/mm ³	<1000/mm ³	<100.000/mm ³
Interrumpir sí	<1200/mm ³	<750/mm ³	<70.000/mm ³

La terapia con Intron A® puede reiniciarse hasta un 100% de la dosis inicial cuando los recuentos granulocíticos y/o plaquetarios vuelvan a la normalidad o a los valores basales.

Tratamiento de la Hepatitis C crónica

La dosis recomendada de Intron A® para el tratamiento de la hepatitis C crónica es de 3 millones de UI administrados por vía subcutánea tres veces por semana (en días alternos). La mayoría de los pacientes que responden demuestran una mejoría en los valores de ALT dentro de los siguientes 6 meses. En estos pacientes continuar la terapia con 3 millones de UI tres veces por semana (en días alternos) por 12 meses. En pacientes en quienes falla la respuesta después de 6 meses de tratamiento discontinuar la terapia con Intron A®.

La mejor forma de usar Intron A® para el tratamiento de hepatitis C crónica es en combinación con Rebetol (Ribavirina), ver la información para prescribir aprobada para Rebetol + Intron A® en la sección de dosis y administración.

Terapia combinada con Ribavirina: Intron A® es administrado por vía subcutánea a una dosis de 3 millones de UI tres veces por semana (en días alternos) por 1 año. Es recomendado que la respuesta en los pacientes sea evaluada a los 6 meses de tratamiento. (Cuando Intron A® es administrado en combinación con Ribavirina, los pacientes con deterioro de la función renal y/o edad mayor de 50 años deberían ser cuidadosamente monitorizados con respecto al desarrollo de anemia. Ver la información

para prescribir aprobada para Rebetol par recomendaciones de dosis y guías de modificación de dosis en la terapia combinada).

Dosis pediátrica: Para pacientes pediátricos > 3 años de edad la dosis de Intron A® recomendada es 3 MUI/m² tres veces por semana vía subcutánea en combinación con ribavirina 15 mg/kg/día (dosis dividida mañana y noche) administrado oralmente.

Co-infección de HCV/HBV en Adultos: La seguridad y eficacia de Intron A® solo o en combinación con Boceprevir o Ribavirina para el tratamiento de la infección de la Hepatitis C crónica genotipo 1 en pacientes co-infectados con el virus de la Hepatitis B (HBV por sus siglas en inglés) y HCV no han sido estudiadas.

Tratamiento de la Hepatitis delta crónica: Intron A® ha demostrado ser seguro y bien tolerado por pacientes con hepatitis delta crónica en estudios en los cuales se administró una dosis de 5 millones de UI/m² tres veces por semana, al menos por tres a cuatro meses, aunque puede estar indicado un período terapéutico más prolongado. Menos del 7% de pacientes discontinuaron el tratamiento prematuramente debido a efectos adversos del tratamiento.

Tratamiento de leucemia de células pilosas: La dosis recomendada de Intron A® es de 2 millones de UI/m² administrados por vía subcutánea o intramuscular tres veces por semana (en días alternos). La dosis puede ajustarse de acuerdo con la tolerancia del paciente al medicamento. La normalización de uno o más variables hematológicas normalmente comienza dentro de los dos meses de tratamiento. La mejoría en las tres variables hematológicas (recuento de granulocitos, recuento de plaquetas y concentración de hemoglobina) tal vez necesite seis meses de tratamiento o más. Los pacientes no esplenectomizados responden de forma similar a los esplenectomizados, con una reducción similar en los requisitos de transfusión.

Este régimen debería mantenerse a menos que la enfermedad progrese rápidamente o se manifieste una intolerancia grave.

Pacientes respondedores pueden beneficiarse del tratamiento continuado después del punto en el tiempo con menos recaídas e intervalos largos libres de recaídas.

Antes de iniciar el tratamiento, se deberían realizar pruebas para determinar cuantitativamente las concentraciones en sangre periférica de hemoglobina, plaquetas, granulocitos y células pilosas, así como las células pilosas de la médula ósea. Estos parámetros deben vigilarse periódicamente durante el tratamiento para determinar si ha ocurrido una respuesta al mismo. Si no se observa respuesta al tratamiento dentro de los seis meses, el tratamiento debería suspenderse. Si se observa respuesta, el tratamiento debería continuarse hasta el punto en que ya no se observe más mejoría y en el cual los parámetros de laboratorio se hayan mantenido estables por aproximadamente tres

meses. Si el tratamiento con Intron A® se ha interrumpido, debería tenerse en cuenta que la repetición de la administración de Intron A® ha producido una respuesta en más del 90% de los pacientes.

Tratamiento de la Leucemia Mieloide Crónica

Monoterapia: La dosis recomendada de Intron A® es de 4 a 5 millones de UI/m², administrados diariamente por vía subcutánea. Cuando se haya controlado el conteo de leucocitos, administrar la máxima dosis tolerada (4 a 5 millones de UI/m² diariamente) para mantener la remisión hematológica.

Terapia combinada con Citarabina (Ara-C): Algunos pacientes han mostrado beneficiarse de la terapia combinada con Intron A® (5 MUI/m²) con Ara-C. Cuando se administra como terapia combinada, el tratamiento con Intron A® debe iniciarse con 5 millones de UI/m² diariamente en forma subcutánea, dos semanas más tarde adicione citarabina (Ara-C) 20 mg/m² administrados diariamente en forma subcutánea por 10 días consecutivos del mes (hasta una dosis máxima de 40 mg diarios). Después de ocho a doce semanas, si no se ha logrado una remisión hematológica parcial o una citoreducción clínicamente significativa, suspenda el tratamiento con Intron A® (tanto monoterapia como combinación con Ara-C). Los estudios han demostrado una posibilidad mayor de respuesta al tratamiento con Intron A® en pacientes que se encuentran en la fase crónica de la enfermedad. Los pacientes que responden generalmente muestran una respuesta hematológica dentro de los dos a tres meses de iniciarse el tratamiento. Estos pacientes deberían continuar siendo tratados hasta obtenerse una respuesta hematológica completa. Todos los pacientes con respuesta hematológica completa deberían continuar el tratamiento para poder lograr una respuesta citogenética, que en algunos de ellos puede no observarse hasta después de dos años de administración del tratamiento. En el caso de pacientes con recuento leucocitario mayor de 50 x 10⁹ /L al momento del diagnóstico, el médico puede escoger iniciar el tratamiento con hidroxiurea a la dosis normal y luego sustituirla con Intron A® cuando el recuento de leucocitos se haya reducido a menos de 50 x 10⁹/L. La dosis debería ser ajustada de acuerdo a la tolerancia de los pacientes al medicamento. El régimen debería ser mantenido a menos que la enfermedad progrese rápidamente o se manifieste intolerancia severa. En estudios clínicos que incluyeron pacientes con diagnóstico reciente de LMC Ph –positiva en fase crónica, también han sido tratados con una combinación de INTRON A® e hidroxiurea. La administración de Intron A® se ha iniciado a dosis de 6 a 10 millones de UI diariamente, administradas por vía subcutánea. Se ha adicionado hidroxiurea a dosis de 1,0 a 1,5 g dos veces al día si el recuento leucocitario inicial es >10 x 10⁹/L y continuando hasta que tal recuento disminuya por debajo de 10 x 10⁹ /L; entonces, la hidroxiurea se suspende. Posteriormente, se ajusta la dosis de Intron A® aumentándola o reduciéndola para mantener los recuentos de neutrófilos (polimorfonucleares en bandas y segmentados) entre 1,0 y 5,0 x 10⁹/L y de plaquetas a >75 x 10⁹/L.

Trombocitosis asociada con LMC: La dosis recomendada para el control de trombocitosis en LMC es la misma que se recomienda para el tratamiento de la LMC. Los ajustes de la dosis realizados para controlar los recuentos leucocitarios también deben ser apropiados para controlar los de plaquetas. Con base en la experiencia clínica acumulada hasta la fecha, aproximadamente un cuarto (26%) de los pacientes con diagnóstico de LMC presentó trombocitosis concomitante, con un recuento basal de plaquetas mayor de $500 \times 10^9/L$. El control del recuento de plaquetas se logró en todos los pacientes dentro de los dos meses de administración y en ningún momento se registraron recuentos mensuales de plaquetas $<80 \times 10^9/L$.

Tratamiento de la Papilomatosis laríngea: La dosis recomendada de Intron A® es de 3 millones de UI/m², administrados por vía subcutánea tres veces por semana (en días alternos), comenzando después de la extirpación quirúrgica (láser) del tejido tumoral. La dosis puede ajustarse de acuerdo con la tolerancia del paciente al medicamento. La respuesta al tratamiento puede necesitar más de seis meses de terapia. El régimen debería ser mantenido a menos que la enfermedad progrese rápidamente o se manifieste intolerancia severa.

Tratamiento de Mieloma Múltiple

Tratamiento de Mantenimiento: En pacientes que se encuentran en la fase de meseta (una reducción del más del 50% de la proteína del mieloma) después de la quimioterapia de inducción, puede administrarse Intron A® solución para inyección por vía subcutánea como monoterapia, a una dosis de 3 a 5 millones de UI/m² tres veces por semana (en días alternos).

Tratamiento después de recidiva o enfermedad refractaria: En pacientes que han recidivado después de la quimioterapia o que presentan enfermedad refractaria a la quimioterapia, puede administrarse Intron A® solución para inyección como monoterapia a una dosis de 3 a 5 millones de UI/m² tres veces por semana.

Tratamiento del Linfoma no Hodgkin: Intron A® puede administrarse por vía subcutánea, a una dosis de 5 millones de UI tres veces por semana (en días alternos) conjuntamente con quimioterapia con una duración de 18 meses.

Tratamiento del Sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA: Se ha demostrado eficacia a una dosis de 30 millones de UI/m² administrada tres a cinco veces por semana, por vía subcutánea o intramuscular. También se han usado dosis menores (de 10 a 12 millones de UI/m²/día) sin que ocurriera una pérdida aparente de eficacia.

Este régimen debería ser mantenido indefinidamente a menos que la enfermedad progrese rápidamente o se manifieste intolerancia severa. Si se desarrollan reacciones adversas severas la dosis debería ser modificada (reducción del 50%) o la terapia debería suspenderse temporalmente hasta que las reacciones adversas desaparezcan.

Cuando ocurre estabilización de la enfermedad o respuesta al tratamiento, la terapia debería continuarse hasta que no haya más evidencia de tumor o hasta que se requiera suspenderlo a causa de evidencia de infección oportunista grave o efecto adverso.

Administración concomitante con Zidovudina: En los estudios clínicos, los pacientes con SIDA y sarcoma de Kaposi recibieron INTRON A® para Inyección concomitantemente con Zidovudina (AZT). En la mayoría de los pacientes el siguiente régimen fue bien tolerado: INTRON A® para Inyección a una posología de 5 a 10 millones de UI/m2 diariamente, AZT a 100 mg cada cuatro horas. La principal toxicidad limitante de la dosis fue la neutropenia.

La dosis de Intron A® puede iniciarse de 3 a 5 millones de UI/m2 diariamente. Después de 2 a 4 semanas, dependiendo de la tolerabilidad del paciente, INTRON A® puede aumentarse en 5 millones de UI/m2 diariamente, hasta 10 millones de UI/m2 diariamente, la dosis de AZT puede aumentarse a 200 mg cada cuatro horas.

La dosis debería individualizarse en base a la respuesta del paciente y su tolerabilidad a la terapia.

Tratamiento del Carcinoma de Células Basales: Intron A® es inyectado intralesionalmente utilizando una aguja fina (calibre 30) y una jeringa de 1 mL. Para lesiones con un área inicial por debajo de 2 cm2 inyectar 0.15mL de solución reconstituida conteniendo 1.5 Millones UI de Intron A® dentro de la lesión 3 veces a la semana en días alternos por 3 semanas.

Lesiones en células basales en superficies extendidas y nódulo ulcerativas (lesiones con un área entre 2 y 10 cm2) deberían ser tratados 3 veces a la semana por 3 semanas con 0,5 Millones UI/cm2 del tamaño inicial de la lesión (la dosis mínima debería ser 1,5 Millones UI). Lesiones en superficies extendidas deberían ser tratadas una a la vez.

La mejora del estado clínico (apariencia, tamaño, eritema, etc.) de la lesión tratada es un indicador confiable de cura mediante biopsia. Sin embargo, el estado clínico debería ser monitoreado periódicamente después del fin del tratamiento. La mejora de los signos de la enfermedad usualmente empieza aproximadamente a las 8 semanas del inicio del tratamiento. Si no se observa mejora clínica en la lesión después de 2 a 3 meses, una incisión debería ser considerada.

Tratamiento de linfoma cutáneo de células T

Se ha demostrado que en pacientes con estado de placas de micosis fungoide, Intron A® ha inducido regresión clínica con inyecciones intralesionales. Intron A® puede ser administrado intralesionalmente a una dosis de 1 Millon a 2 Millones de UI por sitio de inyección 3 veces a la semana por 4 semanas consecutivas.

La lesión o lesiones a ser inyectadas deberían ser lavadas primero con un algodón humedecido con solución de alcohol estéril y cuando se inyecte la aguja debe ser en forma directa a un ángulo casi paralelo a la superficie de la piel. La inyección intralesional debe realizarse dentro de la dermis superficial del parche o placa utilizando una aguja fina (calibre 30) y una jeringa de 1 mL. Se debe tener cuidado de no inyectar muy por debajo de la lesión; debe evitarse la inyección subcutánea. Este procedimiento debería ser repetido 3 veces a la semana por 4 semanas con un total de 2 inyecciones por lesión. En estudios clínicos la mejora en los sitios lesionados fue evidenciada para continuar la terapia por algunas semanas después del tratamiento intralesional administrando una dosis total de 2MUI por visita.

Las experiencias adversas consistieron predominantemente en reacciones locales y síntomas similares al resfriado común. Algunos cambios disminuyendo los conteos de células blancas y ocasionalmente en los test de la función hepática fueron evidenciados en algunos pacientes, por lo cual se recomienda el monitoreo de estos parámetros.

Tratamiento del Melanoma maligno:

Como terapia de inducción, Intron A® se administra por vía intravenosa a una dosis de 20 millones de UI/m² por cinco días por semana, durante cuatro semanas, la dosis calculada de Intron A® es adicionada a una solución de cloruro de sodio al 0,9% y administrada mediante infusión de 20 minutos. Como terapia de mantenimiento la dosis recomendada es 10 millones de UI/m² administrados por vía subcutánea tres veces por semana por 48 semanas.

Aunque la dosis óptima (mínima) es desconocida, para obtener el beneficio clínico completo, los pacientes deberían ser tratados a la dosis recomendada, con reducción de la dosis en casos de intolerancia como se describe abajo.

Si ocurren reacciones adversas graves durante el tratamiento con Intron A®, particularmente si el recuento de granulocitos disminuye a $<500/\text{mm}^3$ o si los valores de ALT/AST se elevan a > 5 veces el límite superior de la normal, el tratamiento debería suspenderse temporalmente hasta que la reacción adversa desaparezca. El tratamiento con Intron A® debe volverse a instituir al 50% de la dosis previa. Si la intolerancia persiste después de ajustar la dosis, o si el recuento de granulocitos disminuye a $<250/\text{mm}^3$ o el valor de ALT/AST se eleva a >10 veces el límite superior de lo normal, se debe suspender el tratamiento con Intron A®.

Tratamiento de Carcinoma de Células Renales:

Como Monoterapia: No se ha determinado la dosis y el programa de dosis óptimos. Se ha administrado Intron A® por vía intravenosa o subcutánea, a dosis de 3 a 30 millones de UI/m² tres o cinco veces por semana o diariamente. Las tasas mayores de respuesta

se lograron cuando se administró Intron A® por vía subcutánea a dosis de 3 a 10 millones de UI/m² tres veces por semana.

En combinación con otros agentes terapéuticos, como Interleuquina-2: No se ha determinado la dosis óptima. Se ha administrado Intron A® por vía subcutánea en dosis de 3 a 20 millones de UI/m² en combinación con interleuquina-2. En los estudios que informaron las tasas mayores de respuesta global, Intron A® se administró por vía subcutánea a una dosis de 6 millones de UI/m² tres veces por semana, la dosis se ajustó según necesidad durante el tratamiento.

Tratamiento de tumores carcinoides metastásicos (Tumores endocrinos pancreáticos):
La actividad terapéutica de Intron A® fue demostrada en pacientes con tumores carcinoides metastásicos y síndrome carcinoide, después de la administración de 3 a 4 x 10⁶ millones de UI de Intron A® diariamente o en días alternos, por vía subcutánea y, posteriormente, de dosis subcutáneas tres veces por semana, comenzando con 2 millones de UI/m² y aumentándolas de 3, 5, 7 y 10 millones de UI/m² a intervalos de dos semanas, dependiendo de la toxicidad. Aunque no hubo una regresión objetiva del tumor, 4 de 20 pacientes (20%) presentó una reducción del 50% en las concentraciones de ácido 5-hidroxi-indol acético (A5-HIA) en la orina de 24 horas. Los pacientes que recibieron Intron A® por seis meses (2 millones de UI/m² por día, por vía subcutánea durante los primeros tres días y luego, 5 millones de UI/m² por vía subcutánea tres veces por semana) demostraron una tasa de respuesta objetiva de aproximadamente un 50% con el tratamiento a largo plazo.

Los pacientes con tumores carcinoides malignos pueden desarrollar enfermedad autoinmune durante el tratamiento con Intron A®, especialmente cuando se encuentran presentes anticuerpos. Por consiguiente, los pacientes deberían ser monitoreados estrechamente durante el tratamiento para descubrir cualquier signo o síntoma de autoinmunidad.

Tratamiento de Queratosis Actínica

Las lesiones a ser tratadas deben tener un diagnóstico típico y claro de queratosis actínica secundaria de la exposición al sol. Las lesiones que presentan alguna morfología o sintomatología clínica inusual no deberían ser tratadas con Intron A®. 500.000 (5 x10⁵) UI de Intron A® en 0,1 mL de solución deberían ser administrados intralesionalmente utilizando una aguja fina (calibre 25-30). Durante la inyección, la aguja debería ser dirigida a la base de la lesión en un ángulo casi paralelo a la superficie de la piel. Se debe tener cuidado de no inyectar muy por debajo de la lesión; debe evitarse la inyección subcutánea, ya que esta área está por debajo de la base de la lesión. Una inyección muy superficial puede resultar en una fuga con infiltración solamente en una de las capas queratinizadas. Este procedimiento debería ser repetido 3 veces por semana por 3 semanas para un total de 9 inyecciones dentro de cada lesión con queratosis actínica.

Un tiempo de espera de aproximadamente 4 semanas a partir del fin del tratamiento debería ser anticipado hasta que los resultados clínicos aparezcan. En estudios clínicos 3 queratosis actínicas fueron tratadas por cada visita con un total de 1,5 MUI por visita. Las experiencias adversas consistieron principalmente en reacciones locales y síntomas similares al resfriado común.

Adultos (incluyendo pacientes geriátricos)
La dosis recomendada depende de la indicación.

Niños menores de 18 años
La seguridad y eficacia de Intron A® solo ha sido establecida para algunas indicaciones para información apropiada.

Nuevas reacciones adversas:
Si Intron A® es utilizado en combinación con Rebetol la información para prescribir de Rebetol debe ser consultada.

Las siguientes reacciones adversas fueron reportadas como posible o probablemente relacionadas al tratamiento con Intron A®. La mayoría de las reacciones adversas fueron de severidad leve a moderada y disminuyeron en severidad y frecuencia con terapia continuada. Algunas reacciones adversas ocurrieron con más frecuencia y mayor severidad a mayores dosis.

En estudios clínicos conducidos en un amplio rango de indicaciones y amplio rango de dosis, los efectos adversos reportados con mayor frecuencia fueron síntomas de gripa (fiebre, cefalea, fatiga, mialgia y escalofríos), náusea y anorexia. La fiebre y la fatiga fueron reversibles dentro de las 72 horas después de interrumpirse o cesar el tratamiento, y se relacionaron con la dosis. Aunque la fiebre puede relacionarse con síntomas “similares a resfriado común” (flu like symptoms) comúnmente reportados en pacientes tratados con interferones, otras causas de fiebre persistente deben ser descartadas.

Otros eventos adversos reportados incluyen: rigor/escalofríos, anorexia, náuseas, vómito, diarrea, artralgia, condiciones asténicas (incluyendo astenia, malestar y fatiga), mareos/vértigo, alopecia, ideación suicida, comportamiento agresivo, depresión, irritabilidad, insomnio, confusión, alteración de la concentración, neuropatía, polineuropatía, neuropatía periférica, desórdenes en la tiroides incluyendo hipertiroidismo e hipotiroidismo, reacciones en el sitio de inyección, infección viral, neumonitis, neumonía, faringitis e hipotensión.

Rabdomiólisis ha sido observada.

En pacientes tratados en estudios clínicos, los eventos psiquiátricos severos fueron poco comunes; los eventos psiquiátricos que amenazan la vida fueron poco frecuentes. Estos

eventos incluyeron suicidio, intento de suicidio e ideación suicida o comportamientos agresivos algunas veces dirigidos a otros.

Muy raramente después de la introducción de interferón alfa 2b en el mercado, se comunicaron casos de síndrome nefrótico, falla renal, diabetes agravada, diabetes/hiperglicemia, pancreatitis, desórdenes auditivos, pérdida de la audición, isquemia cardíaca, infarto del miocardio, convulsiones, isquemia cerebrovascular, hemorragia cerebrovascular, colitis, insuficiencia renal, Síndrome de Steven Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, necrosis del sitio de inyección, desprendimiento de retina seroso, fibrosis pulmonar, miositis y reactivación de la hepatitis B en pacientes co-infectados con el virus de la Hepatitis C y B (HCV/HBV por sus siglas en ingles).

Muy raramente Intron A® usado solo o en combinación con ribavirina puede asociarse a anemia aplásica o con aplasia pura de células rojas.

Una variedad amplia de trastornos autoinmunes y trastornos mediados por la inmunidad han sido reportados con interferones alfa, incluyendo púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombótica trombocitopénica, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, vasculitis y síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada.

Debido a casos y reportes de psoriasis y sarcoidosis relacionados con interferones (incluyendo Intron A®), una exacerbación de la enfermedad psoriática preexistente o sarcoidosis, el uso de Intron A® en pacientes con psoriasis o sarcoidosis se recomienda solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial.

Se han reportado casos de reacciones de hipersensibilidad aguda, incluyendo urticaria, anafilaxis y angioedema.

Otros eventos adversos reportados con Intron A® solo o en combinación con Ribavirina incluyen:

Ansiedad, ideación homicida, disnea, tos, dolor abdominal, rash, prurito, piel seca, infección bacteriana (incluyendo sepsis), infecciones fúngicas, deshidratación, hipertensión, pérdida de peso, parestesia, palpitaciones, dolor de pecho, migraña e inestabilidad emocional.

Cuando Intron A® es utilizado con hidroxiurea se incrementa la ocurrencia de vasculitis cutánea.

Anormalidades de laboratorio clínicamente significativas:

Reducción en los recuentos de granulocitos y leucocitos, reducciones en la concentración de hemoglobina y el recuento de plaquetas; aumentos en las concentraciones de fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica (LDH), creatinina sérica, nitrógeno ureico

sérico y nivel de TSH, aumentos en las concentraciones séricas de ALT/AST (SGPT/SGOT). Reducciones moderadas y usualmente reversibles en los tres componentes sanguíneos – glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas, han sido reportadas.

Los eventos adversos que ocurrieron en niños tratados por hepatitis B crónica fueron similares a los reportados en adultos. La mayoría fueron moderados o severos en intensidad y resueltos tras la reducción de la dosis o discontinuación del medicamento. Infecciones principalmente virales fueron más comunes en la población pediátrica que en los adultos pero la causalidad no fue establecida. Una diferencia en la media de la ganancia de altura más no en la ganancia de peso ocurrió durante el período de tratamiento, el cual se resolvió tras la finalización del estudio.

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 d dosificación.
- Modificación de reacciones adversas.
- Información para prescribir versión 10-2016

Nueva dosificación:

Dosis y Administración:

Intron A® es administrado como una inyección, la mayoría de las veces por vía subcutánea sin embargo, el tratamiento individual puede variar dependiendo del uso.

Duración del tratamiento: La duración recomendada del tratamiento depende de la indicación.

Modificación de la dosis: Si se desarrollan reacciones adversas, la dosis debería ser modificada (reducción del 50%) o el tratamiento debería suspenderse temporalmente hasta que las reacciones adversas se reviertan. Sí se desarrolla intolerancia persistente o recurrente después de ajustar la dosis en forma adecuada o si la enfermedad progresa, el tratamiento con Intron A® debería ser suspendido.

Hepatitis B Crónica

La dosis recomendada de Intron A® para adultos para el tratamiento de hepatitis B crónica es de 30 a 35 millones de UI por semana, administradas por vía subcutánea

o intramuscular sea en forma de 5 millones de UI diariamente o 10 millones de UI tres veces por semana (en días alternos) por un período de 4 meses.

Modificación de la dosis: En el caso de pacientes adultos con recuentos de granulocitos o plaquetas reducidos, se usaron las siguientes directrices para modificar la dosis en los estudios clínicos:

Dosis de INTRON A®	Recuento de leucocitos	Recuento de granulocitos	Recuento de plaquetas
Reducir en un 50%	<1500/mm ³	<750/mm ³	<50.000/mm ³
Interrumpir sí	<1200/mm ³	<500/mm ³	<30.000/mm ³

La terapia con Intron A® puede reiniciarse hasta un 100% de la dosis inicial cuando los recuentos granulocíticos y/o plaquetarios vuelvan a la normalidad o a los valores basales.

Dosis pediátrica: La dosis recomendada de Intron A® para niños con edades entre 1 a 17 años de edad para el tratamiento de hepatitis B crónica es de 3 millones de UI /m² tres veces por semana (en días alternos) durante la primera semana de tratamiento administrados subcutáneamente. La dosis es incrementada en la segunda semana de tratamiento a 6 millones de UI/m² tres veces por semana (estimado equivalente de la dosis para adultos de 10 millones de UI tres veces por semana) administrados por vía subcutánea. La dosis semanal máxima es de 10 millones de UI tres veces por semana los pacientes deberían ser tratados por un mínimo de 16 semanas hasta un máximo de 24 semanas.

Modificación de la dosis: En el caso de pacientes pediátricos con recuentos de granulocitos o plaquetas reducidos, se usaron las siguientes directrices para modificar la dosis en los estudios clínicos:

Dosis de INTRON A®	Recuento de leucocitos	Recuento de granulocitos	Recuento de plaquetas
Reducir en un 50%	<1500/mm ³	<1000/mm ³	<100.000/mm ³
Interrumpir sí	<1200/mm ³	<750/mm ³	<70.000/mm ³

La terapia con Intron A® puede reiniciarse hasta un 100% de la dosis inicial cuando los recuentos granulocíticos y/o plaquetarios vuelvan a la normalidad o a los valores basales.

Tratamiento de la Hepatitis C crónica

La dosis recomendada de Intron A® para el tratamiento de la hepatitis C crónica es de 3 millones de UI administrados por vía subcutánea tres veces por semana (en días alternos). La mayoría de los pacientes que responden demuestran una mejoría en los valores de ALT dentro de los siguientes 6 meses. En estos pacientes continuar la terapia con 3 millones de UI tres veces por semana (en días alternos) por 12 meses. En pacientes en quienes falla la respuesta después de 6 meses de tratamiento discontinuar la terapia con Intron A®.

La mejor forma de usar Intron A® para el tratamiento de hepatitis C crónica es en combinación con Rebetol (Ribavirina), ver la información para prescribir aprobada para Rebetol + Intron A® en la sección de dosis y administración.

Terapia combinada con Ribavirina: Intron A® es administrado por vía subcutánea a una dosis de 3 millones de UI tres veces por semana (en días alternos) por 1 año. Es recomendado que la respuesta en los pacientes sea evaluada a los 6 meses de tratamiento. (Cuando Intron A® es administrado en combinación con Ribavirina, los pacientes con deterioro de la función renal y/o edad mayor de 50 años deberían ser cuidadosamente monitorizados con respecto al desarrollo de anemia. Ver la información para prescribir aprobada para Rebetal par recomendaciones de dosis y guías de modificación de dosis en la terapia combinada).

Dosis pediátrica: Para pacientes pediátricos > 3 años de edad la dosis de Intron A® recomendada es 3 MUI/m2 tres veces por semana vía subcutánea en combinación con ribavirina 15 mg/kg/día (dosis dividida mañana y noche) administrado oralmente.

Co-infección de HCV/HBV en Adultos: La seguridad y eficacia de Intron A® solo o en combinación con Boceprevir o Ribavirina para el tratamiento de la infección de la Hepatitis C crónica genotipo 1 en pacientes co-infectados con el virus de la Hepatitis B (HBV por sus siglas en inglés) y HCV no han sido estudiadas.

Tratamiento de la Hepatitis delta crónica: Intrón A® ha demostrado ser seguro y bien tolerado por pacientes con hepatitis delta crónica en estudios en los cuales se administró una dosis de 5 millones de UI/m2 tres veces por semana, al menos por tres a cuatro meses, aunque puede estar indicado un período terapéutico más prolongado. Menos del 7% de pacientes discontinuaron el tratamiento prematuramente debido a efectos adversos del tratamiento.

Tratamiento de leucemia de células pilosas: La dosis recomendada de Intron A® es de 2 millones de UI/m2 administrados por vía subcutánea o intramuscular tres veces por semana (en días alternos). La dosis puede ajustarse de acuerdo con la tolerancia del paciente al medicamento. La normalización de uno o más variables hematológicas normalmente comienza dentro de los dos meses de tratamiento. La

mejoría en las tres variables hematológicas (recuento de granulocitos, recuento de plaquetas y concentración de hemoglobina) tal vez necesite seis meses de tratamiento o más. Los pacientes no esplenectomizados responden de forma similar a los esplenectomizados, con una reducción similar en los requisitos de transfusión.

Este régimen debería mantenerse a menos que la enfermedad progrese rápidamente o se manifieste una intolerancia grave.

Pacientes respondedores pueden beneficiarse del tratamiento continuado después del punto en el tiempo con menos recaídas e intervalos largos libres de recaídas.

Antes de iniciar el tratamiento, se deberían realizar pruebas para determinar cuantitativamente las concentraciones en sangre periférica de hemoglobina, plaquetas, granulocitos y células pilosas, así como las células pilosas de la médula ósea. Estos parámetros deben vigilarse periódicamente durante el tratamiento para determinar si ha ocurrido una respuesta al mismo. Si no se observa respuesta al tratamiento dentro de los seis meses, el tratamiento debería suspenderse. Si se observa respuesta, el tratamiento debería continuarse hasta el punto en que ya no se observe más mejoría y en el cual los parámetros de laboratorio se hayan mantenido estables por aproximadamente tres meses. Si el tratamiento con Intron A® se ha interrumpido, debería tenerse en cuenta que la repetición de la administración de Intron A® ha producido una respuesta en más del 90% de los pacientes.

Tratamiento de la Leucemia Mieloide Crónica

Monoterapia: La dosis recomendada de Intron A® es de 4 a 5 millones de UI/m2, administrados diariamente por vía subcutánea. Cuando se haya controlado el conteo de leucocitos, administrar la máxima dosis tolerada (4 a 5 millones de UI/m2 diariamente) para mantener la remisión hematológica.

Terapia combinada con Citarabina (Ara-C): Algunos pacientes han mostrado beneficiarse de la terapia combinada con Intron A® (5 MUI/m2) con Ara-C. Cuando se administra como terapia combinada, el tratamiento con Intron A® debe iniciarse con 5 millones de UI/m2 diariamente en forma subcutánea, dos semanas más tarde adicione citarabina (Ara-C) 20 mg/m2 administrados diariamente en forma subcutánea por 10 días consecutivos del mes (hasta una dosis máxima de 40 mg diarios). Después de ocho a doce semanas, si no se ha logrado una remisión hematológica parcial o una citoreducción clínicamente significativa, suspenda el tratamiento con Intron A® (tanto monoterapia como combinación con Ara-C). Los estudios han demostrado una posibilidad mayor de respuesta al tratamiento con Intron A® en pacientes que se encuentran en la fase crónica de la enfermedad. Los pacientes que responden generalmente muestran una respuesta hematológica

dentro de los dos a tres meses de iniciarse el tratamiento. Estos pacientes deberían continuar siendo tratados hasta obtenerse una respuesta hematológica completa. Todos los pacientes con respuesta hematológica completa deberían continuar el tratamiento para poder lograr una respuesta citogenética, que en algunos de ellos puede no observarse hasta después de dos años de administración del tratamiento. En el caso de pacientes con recuento leucocitario mayor de 50×10^9 /L al momento del diagnóstico, el médico puede escoger iniciar el tratamiento con hidroxiurea a la dosis normal y luego sustituirla con Intron A® cuando el recuento de leucocitos se haya reducido a menos de 50×10^9 /L. La dosis debería ser ajustada de acuerdo a la tolerancia de los pacientes al medicamento. El régimen debería ser mantenido a menos que la enfermedad progrese rápidamente o se manifieste intolerancia severa. En estudios clínicos que incluyeron pacientes con diagnóstico reciente de LMC Ph –positiva en fase crónica, también han sido tratados con una combinación de INTRON A® e hidroxiurea. La administración de Intron A® se ha iniciado a dosis de 6 a 10 millones de UI diariamente, administradas por vía subcutánea. Se ha adicionado hidroxiurea a dosis de 1,0 a 1,5 g dos veces al día si el recuento leucocitario inicial es $>10 \times 10^9$ /L y continuando hasta que tal recuento disminuya por debajo de 10×10^9 /L; entonces, la hidroxiurea se suspende. Posteriormente, se ajusta la dosis de Intron A® aumentándola o reduciéndola para mantener los recuentos de neutrófilos (polimorfonucleares en bandas y segmentados) entre $1,0$ y $5,0 \times 10^9$ /L y de plaquetas a $>75 \times 10^9$ /L.

Trombocitosis asociada con LMC: La dosis recomendada para el control de trombocitosis en LMC es la misma que se recomienda para el tratamiento de la LMC. Los ajustes de la dosis realizados para controlar los recuentos leucocitarios también deben ser apropiados para controlar los de plaquetas. Con base en la experiencia clínica acumulada hasta la fecha, aproximadamente un cuarto (26%) de los pacientes con diagnóstico de LMC presentó trombocitosis concomitante, con un recuento basal de plaquetas mayor de $500 \times 10^9/L$. El control del recuento de plaquetas se logró en todos los pacientes dentro de los dos meses de administración y en ningún momento se registraron recuentos mensuales de plaquetas $<80 \times 10^9/L$.

Tratamiento de la Papilomatosis laríngea: La dosis recomendada de Intron A® es de 3 millones de UI/m², administrados por vía subcutánea tres veces por semana (en días alternos), comenzando después de la extirpación quirúrgica (láser) del tejido tumoral. La dosis puede ajustarse de acuerdo con la tolerancia del paciente al medicamento. La respuesta al tratamiento puede necesitar más de seis meses de terapia. El régimen debería ser mantenido a menos que la enfermedad progrese rápidamente o se manifieste intolerancia severa.

Tratamiento de Mieloma Múltiple

Tratamiento de Mantenimiento: En pacientes que se encuentran en la fase de meseta (una reducción del más del 50% de la proteína del mieloma) después de la quimioterapia de inducción, puede administrarse Intron A® solución para inyección por vía subcutánea como monoterapia, a una dosis de 3 a 5 millones de UI/m² tres veces por semana (en días alternos).

Tratamiento después de recidiva o enfermedad refractaria: En pacientes que han recidivado después de la quimioterapia o que presentan enfermedad refractaria a la quimioterapia, puede administrarse Intron A® solución para inyección como monoterapia a una dosis de 3 a 5 millones de UI/m² tres veces por semana.

Tratamiento del Linfoma no Hodgkin: Intron A® puede administrarse por vía subcutánea, a una dosis de 5 millones de UI tres veces por semana (en días alternos) conjuntamente con quimioterapia con una duración de 18 meses.

Tratamiento del Sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA: Se ha demostrado eficacia a una dosis de 30 millones de UI/m² administrada tres a cinco veces por semana, por vía subcutánea o intramuscular. También se han usado dosis menores (de 10 a 12 millones de UI/m²/día) sin que ocurriera una pérdida aparente de eficacia.

Este régimen debería ser mantenido indefinidamente a menos que la enfermedad progrese rápidamente o se manifieste intolerancia severa. Sí se desarrollan reacciones adversas severas la dosis debería ser modificada (reducción del 50%) o la terapia debería suspenderse temporalmente hasta que las reacciones adversas desaparezcan.

Quando ocurre estabilización de la enfermedad o respuesta al tratamiento, la terapia debería continuarse hasta que no haya más evidencia de tumor o hasta que se requiera suspenderlo a causa de evidencia de infección oportunista grave o efecto adverso.

Administración concomitante con Zidovudina: En los estudios clínicos, los pacientes con SIDA y sarcoma de Kaposi recibieron INTRON A® para Inyección concomitantemente con Zidovudina (AZT). En la mayoría de los pacientes el siguiente régimen fue bien tolerado: INTRON A® para Inyección a una posología de 5 a 10 millones de UI/m² diariamente, AZT a 100 mg cada cuatro horas. La principal toxicidad limitante de la dosis fue la neutropenia.

La dosis de Intron A® puede iniciarse de 3 a 5 millones de UI/m2 diariamente. Después de 2 a 4 semanas, dependiendo de la tolerabilidad del paciente, INTRON A® puede aumentarse en 5 millones de UI/m2 diariamente, hasta 10 millones de UI/m2 diariamente, la dosis de AZT puede aumentarse a 200 mg cada cuatro horas.

fueron evidenciados en algunos pacientes, por lo cual se recomienda el monitoreo de estos parámetros.

Tratamiento del Melanoma maligno:

Como terapia de inducción, Intrón A® se administra por vía intravenosa a una dosis de 20 millones de UI/m² por cinco días por semana, durante cuatro semanas, la dosis calculada de Intrón A® es adicionada a una solución de cloruro de sodio al 0,9% y administrada mediante infusión de 20 minutos. Como terapia de mantenimiento la dosis recomendada es 10 millones de UI/m² administrados por vía subcutánea tres veces por semana por 48 semanas.

Aunque la dosis óptima (mínima) es desconocida, para obtener el beneficio clínico completo, los pacientes deberían ser tratados a la dosis recomendada, con reducción de la dosis en casos de intolerancia como se describe abajo.

Si ocurren reacciones adversas graves durante el tratamiento con Intron A®, particularmente si el recuento de granulocitos disminuye a $<500/\text{mm}^3$ o si los valores de ALT/AST se elevan a > 5 veces el límite superior de la normal, el tratamiento debería suspenderse temporalmente hasta que la reacción adversa desaparezca. El tratamiento con Intron A® debe volverse a instituir al 50% de la dosis previa. Si la intolerancia persiste después de ajustar la dosis, o si el recuento de granulocitos disminuye a $<250/\text{mm}^3$ o el valor de ALT/AST se eleva a >10 veces el límite superior de lo normal, se debe suspender el tratamiento con Intron A®.

Tratamiento de Carcinoma de Células Renales:

Como Monoterapia: No se ha determinado la dosis y el programa de dosis óptimos. Se ha administrado Intron A® por vía intravenosa o subcutánea, a dosis de 3 a 30 millones de UI/m² tres o cinco veces por semana o diariamente. Las tasas mayores de respuesta se lograron cuando se administró Intron A® por vía subcutánea a dosis de 3 a 10 millones de UI/m² tres veces por semana.

En combinación con otros agentes terapéuticos, como Interleuquina-2: No se ha determinado la dosis óptima. Se ha administrado Intron A® por vía subcutánea en dosis de 3 a 20 millones de UI/m2 en combinación con interleuquina-2. En los estudios que informaron las tasas mayores de respuesta global, Intron A® se administró por vía subcutánea a una dosis de 6 millones de UI/m2 tres veces por semana, la dosis se ajustó según necesidad durante el tratamiento.

Tratamiento de tumores carcinoides metastásicos (Tumores endocrinos pancreáticos): La actividad terapéutica de Intron A® fue demostrada en pacientes con tumores carcinoides metastásicos y síndrome carcinoide, después de la administración de 3 a 4 x 10⁶ millones de UI de Intron A® diariamente o en días alternos, por vía subcutánea y, posteriormente, de dosis subcutáneas tres veces

por semana, comenzando con 2 millones de UI/m² y aumentándolas de 3, 5, 7 y 10 millones de UI/m² a intervalos de dos semanas, dependiendo de la toxicidad. Aunque no hubo una regresión objetiva del tumor, 4 de 20 pacientes (20%) presentó una reducción del 50% en las concentraciones de ácido 5-hidroxi-indol acético (A5-HIA) en la orina de 24 horas. Los pacientes que recibieron Intron A® por seis meses (2 millones de UI/m² por día, por vía subcutánea durante los primeros tres días y luego, 5 millones de UI/m² por vía subcutánea tres veces por semana) demostraron una tasa de respuesta objetiva de aproximadamente un 50% con el tratamiento a largo plazo.

Los pacientes con tumores carcinoides malignos pueden desarrollar enfermedad autoinmune durante el tratamiento con Intron A®, especialmente cuando se encuentran presentes anticuerpos. Por consiguiente, los pacientes deberían ser monitoreados estrechamente durante el tratamiento para descubrir cualquier signo o síntoma de autoinmunidad.

Tratamiento de Queratosis Actínica

Las lesiones a ser tratadas deben tener un diagnóstico típico y claro de queratosis actínica secundaria de la exposición al sol. Las lesiones que presentan alguna morfología o sintomatología clínica inusual no deberían ser tratadas con Intron A®. 500.000 (5 x10⁵) UI de Intron A® en 0,1 mL de solución deberían ser administrados intralesionalmente utilizando una aguja fina (calibre 25-30). Durante la inyección, la aguja debería ser dirigida a la base de la lesión en un ángulo casi paralelo a la superficie de la piel. Se debe tener cuidado de no inyectar muy por debajo de la lesión; debe evitarse la inyección subcutánea, ya que esta área está por debajo de la base de la lesión. Una inyección muy superficial puede resultar en una fuga con infiltración solamente en una de las capas queratinizadas. Este procedimiento debería ser repetido 3 veces por semana por 3 semanas para un total de 9 inyecciones dentro de cada lesión con queratosis actínica.

Un tiempo de espera de aproximadamente 4 semanas a partir del fin del tratamiento debería ser anticipado hasta que los resultados clínicos aparezcan. En estudios clínicos 3 queratosis actínicas fueron tratadas por cada visita con un total de 1,5 MUI por visita. Las experiencias adversas consistieron principalmente en reacciones locales y síntomas similares al resfriado común.

Adultos (incluyendo pacientes geriátricos)

La dosis recomendada depende de la indicación.

Niños menores de 18 años

La seguridad y eficacia de Intron A® solo ha sido establecida para algunas indicaciones para información apropiada.

Nuevas reacciones adversas:

Si Intron A® es utilizado en combinación con Rebetol la información para prescribir de Rebetol debe ser consultada.

Las siguientes reacciones adversas fueron reportadas como posible o probablemente relacionadas al tratamiento con Intron A®. La mayoría de las reacciones adversas fueron de severidad leve a moderada y disminuyeron en severidad y frecuencia con terapia continuada. Algunas reacciones adversas ocurrieron con más frecuencia y mayor severidad a mayores dosis.

En estudios clínicos conducidos en un amplio rango de indicaciones y amplio rango de dosis, los efectos adversos reportados con mayor frecuencia fueron síntomas de gripa (fiebre, cefalea, fatiga, mialgia y escalofríos), náusea y anorexia. La fiebre y la fatiga fueron reversibles dentro de las 72 horas después de interrumpirse o cesar el tratamiento, y se relacionaron con la dosis. Aunque la fiebre puede relacionarse con síntomas “similares a resfriado común” (flu like symptoms) comúnmente reportados en pacientes tratados con interferones, otras causas de fiebre persistente deben ser descartadas.

Otros eventos adversos reportados incluyen: rigor/escalofríos, anorexia, náuseas, vómito, diarrea, artralgia, condiciones asténicas (incluyendo astenia, malestar y fatiga), mareos/vértigo, alopecia, ideación suicida, comportamiento agresivo, depresión, irritabilidad, insomnio, confusión, alteración de la concentración, neuropatía, polineuropatía, neuropatía periférica, desórdenes en la tiroides incluyendo hipertiroidismo e hipotiroidismo, reacciones en el sitio de inyección, infección viral, neumonitis, neumonía, faringitis e hipotensión.

Rabdomiólisis ha sido observada.

En pacientes tratados en estudios clínicos, los eventos psiquiátricos severos fueron poco comunes; los eventos psiquiátricos que amenazan la vida fueron poco frecuentes. Estos eventos incluyeron suicidio, intento de suicidio e ideación suicida o comportamientos agresivos algunas veces dirigidos a otros.

Muy raramente después de la introducción de interferón alfa 2b en el mercado, se comunicaron casos de síndrome nefrótico, falla renal, diabetes agravada, diabetes/hiperglicemia, pancreatitis, desórdenes auditivos, pérdida de la audición, isquemia cardíaca, infarto del miocardio, convulsiones, isquemia cerebrovascular, hemorragia cerebrovascular, colitis, insuficiencia renal, Síndrome de Steven Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, necrosis del sitio de inyección, desprendimiento de retina seroso, fibrosis pulmonar, miositis y reactivación de la hepatitis B en pacientes co-infectados con el virus de la Hepatitis C y B (HCV/HBV por sus siglas en ingles).

Muy raramente Intron A® usado solo o en combinación con ribavirina puede asociarse a anemia aplásica o con aplasia pura de células rojas.

Una variedad amplia de trastornos autoinmunes y trastornos mediados por la inmunidad han sido reportados con interferones alfa, incluyendo púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombótica trombocitopénica, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, vasculitis y síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada.

Debido a casos y reportes de psoriasis y sarcoidosis relacionados con interferones (incluyendo Intron A®), una exacerbación de la enfermedad psoriática preexistente o sarcoidosis, el uso de Intron A® en pacientes con psoriasis o sarcoidosis se recomienda solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial.

Se han reportado casos de reacciones de hipersensibilidad aguda, incluyendo urticaria, anafilaxis y angioedema.

Otros eventos adversos reportados con Intron A® solo o en combinación con Ribavirina incluyen:

Ansiedad, ideación homicida, disnea, tos, dolor abdominal, rash, prurito, piel seca, infección bacteriana (incluyendo sepsis), infecciones fúngicas, deshidratación, hipertensión, pérdida de peso, parestesia, palpitaciones, dolor de pecho, migraña e inestabilidad emocional.

Cuando Intron A® es utilizado con hidroxiurea se incrementa la ocurrencia de vasculitis cutánea.

Anormalidades de laboratorio clínicamente significativas:

Reducción en los recuentos de granulocitos y leucocitos, reducciones en la concentración de hemoglobina y el recuento de plaquetas; aumentos en las concentraciones de fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica (LDH), creatinina sérica, nitrógeno ureico sérico y nivel de TSH, aumentos en las concentraciones séricas de ALT/AST (SGPT/SGOT). Reducciones moderadas y usualmente reversibles en los tres componentes sanguíneos – glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas, han sido reportadas.

Los eventos adversos que ocurrieron en niños tratados por hepatitis B crónica fueron similares a los reportados en adultos. La mayoría fueron moderados o severos en intensidad y resueltos tras la reducción de la dosis o discontinuación del medicamento. Infecciones principalmente virales fueron más comunes en la población pediátrica que en los adultos pero la causalidad no fue establecida. Una diferencia en la media de la ganancia de altura más no en la ganancia de peso

ocurrió durante el período de tratamiento, el cual se resolvió tras la finalización del estudio.

3.1.9.3. SYNFLORIX VACUNA

Expediente : 20004822
Radicado : 2016159772
Fecha : 10/11/2016
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición: Una dosis (0.5 ml) contiene 1 microgramo de polisacárido de los serotipos 1^{1,2}, 5^{1,2}, 6B^{1,2}, 7F^{1,2}, 9V^{1,2}, 14^{1,2} y 23F^{1,2}, y 3 microgramos de los serotipos 4^{1,2}, 18C^{1,3} y 19F^{1,4}

Forma farmacéutica: Suspensión Inyectable

Indicaciones: Inmunización activa de lactantes y niños a partir de 6 semanas hasta 5 años de edad contra la enfermedad causada por los serotipos 1, 4, 5, 6b, 7f, 9v, 14, 18c, 19f, 23f y el serotipo con reacción cruzada 19a de la vacuna contra el streptococcus pneumoniae (incluyendo sepsis, meningitis, neumonía, bacteremia y otitis media aguda)

Contraindicaciones: Synflorix® no deberá administrarse a sujetos con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la vacuna.

Precauciones y advertencias: es una buena práctica clínica que la vacunación sea precedida por una revisión del historial médico (especialmente en lo que se refiere a vacunaciones previas y la posible ocurrencia de eventos indeseables) y un examen médico.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre se debe tener prontamente disponible tratamiento médico apropiado y supervisión para el caso poco común de presentarse un episodio anafiláctico después de la administración de la vacuna.

Al igual que con otras vacunas, la administración de synflorix® deberá posponerse en sujetos que padezcan de una enfermedad febril severa aguda. Sin embargo, la presencia de una infección menor, como un resfriado, no deberá ser causa del aplazamiento de la vacunación.

Synflorix® no deberá administrarse por vía intravascular o intradérmica bajo ninguna circunstancia. No se dispone de datos sobre la administración subcutánea de synflorix®.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta sicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan implementados los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Como para otras vacunas de administración intramuscular, deberá tenerse precaución al administrarse synflorix® a individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación, ya que podría ocurrir sangrado tras una administración intramuscular a estos sujetos. Synflorix® no protege contra otros serogrupos neumocócicos que no sean los incluidos en la vacuna. Aunque se produce una respuesta inmune frente al toxoide diftérico, al toxoide tetánico y a la proteína d (la proteína d está altamente conservada en todas las cepas de haemophilus influenzae, incluido el nhti), la inmunización con synflorix® no sustituye a la inmunización de rutina con las vacunas antidiftérica, antitetánica o contra haemophilus influenzae tipo b. Asimismo, deberán seguirse las recomendaciones oficiales para las inmunizaciones contra la difteria, tétanos y haemophilus influenzae tipo b.

Al igual que con cualquier vacuna, es posible que no se obtenga una respuesta inmune protectora en todos los vacunados.

No se dispone de los datos de seguridad e inmunogenicidad en niños con un mayor riesgo de infecciones neumocócicas (anemia drepanocítica, disfunción esplénica congénita y adquirida, infectados por vih, malignidad, síndrome nefrótico).

Los niños con una respuesta inmune deficiente, ya sea debido al uso de terapia inmunosupresora, un defecto genético, infección por vih, u otras causas, podrían tener una respuesta reducida de anticuerpos frente a la inmunización activa.

Para niños en alto riesgo de enfermedad neumocócica (como niños con anemia drepanocítica, asplenia, infección por VIH, enfermedad crónica o que estén inmunocomprometidos):

Para menores de 2 años de edad, deberá administrarse la serie de vacunación de synflorix® apropiada para la edad.

Para ≥ 2 años de edad, deberá administrarse una vacuna de polisacárido neumocócico 23 valente.

La administración profiláctica de antipiréticos antes o inmediatamente después de la administración de la vacuna puede reducir la incidencia e intensidad de las reacciones febriles post-vacunación. Sin embargo, los datos sugieren que el uso de paracetamol profiláctico podría reducir la respuesta inmune a las vacunas antineumocócicas. La relevancia clínica de esta observación todavía se desconoce.

Deberá considerarse el riesgo potencial de apnea y la necesidad de que se efectúe una monitorización respiratoria durante 48-72 h cuando se administre la serie de inmunización primaria a lactantes muy prematuros (nacidos $\leq$ 28 semanas de gestación) y especialmente para los que tengan una historia previa de inmadurez respiratoria. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de lactantes, la vacunación no debe ser omitida o retrasada.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de precauciones y advertencias.
- Inserto versión GDS 015/IPI 015 del 31 de mayo de 2016
- Información para prescribir versión GDS 015/IPI 015 del 31 de mayo de 2016

Nueva dosificación:

Posología y administración

Lactantes a partir de 6 semanas hasta 6 meses de edad:

Serie primaria de 3 dosis

Se recomienda una serie de inmunización de 4 dosis, cada una de 0,5 ml para garantizar una protección óptima: 3 dosis primarias con un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis y una dosis de refuerzo al menos 6 meses después de la última dosis primaria. La primera dosis podrá administrarse desde las 6 semanas de edad y la dosis de refuerzo desde los 9 meses de edad en adelante

Serie primaria de 2 dosis

De manera alternativa, cuando Synflorix™ se administre como parte de un programa de inmunización infantil de rutina, podrá administrarse una serie de 3 dosis, cada una de 0,5 ml: 2 dosis primarias administradas con diferencia de 2 meses y una dosis de refuerzo al menos 6 meses después de la última dosis primaria. La primera dosis podrá administrarse desde las 6 semanas de edad y la dosis de refuerzo desde los 9 meses de edad en adelante

Lactantes prematuros nacidos después de al menos 27 semanas de gestación

Se recomienda una serie de inmunización de 4 dosis de 0,5 ml cada una: 3 dosis primarias; la primera de las dosis se administra generalmente a los 2 meses de edad, y las dosis sucesivas se administran a intervalos de al menos 1 mes con una dosis de refuerzo al menos 6 meses después de la última dosis primaria.

Lactantes y niños mayores no vacunados previamente:

- Edad entre 7 y 11 meses: 2 dosis de 0,5 ml con un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis. Se recomienda una tercera dosis en el segundo año de vida con un intervalo de al menos 2 meses después de la última dosis del esquema primario.
- Edad entre 12 meses y 5 años: 2 dosis de 0,5 ml con un intervalo de al menos 2 meses entre las dosis.

Poblaciones especiales:

En individuos con condiciones subyacentes que los predisponen a padecer una enfermedad neumocócica invasiva (como anemia drepanocítica (sickle cell disease, SCD) o infección por VIH) se puede administrar Synflorix™:

- En lactantes como se describe anteriormente en “Serie primaria de 3 dosis”.
- En niños no vacunados entre los 7 meses y 2 años de edad como se describe anteriormente en “Lactantes y niños mayores no vacunados previamente”.

Deberán observarse las recomendaciones oficiales al inmunizar con Synflorix™.

Se recomienda que los sujetos que reciban una primera dosis de Synflorix™ terminen el esquema de vacunación completo con Synflorix™.

La vacuna deberá administrarse por inyección intramuscular. Los sitios de administración preferidos son la cara anterolateral del muslo en los lactantes o el músculo deltoides de la parte superior del brazo en los niños.

Nuevas precauciones y advertencias:

Es una buena práctica clínica que la vacunación sea precedida por una revisión del historial médico (especialmente en lo que se refiere a vacunaciones previas y la posible ocurrencia de eventos indeseables) y un examen médico.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre se debe tener prontamente disponible tratamiento médico apropiado y supervisión para el caso poco común de presentarse un episodio anafiláctico después de la administración de la vacuna.

Al igual que con otras vacunas, la administración de Synflorix™ deberá posponerse en sujetos que padezcan de una enfermedad febril severa aguda. Sin embargo, la presencia de una infección menor, como un resfriado, no deberá ser causa del aplazamiento de la vacunación.

Synflorix™ no deberá administrarse por vía intravascular o intradérmica bajo ninguna circunstancia. No se dispone de datos sobre la administración subcutánea de Synflorix™.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta psicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan disponibles los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Como para otras vacunas de administración intramuscular, deberá tenerse precaución al administrarse Synflorix™ a individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación, ya que podría ocurrir sangrado tras una administración intramuscular a estos sujetos.

Synflorix™ no protege contra otros serogrupos neumocócicos que no sean los incluidos en la vacuna. Aunque se produce una respuesta inmune frente al toxoide diftérico, al toxoide tetánico y a la Proteína D (la proteína D está altamente conservada en todas las cepas de *Haemophilus influenzae*, incluido el NTHi), la inmunización con Synflorix™ no sustituye a la inmunización de rutina con las vacunas antidiftérica, antitetánica o contra *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib). Asimismo, deberán seguirse las recomendaciones oficiales para las inmunizaciones contra la difteria, tétanos e Hib.

Al igual que con cualquier vacuna, es posible que no se obtenga una respuesta inmune protectora en todos los vacunados.

Se dispone de los datos de seguridad e inmunogenicidad para lactantes y niños infectados por VIH con SCD. No se dispone de datos de seguridad e inmunogenicidad de Synflorix™ para individuos con otros grupos inmunocomprometidos específicos y se debe considerar la vacunación caso por caso.

Los niños con una respuesta inmune deficiente, ya sea debido al uso de terapia inmunosupresora, un defecto genético, infección por VIH, u otras causas, podrían tener una respuesta reducida de anticuerpos frente a la inmunización activa.

Para niños en alto riesgo de enfermedad neumocócica (como niños con SCD, asplenia, infección por VIH, enfermedad crónica o aquellos que estén bajo otras condiciones de inmunocompromiso):

- Para menores de 2 años de edad, deberá administrarse la serie de vacunación de Synflorix™ apropiada para la edad.
- Para ≥ 2 años de edad, deberá administrarse una vacuna de polisacárido neumocócico 23-valente, según las recomendaciones locales.

La administración profiláctica de antipiréticos antes o inmediatamente después de la administración de la vacuna puede reducir la incidencia e intensidad de las reacciones febriles post-vacunación. Sin embargo, los datos sugieren que el uso de paracetamol profiláctico podría reducir la respuesta inmune a las vacunas antineumocócicas. La relevancia clínica de esta observación todavía se desconoce.

Deberá considerarse el riesgo potencial de apnea y la necesidad de que se efectúe una monitorización respiratoria durante 48-72 h cuando se administre la serie de inmunización primaria a lactantes muy prematuros (nacidos ≤ 28 semanas de gestación) y especialmente para los que tengan una historia previa de inmadurez respiratoria. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de lactantes, la vacunación no debe ser omitida o retrasada.

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

B) PRODUCTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

3.1.9.3. CLOB-X® SHAMPOO

Expediente : 19950400
 Radicado : 2016181260
 Fecha : 15/12/2016
 Interesado : Galderma de Colombia S.A.

Composición: Cada 100 g de Shampoo contiene 0,05g de propionato de Clobetasol

Forma farmacéutica: Emulsión

Indicaciones: Psoriasis del cuero cabelludo

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Niños menores de 18 años, micosis del cuero cabelludo, infecciones bacterianas o viricas del cuero cabelludo. Embarazo y lactancia.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de efectos adversos
- Inserto versión 9.1, 06/2015
- Información para prescribir versión 9.1, 06/2015

Nueva dosificación:

Posología

Hay que aplicar el champú Clobex 500 µg/g directamente sobre el cuero cabelludo seco una vez al día; es importante abarcar bien y masajear las lesiones. Una cantidad equivalente a una cucharada y media (aproximadamente 7.5 ml) por aplicación es suficiente para abarcar todo el cuero cabelludo.

La dosis total no debe exceder los 50 g por semana.

Método de administración

Solamente para uso cutáneo en el cuero cabelludo.

Después de la aplicación, el champú Clobex 500 µg/g debe mantenerse durante 15 minutos. Hay que lavar las manos de forma minuciosa tras la aplicación. Después de 15 minutos, hay que enjuagar el producto por completo con agua, o bien el lavado del cabello es posible mediante una cantidad adicional de champú regular. Enseguida, el secado del cabello puede realizarse como de costumbre.

El tratamiento debe tener una duración máxima de 4 semanas. Al observar los primeros resultados clínicos, las aplicaciones deben ser espaciadas o, si es necesario, se debe cambiar por un tratamiento alternativo. Si no se observa mejoría a las cuatro semanas, la reevaluación del diagnóstico puede ser necesaria.

El uso de ciclos repetidos del champú Clobex 500 µg/g puede ayudar a controlar las exacerbaciones durante la supervisión médica rutinaria del paciente.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al ingrediente farmacéutico activo o a alguno de los excipientes.

El champú Clobex 500 µg/g no debe aplicarse sobre aquellas zonas de la piel afectadas por infecciones bacterianas, víricas (varicela, herpes simple, herpes zoster), fúngicas o parasitarias, heridas ulcerosas y trastornos específicos de la piel (tuberculosis cutánea, trastornos causados por sífilis).

Hay que evitar la aplicación del champú Clobex 500 µg/g en ojos y párpados (riesgo de glaucoma y cataratas).

Niños menores de 2 años de edad.

Advertencias especiales y precauciones de uso

Hay posibilidad de hipersensibilidad a los corticosteroides. Por lo tanto, el uso de propionato de clobetasol no es recomendable en pacientes con hipersensibilidad a otros corticosteroides.

El tratamiento continuo a largo plazo con corticosteroides, el uso de cofias oclusivas y el tratamiento de superficies grandes, en particular en los niños, puede favorecer la absorción y conducir a un mayor riesgo de toxicidad sistémica. En tales casos, la supervisión médica debe aumentar y los pacientes pueden someterse a una exploración periódica que evalúe la supresión del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HPA). La absorción sistémica de corticosteroides tópicos como consecuencia del uso prolongado, en particular en superficies grandes, ha provocado supresión adrenal reversible con posible insuficiencia glucocorticosteroide y manifestaciones del síndrome de Cushing en algunos pacientes. Tales efectos sistémicos se resuelven tras la interrupción del tratamiento. Empero, la interrupción brusca puede provocar una insuficiencia suprarrenal aguda, sobre todo en niños.

Hay que utilizar los corticosteroides tópicos con precaución, ya que puede existir tolerancia (taquifilaxia), así como toxicidad local, a saber piel atrofiada, infección y telangiectasias cutáneas.

El champú Clobex 500 µg/g solo está previsto para el tratamiento de la psoriasis del cuero cabelludo y no se debe utilizar para el tratamiento de otras zonas de la piel. En particular, el uso del champú Clobex 500 µg/g sobre la cara, zonas intertriginosas (axilas y regiones genitoanales) y en otras superficies erosivas de la piel no es recomendable, ya que el riesgo de efectos secundarios como alteraciones atróficas, telangiectasias, dermatitis inducida por corticosteroides o infección secundaria podría aumentar. La cara, más que otras zonas del cuerpo, puede presentar variaciones atróficas después del tratamiento prolongado con corticosteroides potentes de aplicación tópica.

En raros casos, el tratamiento (o interrupción) de la psoriasis con corticosteroides provoca psoriasis pustulosa generalizada después de una aplicación tópica intensiva y prolongada.

El uso de propionato de clobetasol no es recomendable en pacientes con acné vulgar, rosácea o dermatitis perioral.

La interrupción brusca del tratamiento con propionato de clobetasol puede conllevar un riesgo de rebote o de recaída. Por lo tanto, la supervisión médica debe continuar durante el período posterior al tratamiento.

Si el champú Clobex 500 µg/g entra en el ojo, hay que enjuagar con abundante cantidad de agua.

Hay que instruir a los pacientes sobre el uso del champú Clobex 500 µg/g durante el mínimo tiempo necesario para la consecución de los resultados deseados. Si aparecen signos de intolerancia local, se debe suspender la aplicación hasta su desaparición. Si aparecen signos de hipersensibilidad, hay que cesar la aplicación de inmediato.

Hay que enjuagar por completo el champú con propionato de clobetasol para impedir la interacción con otros productos capilares, como los tintes.

Población pediátrica

La absorción sistémica de corticosteroides tópicos también puede conllevar retraso en el crecimiento para este grupo. El uso del champú Clobex 500 µg/g no es recomendable en niños y adolescentes entre 2 y 18 años de edad.

Si el champú Clobex 500 µg/g se utiliza en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, se requerirá una revisión semanal del tratamiento.

Nuevas reacciones adversas:

Efectos secundarios posibles Como todos los medicamentos, éste puede causar efectos secundarios, aunque no todas las personas los presentan.

El champú Clobex puede causar los siguientes efectos secundarios:

Efecto secundario común (puede afectar a 1 de 10 personas):

- Sensación de quemazón en la piel
- Inflamación de uno o más folículos capilares

Efectos secundarios no comunes (puede afectar a 1 de 100 personas):

- Se han observado trastornos endocrinos (tales como supresión suprarrenal, síndrome de Cushing) con esteroides tópicos potentes, especialmente al aplicar en grandes áreas superficiales o al utilizar por periodos prolongados.
- Ardor o picazón ocular
- Irritación ocular
- Sensación de tirantez ocular
- Glaucoma
- Hipersensibilidad
- Cefalea
- Dolor en la piel
- Molestia cutánea
- Irritación
- Acné
- Edema cutáneo
- Telangiectasia (las venas bajo la superficie de la piel pueden volverse más notables)
- Empeoramiento de la psoriasis
- Pérdida de cabello
- Resequedad de la piel
- Urticaria
- Atrofia cutánea
- Irritación cutánea
- Rigidez de la piel

- Dermatitis alérgica por contacto
- Eritema
- Erupción

Irritación, picazón, urticaria, vasos visibles pequeños o adelgazamiento de la piel alrededor de las áreas tratadas.

Por lo general son de naturaleza leve a moderada.

- Si tiene algún síntoma de intolerancia local, como sensación de quemazón o enrojecimiento en las áreas que hayan sido tratadas, no utilice el champú Clobex hasta que estos síntomas hayan desaparecido.
- Suspenda el uso de este medicamento y comunique a su médico lo antes posible si nota que la enfermedad empeora durante el tratamiento (es muy probable que ocurra si ha utilizado el champú Clobex por un periodo mayor al prescrito) o si ha experimentado inflamación en los párpados, rostro o labios, ya que puede ser alérgico al producto o tener una infección cutánea.
- Al utilizar grandes cantidades o dejar el producto en el cuero cabelludo por más de 15 minutos puede ocurrir lo siguiente:
 - o La piel puede adelgazarse de manera que se puede dañar más fácilmente.
 - o Al permitir que el principio activo pase a través de la piel se pueden afectar otras partes del organismo, especialmente en niños o durante el embarazo.
- Lapsos repetidos de uso de esteroides tópicos pueden provocar erupciones pustulares (espinillas grandes) y cambios en el crecimiento del cabello y el color de la piel. Las estrías y púrpura (hematomas) pueden ser notables.
- En caso de padecer rosácea (eritema facial asociado con rubefacción de la piel y posibles papulopústulas) la aplicación del champú Clobex en el rostro puede provocar que la enfermedad empeore.
- La aplicación del champú Clobex en el rostro puede inducir dermatitis perioral (erupción con puntos rojos alrededor de la boca).
- La aplicación del champú Clobex en la piel puede provocar un adelgazamiento de la piel y, por lo tanto, nunca debe utilizarse en el rostro o en otras áreas de la piel que no sean el cuero cabelludo.
- Para evitar una interacción con el color del cabello, como los cambios de color, el champú Clobex debe enjuagarse de manera suficiente.
- Si presenta una incomodidad que no pueda entender, comuníquelo a su médico lo antes posible

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

**3.1.9.4 KALETRA TABLETAS 200/50
KALETRA TABLETAS 100/25
KALETRA SOLUCIÓN ORAL**

Expediente : 19967068 / 19994092 / 19911481
Radicado : 2016181686 / 2016181691 / 2016181694
Fecha : 16/12/2016
Interesado : AbbVie S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 200mg de Lopinavir + 50mg de Ritonavir
Cada tableta recubierta contiene 100mg de Lopinavir + 25mg de Ritonavir
Cada mL contiene 80mg de Lopinavir + 20mg de Ritonavir

Forma farmacéutica: Tabletas, Solución Oral

Indicaciones: Lopinavir/ritonavir está indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH-1.

Contraindicaciones: El lopinavir/ritonavir está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al lopinavir, ritonavir o a cualquiera de los excipientes.

En pacientes con insuficiencia hepática.

El lopinavir/ritonavir no debe ser coadministrado simultáneamente con fármacos que para su depuración sean altamente dependientes de la isoforma cyp3a y para los cuales las concentraciones plasmáticas elevadas están asociadas con eventos serios y/o eventos amenazantes de la vida: alfuzosina hcl, ácido fusídico, astemizol, terfenadina, blonanserina, midazolam, triazolam, ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina, metilergonovina, cisaprida, hierba de san juan, lovastatina, simvastatina, salmeterol, pimozida, sildenafil solo al ser usado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.

Advertencias y precauciones

Riesgo de prolongación de intervalo qt en el electrocardiograma:

Se han reportado casos post mercadeo de prolongación del intervalo qt y torsades de puntas, sin embargo la causalidad de kaletra no pudo ser establecida. Evitar el uso en pacientes con síndrome congénito de prolongación del qt, aquellos con hipocalcemia, y con otros medicamentos que prolonguen el intervalo qt

Interacciones del medicamento:

El lopinavir/ritonavir es un inhibidor de la isoforma cyp3a del citocromo p450. La coadministración de lopinavir/ritonavir y de medicamentos metabolizados principalmente por la isoforma cyp3a, puede resultar en aumento de las concentraciones del otro medicamento en plasma, que puede aumentar o prolongar sus efectos terapéuticos y los efectos adversos.

Agentes antimicobacterianos:

No se debe coadministrar la dosis estándar de lopinavir/ritonavir con rifampin, porque grandes disminuciones en las concentraciones de lopinavir pueden reducir significativamente el efecto terapéutico.

La coadministración de bedaquilina con inhibidores potentes de cyp3a4 puede incrementar la exposición sistémica de bedaquilina, lo cual puede aumentar potencialmente el riesgo de reacciones adversas relacionadas a la bedaquilina. La bedaquilina debe ser utilizada con precaución con lopinavir/ritonavir, únicamente si el beneficio de la coadministración es mayor al riesgo.

Antipsicóticos:

Debe ejercerse precaución cuando se coadministra lopinavir/ritonavir con quetiapina. Debido a la inhibición del cyp3a por lopinavir/ritonavir, se espera que las concentraciones de quetiapina se incrementen, lo cual puede causar toxicidades relacionadas a la quetiapina.

Corticosteroides:

El uso concomitante de lopinavir/ritonavir y fluticasona u otro glucocorticoide que sea metabolizado por la isoenzima cyp3a4, como budesonida, no es recomendado a menos que el beneficio potencial del tratamiento sopesa el riesgo de efectos sistémicos del corticosteroide, incluyendo síndrome de cushing y supresión adrenal.

El uso concomitante de lopinavir/ritonavir y propionato de fluticasona puede aumentar significativamente las concentraciones en plasma de propionato de fluticasona y reducir las concentraciones del cortisol en suero. Se han reportado efectos sistémicos de los corticosteroides, incluyendo el síndrome de cushing y supresión suprarrenal, al ser coadministrado lopinavir/ritonavir con propionato de fluticasona o budesonida, administrados por vía inhalada o intranasal.

Inhibidores de la pde-5:

No se recomienda la administración de lopinavir/ritonavir con avanafil. Debe tenerse precaución especial al prescribir el sildenafil, tadalafil o vardenafil para el tratamiento de la disfunción eréctil en pacientes que reciben lopinavir/ritonavir. En la coadministración de lopinavir/ritonavir con estos medicamentos se espera que aumenten sustancialmente sus concentraciones, resultando en incrementados eventos adversos asociados, tales como hipotensión y erección prolongada. El uso concomitante del sildenafil con el lopinavir/ritonavir está contraindicado en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (pah, por sus siglas en inglés).

Productos herbales:

Los pacientes tratados con lopinavir/ritonavir no deben usar productos que contengan la hierba de san juan (*hypericum perforatum*), porque puede esperarse que la coadministración disminuya las concentraciones en plasma de los inhibidores de la proteasa. Esto puede resultar en una pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia al lopinavir o a la clase terapéutica de los inhibidores de la proteasa.

Inhibidores de la hmg-coa reductasa:

Está contraindicado el uso simultáneo de lopinavir/ritonavir con la lovastatina o la simvastatina.

Debe tenerse precaución al usar simultáneamente los inhibidores de la proteasa del vih, incluyendo el lopinavir/ritonavir, con la rosuvastatina o con otros inhibidores de la hmg-coa reductasa, que son metabolizados por la isoforma cyp3a4 (por ejemplo, la atorvastatina), ya que se puede aumentar el potencial de reacciones serias, tales como miopatía, incluyendo la rabdomiólisis.

Tipranavir:

En un estudio clínico doblemente reforzado de terapia combinada del inhibidor de la proteasa, en el tratamiento múltiple de adultos vih positivo, experimentados con la terapia, el tipranavir (500 mg administrados dos veces diarias) con ritonavir (200 mg administrados dos veces diarias), coadministrados con lopinavir/ritonavir (400/100 mg dos veces al día), resultó en una reducción del 55% y del 70% en los valores del área bajo la curva (abc) y concentración mínima (cmín) respectivamente, de lopinavir. Por consiguiente, no se recomienda la administración concomitante de lopinavir/ritonavir y el tipranavir, con una baja dosis del ritonavir.

Toxicidad en recién nacidos prematuros:

Una dosis segura y eficaz de lopinavir/ritonavir solución oral en la población de recién nacidos prematuros no ha sido establecida. Lopinavir/ritonavir solución oral contiene los

excipientes alcohol (42,4% v / v) y propilenglicol (15,3% w/v). Lopinavir/ritonavir solución oral no debe utilizarse en recién nacidos prematuros en el período postnatal inmediato, debido a la posible toxicidad. Cuando se administra concomitantemente con propilenglicol, el etanol inhibe competitivamente el metabolismo de propilenglicol, que puede llevar a concentraciones elevadas. Los recién nacidos prematuros pueden tener un mayor riesgo de eventos adversos asociados al propilenglicol debido a la disminución de la capacidad para metabolizar el propilenglicol, lo que conduce a la acumulación y el potencial de efectos adversos. Las cantidades totales de alcohol y propilenglicol de todos los medicamentos que se van a administrar a los infantes debe ser tomado en cuenta para evitar la toxicidad de los excipientes. Los infantes deben ser vigilados de cerca por el aumento de la osmolaridad sérica y la creatinina sérica y la toxicidad relacionada con lopinavir/ritonavir solución oral, incluyendo: hiperosmolaridad, con o sin acidosis láctica, toxicidad renal, depresión del SNC (incluyendo estupor, coma y apnea), convulsiones, hipotonía, arritmias cardíacas y cambios en el ECG, y la hemólisis.

Casos postcomercialización de toxicidad cardíaca que amenazan la vida (incluyendo bloqueo AV completo, bradicardia, y cardiomiopatía), acidosis láctica, insuficiencia renal aguda, depresión del SNC y complicaciones respiratorias que puede conducir a la muerte han sido reportados, sobre todo en los recién nacidos prematuros que recibieron lopinavir/ritonavir solución oral.

Diabetes mellitus-hiperglucemia:

Durante la vigilancia postmercado se reportó una nueva aparición de la diabetes mellitus, exacerbación de la diabetes mellitus preexistente e hiperglucemia, en pacientes infectados con VIH que recibían terapia con un inhibidor de la proteasa. Algunos pacientes requerían iniciación o ajuste de la dosis de insulina o agentes hipoglucémicos para el tratamiento de estos eventos. En algunos casos ocurrió cetoacidosis diabética. En aquellos pacientes que descontinuaron la terapia con un inhibidor de la proteasa, persistió la hiperglucemia en algunos casos. Debido a que estos eventos se reportaron voluntariamente durante la práctica clínica, no pueden hacerse estimados de la frecuencia y no se ha establecido una relación causal entre la terapia con un inhibidor de la proteasa y estos eventos. Se debe considerar la monitorización de los niveles de glucosa en sangre.

Pancreatitis:

Se ha observado pancreatitis en los pacientes que reciben terapia con lopinavir/ritonavir, incluyendo aquellos que desarrollaron elevaciones marcadas en los triglicéridos. En algunos casos se observaron fatalidades. Aunque no se ha establecido una relación causal al lopinavir/ritonavir, elevaciones marcadas en los triglicéridos son un factor de riesgo para el desarrollo de la pancreatitis. Los pacientes con una enfermedad avanzada por vih pueden estar en un riesgo incrementado de triglicéridos elevados y de pancreatitis

y los pacientes con una historia de pancreatitis pueden tener un mayor riesgo de recurrencia durante la terapia con el lopinavir/ritonavir.

Insuficiencia hepática:

El lopinavir/ritonavir se metaboliza principalmente por el hígado. Por consiguiente, debe ejercerse precaución al administrar este fármaco a pacientes con deterioro de la función hepática. No se ha estudiado el lopinavir/ritonavir en pacientes con insuficiencia hepática severa. Los datos farmacocinéticos sugieren aumentos en las concentraciones de lopinavir en plasma de aproximadamente el 30%, así como también disminuciones en los enlaces de las proteínas del plasma en los pacientes coinfectados por VIH y por el virus de la hepatitis c, con deterioro hepático leve a moderado. Los pacientes con hepatitis b o c subyacente o elevaciones marcadas en las transaminasas antes del tratamiento, pueden estar en riesgo incrementado de desarrollar elevaciones posteriores de las transaminasas. Existen reportes postmercado de disfunción hepática, incluyendo algunas fatalidades. Éstas han ocurrido generalmente en pacientes con enfermedad avanzada por VIH que toman múltiples medicaciones concomitantes para tratar la hepatitis crónica o la cirrosis subyacente. No se ha establecido una relación causal con la terapia con el lopinavir/ritonavir. Elevación de las transaminasas, con o sin elevación de los niveles de bilirrubina fueron reportadas en pacientes con vih-1 mono-infectados y no infectados a los 7 días después del inicio de lopinavir/ritonavir en combinación con otros agentes antirretrovirales. En algunos casos, la disfunción hepática fue grave, sin embargo una relación causal definitiva con lopinavir/ritonavir no ha sido establecida.

Debe considerarse un control incrementado de las enzimas ast/alt en estos pacientes, especialmente durante los primeros meses del tratamiento con el lopinavir/ritonavir.

Resistencia - resistencia cruzada:

Se han observado varios grados de resistencia cruzada entre los inhibidores de la proteasa. El efecto de la terapia con el lopinavir/ritonavir sobre la eficacia de los inhibidores de la proteasa administrados posteriormente está bajo investigación.

Hemofilia:

Existen reportes de sangrado incrementado, incluyendo hematomas espontáneos en la piel y hemartrosis en pacientes con hemofilia tipo a y b tratados con inhibidores de la proteasa. En algunos pacientes se administró adicionalmente el factor viii.

En más de la mitad de casos reportados, el tratamiento con inhibidores de la proteasa continuó o se reintrodujo. No se ha establecido una relación causal o un mecanismo de acción entre la terapia con el inhibidor de la proteasa y estos eventos.

Prolongación del intervalo pr:

El lopinavir/ritonavir ha mostrado causar una prolongación asintomática modesta del intervalo pr en algunos pacientes. Existen raros reportes de un bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado, en pacientes con enfermedad cardíaca estructural subyacente y anormalidades preexistentes en el sistema de conducción o en pacientes que reciben medicaciones conocidas por prolongar el intervalo pr (tales como el verapamilo o el atazanavir), en pacientes que reciben el lopinavir/ritonavir. El lopinavir/ritonavir debe ser usado con precaución en tales pacientes.

Elevación de los lípidos:

El tratamiento con el lopinavir/ritonavir ha resultado en aumentos en la concentración del colesterol total y de los triglicéridos. Debe hacerse un análisis de los triglicéridos y del colesterol antes de comenzar la terapia con el lopinavir/ritonavir y a intervalos periódicos durante la terapia. Los trastornos de los lípidos se deben manejar clínicamente, según se considere apropiado.

Síndrome de reconstitución inmune:

Se ha reportado síndrome de reconstitución inmune en pacientes infectados por el VIH tratados en combinación con una terapia antirretroviral, incluyendo el lopinavir/ritonavir. Durante la fase inicial de la combinación del tratamiento antirretroviral, cuando el sistema inmune responde, los pacientes pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a las infecciones oportunistas asintomáticas o residuales (tales como la infección con el *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* pneumonia o tuberculosis) que pueden requerir una evaluación posterior y tratamiento.

Los desórdenes autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves, polimiositis y el síndrome de Guillain-Barré) se han reportado que ocurren también en el establecimiento de la reconstitución autoinmune, sin embargo, el tiempo para su comienzo es más variable y puede ocurrir varios meses luego de iniciado el tratamiento.

Uso geriátrico:

Los estudios clínicos de lopinavir/ritonavir no incluyeron números suficientes de individuos de 65 años o más, para determinar si ellos responden diferentemente de los individuos más jóvenes. En general, debe tenerse precaución adecuada en la administración y el control de lopinavir/ritonavir, en pacientes ancianos que reflejen mayor frecuencia de una reducida función hepática, renal o cardíaca y de una enfermedad concomitante u otra terapia con fármacos.

Uso pediátrico:

No se han establecido los perfiles farmacocinéticos ni de seguridad de lopinavir/ritonavir en pacientes pediátricos menores de 6 meses de edad. En pacientes infectados por el VIH de 6 meses a 18 años de edad, el perfil de evento adverso observado durante estudios clínicos fue similar al de los pacientes adultos. El régimen de dosificación de lopinavir/ritonavir en una sola dosis diaria no debe ser utilizado en pacientes pediátricos.

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.
- Inserto versión CCDS 03080916, Septiembre 2016
- Información para prescribir versión CCDS 03080916, Septiembre 2016

Nueva dosificación:

El uso de solución oral con una sonda de alimentación

La dosis prescrita de la solución oral de lopinavir/ritonavir se puede administrar a través de una sonda de alimentación. Siga las instrucciones de la sonda de alimentación para administrar el medicamento. Los productos que contienen alcohol, como lopinavir/ritonavir, no se recomiendan su uso con sondas de alimentación de poliuretano debido a la incompatibilidad potencial.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

KALETRA 200/50 (Uso en Adultos)

Contraindicaciones

El Lopinavir/Ritonavir está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al Lopinavir, ritonavir o a cualquiera de los excipientes.

En Pacientes con insuficiencia hepática.

El Lopinavir/Ritonavir no debe ser coadministrado simultáneamente con fármacos que para su depuración sean altamente dependientes de la isoforma CYP3A y para los cuales las concentraciones plasmáticas elevadas están asociadas con eventos serios y/o eventos amenazantes de la vida. Estos fármacos aparecen listados en la Tabla 1.

Tabla 1

Fármacos que no se deben coadministrar con Lopinavir/Ritonavir	
Clase de Fármaco	Fármaco dentro de la clase que no debe coadministrarse
Antagonistas del Adrenoreceptor alfa 1	Alfuzosin HCl
Antianginoso	Ranolazina
Antiarrítmicos	Dronedarona
Antibióticos	Ácido fusídico
Antigotosos	Colchicina en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática
Antihistamínicos	Astemizol, terfenadina
Antipsicóticos	Blonanserin, lurasidona, pimozida
Benzodiacepinas	Midazolam, triazolam
Derivados del ergot	Ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina, metilergonovina
Agente para la motilidad gastrointestinal	Cisaprida
Producto herbal	Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	Lovastatina, simvastatina
Agonista del receptor beta 2-adrenérgico de acción prolongada	Salmeterol
Inhibidor de la enzima PDE-5	Sildenafil* (Revatio®) solo al ser usado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (PAH, por sus siglas en inglés)
(*) Ver las Secciones “Advertencias y precauciones” e “Interacciones del medicamento” para la coadministración del sildenafil en pacientes con disfunción eréctil.	

Advertencias y precauciones

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Acta No. 05 de 2017 SEMPB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Riesgo de prolongación de intervalo QT en el electrocardiograma.

Se han reportado casos post mercadeo de prolongación del intervalo QT y Torsades de puntas, sin embargo la causalidad de Kaletra no pudo ser establecida. Evitar el uso en pacientes con síndrome congénito de prolongación del QT, aquellos con hipocalcemia, y con otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT

Interacciones del medicamento

El Lopinavir/Ritonavir es un inhibidor de la isoforma CYP3A del citocromo P450. La coadministración de Lopinavir/Ritonavir y de medicamentos metabolizados principalmente por la isoforma CYP3A, puede resultar en aumento de las concentraciones del otro medicamento en plasma, que puede aumentar o prolongar sus efectos terapéuticos y los efectos adversos.

Agentes antiagregantes

Se han reportado interacciones amenazantes de la vida y fatales, en pacientes tratados con colchicina e inhibidores potentes de CYP3A, como ritonavir.

Agentes antimicobacterianos

No se debe coadministrar la dosis estándar de Lopinavir/Ritonavir con rifampicina, porque grandes disminuciones en las concentraciones de Lopinavir pueden reducir significativamente el efecto terapéutico.

La coadministración de bedaquilina con inhibidores potentes de CYP3A4 puede incrementar la exposición sistémica de bedaquilina, lo cual puede aumentar potencialmente el riesgo de reacciones adversas relacionadas a la bedaquilina. La bedaquilina debe ser utilizada con precaución con Lopinavir/Ritonavir, únicamente si el beneficio de la coadministración es mayor al riesgo.

La coadministración de delamanida con un inhibidor potente de CYP3A4 (Lopinavir/ritonavir) puede incrementar ligeramente la exposición al metabolito de delamanida, el cual ha sido asociado con prolongación del intervalo QTc. Por tanto, si se considera necesaria la coadministración de delamanida con Lopinavir/Ritonavir, se recomienda la monitorización frecuente del Electrocardiograma (ECG) durante todo el periodo de tratamiento con delamanida.

Antipsicóticos

Debe ejercerse precaución cuando se coadministra Lopinavir/ritonavir con quetiapina. Debido a la inhibición del CYP3A por Lopinavir/ritonavir, se espera que las concentraciones de quetiapina se incrementen, lo cual puede causar toxicidades relacionadas a la quetiapina.

Corticosteroides

El uso concomitante de Lopinavir/Ritonavir y fluticasona, budesonida, triamcinolona u otro glucocorticoide, inhalado, inyectable o intranasal que sea metabolizado por la isoenzima

CYP3A4, no es recomendado a menos que el beneficio potencial del tratamiento sopesa el riesgo de efectos sistémicos del corticosteroide, incluyendo síndrome de Cushing y supresión adrenal.

El uso concomitante de Lopinavir/Ritonavir y Propionato de fluticasona puede aumentar significativamente las concentraciones en plasma de Propionato de fluticasona y reducir las concentraciones del cortisol en suero. Se han reportado efectos sistémicos de los corticosteroides, incluyendo el síndrome de Cushing y supresión suprarrenal, al ser coadministrado Lopinavir/Ritonavir con Propionato de fluticasona o budesonida, administrados por vía inhalada o intranasal, o con triamcinolona inyectable.

Inhibidores de la PDE-5

No se recomienda la administración de Lopinavir/Ritonavir con avanafil. Debe tenerse precaución especial al prescribir el sildenafil, tadalafil o vardenafil para el tratamiento de la disfunción eréctil en pacientes que reciben Lopinavir/Ritonavir. En la coadministración de Lopinavir/Ritonavir con estos medicamentos se espera que aumenten sustancialmente sus concentraciones, resultando en incrementados eventos adversos asociados, tales como hipotensión y erección prolongada. El uso concomitante del sildenafil con el Lopinavir/Ritonavir está contraindicado en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (PAH, por sus siglas en inglés).

Productos herbales

Los pacientes tratados con Lopinavir/Ritonavir no deben usar productos que contengan la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), porque puede esperarse que la coadministración disminuya las concentraciones en plasma de los inhibidores de la proteasa. Esto puede resultar en una pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia al lopinavir o a la clase terapéutica de los inhibidores de la proteasa.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa

Está contraindicado el uso simultáneo de Lopinavir/Ritonavir con la lovastatina o la simvastatina.

Debe tenerse precaución al usar simultáneamente los inhibidores de la proteasa del VIH, incluyendo el Lopinavir/Ritonavir, con la rosuvastatina o con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, que son metabolizados por la isoforma CYP3A4 (por ejemplo, la atorvastatina), ya que se puede aumentar el potencial de reacciones serias, tales como miopatía, incluyendo la rabdomiólisis.

Tipranavir

En un estudio clínico doblemente reforzado de terapia combinada del inhibidor de la proteasa, en el tratamiento múltiple de adultos VIH positivo, experimentados con la terapia, el tipranavir (500 mg administrados dos veces diarias) con ritonavir (200 mg administrados dos veces diarias), coadministrados con Lopinavir/Ritonavir (400/100 mg

dos veces al día), resultó en una reducción del 55% y del 70% en los valores del Área bajo la Curva (ABC) y Concentración mínima ($C_{\min}$) respectivamente, de Lopinavir. Por consiguiente, no se recomienda la administración concomitante de Lopinavir/Ritonavir y el tipranavir, con una baja dosis del ritonavir.

Diabetes mellitus-hiperglucemia

Durante la vigilancia postmercadeo se reportó una nueva aparición de la diabetes mellitus, exacerbación de la diabetes mellitus preexistente e hiperglucemia, en pacientes infectados con VIH que recibían terapia con un inhibidor de la proteasa. Algunos pacientes requerían iniciación o ajuste de la dosis de insulina o agentes hipoglucémicos para el tratamiento de estos eventos. En algunos casos ocurrió cetoacidosis diabética. En aquellos pacientes que discontinuaron la terapia con un inhibidor de la proteasa, persistió la hiperglucemia en algunos casos. Debido a que estos eventos se reportaron voluntariamente durante la práctica clínica, no pueden hacerse estimados de la frecuencia y no se ha establecido una relación causal entre la terapia con un inhibidor de la proteasa y estos eventos. Se debe considerar la monitorización de los niveles de glucosa en sangre

Pancreatitis

Se ha observado pancreatitis en los pacientes que reciben terapia con Lopinavir/Ritonavir, incluyendo aquellos que desarrollaron elevaciones marcadas en los triglicéridos. En algunos casos se observaron fatalidades. Aunque no se ha establecido una relación causal al Lopinavir/Ritonavir, elevaciones marcadas en los triglicéridos son un factor de riesgo para el desarrollo de la pancreatitis. Los pacientes con una enfermedad avanzada por VIH pueden estar en un riesgo incrementado de triglicéridos elevados y de pancreatitis y los pacientes con una historia de pancreatitis pueden tener un mayor riesgo de recurrencia durante la terapia con el Lopinavir/Ritonavir.

Insuficiencia hepática

El Lopinavir/Ritonavir se metaboliza principalmente por el hígado. Por consiguiente, debe ejercerse precaución al administrar este fármaco a pacientes con deterioro de la función hepática. No se ha estudiado el Lopinavir/Ritonavir en pacientes con insuficiencia hepática severa. Los datos farmacocinéticos sugieren aumentos en las concentraciones de Lopinavir en plasma de aproximadamente el 30%, así como también disminuciones en los enlaces de las proteínas del plasma en los pacientes coinfectados por VIH y por el virus de la hepatitis C, con deterioro hepático leve a moderado. Los pacientes con hepatitis B o C subyacente o elevaciones marcadas en las transaminasas antes del tratamiento, pueden estar en riesgo incrementado de desarrollar elevaciones posteriores de las transaminasas. Existen reportes postmercado de disfunción hepática, incluyendo algunas fatalidades. Éstas han ocurrido generalmente en pacientes con enfermedad avanzada por VIH que toman múltiples medicaciones concomitantes para tratar la hepatitis crónica o la cirrosis subyacente. No se ha establecido una relación causal con la terapia con el Lopinavir/Ritonavir. Elevación de las transaminasas, con o sin elevación

de los niveles de bilirrubina fueron reportadas en pacientes con VIH-1 mono-infectados y no infectados a los 7 días después del inicio de Lopinavir/Ritonavir en combinación con otros agentes antirretrovirales. En algunos casos, la disfunción hepática fue grave, sin embargo una relación causal definitiva con Lopinavir/Ritonavir no ha sido establecida.

Debe considerarse un control incrementado de las enzimas AST/ALT en estos pacientes, especialmente durante los primeros meses del tratamiento con el Lopinavir/Ritonavir.

Resistencia - resistencia cruzada

Se han observado varios grados de resistencia cruzada entre los inhibidores de la proteasa. El efecto de la terapia con el Lopinavir/Ritonavir sobre la eficacia de los inhibidores de la proteasa administrados posteriormente está bajo investigación.

Hemofilia

Existen reportes de sangrado incrementado, incluyendo hematomas espontáneos en la piel y hemartrosis en pacientes con hemofilia tipo A y B tratados con inhibidores de la proteasa. En algunos pacientes se administró adicionalmente el factor VIII.

En más de la mitad de casos reportados, el tratamiento con inhibidores de la proteasa continuó o se reintrodujo. No se ha establecido una relación causal o un mecanismo de acción entre la terapia con el inhibidor de la proteasa y estos eventos.

Prolongación del intervalo PR

El Lopinavir/Ritonavir ha mostrado causar una prolongación asintomática modesta del intervalo PR en algunos pacientes. Existen raros reportes de un bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado, en pacientes con enfermedad cardíaca estructural subyacente y anormalidades preexistentes en el sistema de conducción o en pacientes que reciben medicaciones conocidas por prolongar el intervalo PR (tales como el verapamilo o el atazanavir), en pacientes que reciben el Lopinavir/Ritonavir. El Lopinavir/Ritonavir debe ser usado con precaución en tales pacientes.

Elevación de los lípidos

El tratamiento con el Lopinavir/Ritonavir ha resultado en aumentos en la concentración del colesterol total y de los triglicéridos. Debe hacerse un análisis de los triglicéridos y del colesterol antes de comenzar la terapia con el Lopinavir/Ritonavir y a intervalos periódicos durante la terapia. Los trastornos de los lípidos se deben manejar clínicamente, según se considere apropiado.

Síndrome de reconstitución inmune

Se ha reportado síndrome de reconstitución inmune en pacientes infectados por el VIH tratados en combinación con una terapia antirretroviral, incluyendo el Lopinavir/Ritonavir. Durante la fase inicial de la combinación del tratamiento antirretroviral, cuando el sistema inmune responde, los pacientes pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a las infecciones oportunistas asintomáticas o residuales (tales como la infección con el

Mycobacterium avium, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* pneumonia o tuberculosis) que pueden requerir una evaluación posterior y tratamiento.

Los desórdenes autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves, polimiositis y el síndrome de Guillain-Barré) se han reportado que ocurren también en el establecimiento de la reconstitución autoinmune, sin embargo, el tiempo para su comienzo es más variable y puede ocurrir varios meses luego de iniciado el tratamiento.

Uso geriátrico

Los estudios clínicos de Lopinavir/Ritonavir no incluyeron números suficientes de individuos de 65 años o más, para determinar si ellos responden diferentemente de los individuos más jóvenes. En general, debe tenerse precaución adecuada en la administración y el control de Lopinavir/Ritonavir, en pacientes ancianos que reflejen mayor frecuencia de una reducida función hepática, renal o cardíaca y de una enfermedad concomitante u otra terapia con fármacos.

Kaletra 100/25 y solución oral (uso pediátrico)

Contraindicaciones

El Lopinavir/Ritonavir está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al lopinavir, ritonavir o a cualquiera de los excipientes.

En Pacientes con insuficiencia hepática.

El Lopinavir/Ritonavir no debe ser coadministrado simultáneamente con fármacos que para su depuración sean altamente dependientes de la isoforma CYP3A y para los cuales las concentraciones plasmáticas elevadas están asociadas con eventos serios y/o eventos amenazantes de la vida. Estos fármacos aparecen listados en la Tabla 1.

Tabla 1	
Fármacos que no se deben coadministrar con Lopinavir/Ritonavir	
Clase de Fármaco	Fármaco dentro de la clase que no debe coadministrarse
Antagonistas del Adrenoreceptor alfa 1	Alfuzosin HCl
Antianginoso	Ranolazina
Antiarrítmicos	Dronedarona
Antibióticos	Ácido fusídico
Antigotosos	Colchicina en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática
Antihistamínicos	Astemizol, terfenadina

Antipsicóticos	Blonanserin, lurasidona, pimozida
Benzodiacepinas	Midazolam, triazolam
Derivados del ergot	Ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina, metilergonovina
Agente para la motilidad gastrointestinal	Cisaprida
Producto herbal	Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	Lovastatina, simvastatina
Agonista del receptor beta 2-adrenérgico de acción prolongada	Salmeterol
Inhibidor de la enzima PDE-5	Sildenafil* (Revatio®) solo al ser usado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (PAH, por sus siglas en inglés)
(*) Ver las Secciones “Advertencias y precauciones” e “Interacciones del medicamento” para la coadministración del sildenafil en pacientes con disfunción eréctil.	

Advertencias y precauciones

Riesgo de prolongación de intervalo QT en el electrocardiograma.

Se han reportado casos post mercadeo de prolongación del intervalo QT y Torsades de puntas, sin embargo la causalidad de Kaletra no pudo ser establecida. Evitar el uso en pacientes con síndrome congénito de prolongación del QT, aquellos con hipocalcemia, y con otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT

Interacciones del medicamento

El Lopinavir/Ritonavir es un inhibidor de la isoforma CYP3A del citocromo P450. La coadministración de Lopinavir/Ritonavir y de medicamentos metabolizados principalmente por la isoforma CYP3A, puede resultar en aumento de las concentraciones del otro medicamento en plasma, que puede aumentar o prolongar sus efectos terapéuticos y los efectos adversos.

Agentes antigotosos

Se han reportado interacciones amenazantes de la vida y fatales, en pacientes tratados con colchicina e inhibidores potentes de CYP3A, como ritonavir.

Agentes antimicobacterianos

No se debe coadministrar la dosis estándar de Lopinavir/Ritonavir con rifampin, porque grandes disminuciones en las concentraciones de Lopinavir pueden reducir significativamente el efecto terapéutico.

La coadministración de bedaquilina con inhibidores potentes de CYP3A4 puede incrementar la exposición sistémica de bedaquilina, lo cual puede aumentar potencialmente el riesgo de reacciones adversas relacionadas a la bedaquilina. La bedaquilina debe ser utilizada con precaución con Lopinavir/Ritonavir, únicamente si el beneficio de la coadministración es mayor al riesgo.

La coadministración de delamanida con un inhibidor potente de CYP3A4 (Lopinavir/Ritonavir) puede incrementar ligeramente la exposición al metabolito de delamanida, el cual ha sido asociado con prolongación del intervalo QTc. Por tanto, si se considera necesaria la coadministración de delamanida con Lopinavir/Ritonavir, se recomienda la monitorización frecuente del Electrocardiograma (ECG) durante todo el periodo de tratamiento con delamanida.

Antipsicóticos

Debe ejercerse precaución cuando se coadministra Lopinavir/Ritonavir con quetiapina. Debido a la inhibición del CYP3A por Lopinavir/Ritonavir, se espera que las concentraciones de quetiapina se incrementen, lo cual puede causar toxicidades relacionadas a la quetiapina.

Corticosteroides

El uso concomitante de Lopinavir/Ritonavir y fluticasona, budesonida, triamcinolona u otro glucocorticoide, inhalado, inyectable o intranasal que sea metabolizado por la isoenzima CYP3A4, no es recomendado a menos que el beneficio potencial del tratamiento sopesa el riesgo de efectos sistémicos del corticosteroide, incluyendo síndrome de Cushing y supresión adrenal.

El uso concomitante de Lopinavir/Ritonavir y Propionato de fluticasona puede aumentar significativamente las concentraciones en plasma de Propionato de fluticasona y reducir las concentraciones del cortisol en suero. Se han reportado efectos sistémicos de los corticosteroides, incluyendo el síndrome de Cushing y supresión suprarrenal, al ser coadministrado Lopinavir/Ritonavir con Propionato de fluticasona o budesonida, administrados por vía inhalada o intranasal, o con triamcinolona inyectable.

Inhibidores de la PDE-5

No se recomienda la administración de Lopinavir/Ritonavir con avanafil. Debe tenerse precaución especial al prescribir el sildenafil, tadalafil o vardenafil para el tratamiento de la disfunción eréctil en pacientes que reciben Lopinavir/Ritonavir. En la coadministración de Lopinavir/Ritonavir con estos medicamentos se espera que aumenten sustancialmente sus concentraciones, resultando en incrementados eventos adversos asociados, tales como hipotensión y erección prolongada. El uso concomitante del sildenafil con el Lopinavir/Ritonavir está contraindicado en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (PAH, por sus siglas en inglés).

Productos herbales

Los pacientes tratados con Lopinavir/Ritonavir no deben usar productos que contengan la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), porque puede esperarse que la coadministración disminuya las concentraciones en plasma de los inhibidores de la proteasa. Esto puede resultar en una pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia al lopinavir o a la clase terapéutica de los inhibidores de la proteasa.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa

Está contraindicado el uso simultáneo de Lopinavir/Ritonavir con la lovastatina o la simvastatina.

Debe tenerse precaución al usar simultáneamente los inhibidores de la proteasa del VIH, incluyendo el Lopinavir/Ritonavir, con la rosuvastatina o con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, que son metabolizados por la isoforma CYP3A4 (por ejemplo, la atorvastatina), ya que se puede aumentar el potencial de reacciones serias, tales como miopatía, incluyendo la rabdomiólisis.

Tipranavir

En un estudio clínico doblemente reforzado de terapia combinada del inhibidor de la proteasa, en el tratamiento múltiple de adultos VIH positivo, experimentados con la terapia, el tipranavir (500 mg administrados dos veces diarias) con ritonavir (200 mg administrados dos veces diarias), coadministrados con Lopinavir/Ritonavir (400/100 mg dos veces al día), resultó en una reducción del 55% y del 70% en los valores del Área bajo la Curva (ABC) y Concentración mínima (C_{min}) respectivamente, de Lopinavir. Por consiguiente, no se recomienda la administración concomitante de Lopinavir/Ritonavir y el tipranavir, con una baja dosis del ritonavir.

Toxicidad en recién nacidos prematuros

Una dosis segura y eficaz de Lopinavir/Ritonavir solución oral en la población de recién nacidos prematuros no ha sido establecida. Lopinavir/Ritonavir solución oral contiene los excipientes alcohol (42,4% v / v) y propilenglicol (15,3% w / v). Lopinavir/Ritonavir solución oral no debe utilizarse en recién nacidos prematuros en el período postnatal inmediato, debido a la posible toxicidad. Cuando se administra concomitantemente con propilenglicol, el etanol inhibe competitivamente el metabolismo de propilenglicol, que puede llevar a concentraciones elevadas. Los recién nacidos prematuros pueden tener

un mayor riesgo de eventos adversos asociados al propilenglicol debido a la disminución de la capacidad para metabolizar el propilenglicol, lo que conduce a la acumulación y el potencial de efectos adversos. Las cantidades totales de alcohol y propilenglicol de todos los medicamentos que se van a administrar a los infantes debe ser tomado en cuenta para evitar la toxicidad de los excipientes. Los infantes deben ser vigilados de cerca por el aumento de la osmolaridad sérica y la creatinina sérica y la toxicidad relacionada con Lopinavir/Ritonavir solución oral, incluyendo: hiperosmolaridad, con o sin acidosis láctica, toxicidad renal, depresión del SNC (incluyendo estupor, coma y apnea), convulsiones, hipotonía, arritmias cardíacas y cambios en el ECG, y la hemólisis.

Casos postcomercialización de toxicidad cardíaca que amenazan la vida (incluyendo bloqueo AV completo, bradicardia, y cardiomiopatía), acidosis láctica, insuficiencia renal aguda, depresión del SNC y complicaciones respiratorias que puede conducir a la muerte han sido reportados, sobre todo en los recién nacidos prematuros que recibieron Lopinavir/Ritonavir solución oral.

Diabetes mellitus-hiperglucemia

Durante la vigilancia postmercado se reportó una nueva aparición de la diabetes mellitus, exacerbación de la diabetes mellitus preexistente e hiperglucemia, en pacientes infectados con VIH que recibían terapia con un inhibidor de la proteasa. Algunos pacientes requerían iniciación o ajuste de la dosis de insulina o agentes hipoglucémicos para el tratamiento de estos eventos. En algunos casos ocurrió cetoacidosis diabética. En aquellos pacientes que descontinuaron la terapia con un inhibidor de la proteasa, persistió la hiperglucemia en algunos casos. Debido a que estos eventos se reportaron voluntariamente durante la práctica clínica, no pueden hacerse estimados de la frecuencia y no se ha establecido una relación causal entre la terapia con un inhibidor de la proteasa y estos eventos. Se debe considerar la monitorización de los niveles de glucosa en sangre.

Pancreatitis

Se ha observado pancreatitis en los pacientes que reciben terapia con Lopinavir/Ritonavir, incluyendo aquellos que desarrollaron elevaciones marcadas en los triglicéridos. En algunos casos se observaron fatalidades. Aunque no se ha establecido una relación causal al Lopinavir/Ritonavir, elevaciones marcadas en los triglicéridos son un factor de riesgo para el desarrollo de la pancreatitis. Los pacientes con una enfermedad avanzada por VIH pueden estar en un riesgo incrementado de triglicéridos elevados y de pancreatitis y los pacientes con una historia de pancreatitis pueden tener un mayor riesgo de recurrencia durante la terapia con el Lopinavir/Ritonavir.

Insuficiencia hepática

El Lopinavir/Ritonavir se metaboliza principalmente por el hígado. Por consiguiente, debe ejercerse precaución al administrar este fármaco a pacientes con deterioro de la función hepática. No se ha estudiado el Lopinavir/Ritonavir en pacientes con insuficiencia

hepática severa. Los datos farmacocinéticos sugieren aumentos en las concentraciones de Lopinavir en plasma de aproximadamente el 30%, así como también disminuciones en los enlaces de las proteínas del plasma en los pacientes coinfectados por VIH y por el virus de la hepatitis C, con deterioro hepático leve a moderado. Los pacientes con hepatitis B o C subyacente o elevaciones marcadas en las transaminasas antes del tratamiento, pueden estar en riesgo incrementado de desarrollar elevaciones posteriores de las transaminasas. Existen reportes postmercado de disfunción hepática, incluyendo algunas fatalidades. Éstas han ocurrido generalmente en pacientes con enfermedad avanzada por VIH que toman múltiples medicaciones concomitantes para tratar la hepatitis crónica o la cirrosis subyacente. No se ha establecido una relación causal con la terapia con el Lopinavir/Ritonavir. Elevación de las transaminasas, con o sin elevación de los niveles de bilirrubina fueron reportadas en pacientes con VIH-1 mono-infectados y no infectados a los 7 días después del inicio de Lopinavir/Ritonavir en combinación con otros agentes antirretrovirales. En algunos casos, la disfunción hepática fue grave, sin embargo una relación causal definitiva con Lopinavir/Ritonavir no ha sido establecida.

Debe considerarse un control incrementado de las enzimas AST/ALT en estos pacientes, especialmente durante los primeros meses del tratamiento con el Lopinavir/Ritonavir.

Resistencia - resistencia cruzada

Se han observado varios grados de resistencia cruzada entre los inhibidores de la proteasa. El efecto de la terapia con el Lopinavir/Ritonavir sobre la eficacia de los inhibidores de la proteasa administrados posteriormente está bajo investigación.

Hemofilia

Existen reportes de sangrado incrementado, incluyendo hematomas espontáneos en la piel y hemartrosis en pacientes con hemofilia tipo A y B tratados con inhibidores de la proteasa. En algunos pacientes se administró adicionalmente el factor VIII.

En más de la mitad de casos reportados, el tratamiento con inhibidores de la proteasa continuó o se reintrodujo. No se ha establecido una relación causal o un mecanismo de acción entre la terapia con el inhibidor de la proteasa y estos eventos.

Prolongación del intervalo PR

El Lopinavir/Ritonavir ha mostrado causar una prolongación asintomática modesta del intervalo PR en algunos pacientes. Existen raros reportes de un bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado, en pacientes con enfermedad cardíaca estructural subyacente y anormalidades preexistentes en el sistema de conducción o en pacientes que reciben medicaciones conocidas por prolongar el intervalo PR (tales como el verapamilo o el atazanavir), en pacientes que reciben el Lopinavir/Ritonavir. El Lopinavir/Ritonavir debe ser usado con precaución en tales pacientes.

Elevación de los lípidos

El tratamiento con el Lopinavir/Ritonavir ha resultado en aumentos en la concentración del colesterol total y de los triglicéridos. Debe hacerse un análisis de los triglicéridos y del colesterol antes de comenzar la terapia con el Lopinavir/Ritonavir y a intervalos periódicos durante la terapia. Los trastornos de los lípidos se deben manejar clínicamente, según se considere apropiado.

Síndrome de reconstitución inmune

Se ha reportado síndrome de reconstitución inmune en pacientes infectados por el VIH tratados en combinación con una terapia antirretroviral, incluyendo el Lopinavir/Ritonavir. Durante la fase inicial de la combinación del tratamiento antirretroviral, cuando el sistema inmune responde, los pacientes pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a las infecciones oportunistas asintomáticas o residuales (tales como la infección con el *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* pneumonia o tuberculosis) que pueden requerir una evaluación posterior y tratamiento.

Los desórdenes autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves, polimiositis y el síndrome de Guillain-Barré) se han reportado que ocurren también en el establecimiento de la reconstitución autoinmune, sin embargo, el tiempo para su comienzo es más variable y puede ocurrir varios meses luego de iniciado el tratamiento.

Uso geriátrico

Los estudios clínicos de Lopinavir/Ritonavir no incluyeron números suficientes de individuos de 65 años o más, para determinar si ellos responden diferentemente de los individuos más jóvenes. En general, debe tenerse precaución adecuada en la administración y el control de Lopinavir/Ritonavir, en pacientes ancianos que reflejen mayor frecuencia de una reducida función hepática, renal o cardíaca y de una enfermedad concomitante u otra terapia con fármacos.

Uso pediátrico

No se han establecido los perfiles farmacocinéticos ni de seguridad de Lopinavir/Ritonavir en pacientes pediátricos menores de 6 meses de edad. En pacientes infectados por el VIH de 6 meses a 18 años de edad, el perfil de evento adverso observado durante estudios clínicos fue similar al de los pacientes adultos. El régimen de dosificación de Lopinavir/Ritonavir en una sola dosis diaria no debe ser utilizado en pacientes pediátricos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación.**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Inserto versión CCDS 03080916, Septiembre 2016**

- Información para prescribir versión CCDS 03080916, Septiembre 2016

Nueva dosificación:

El uso de solución oral con una sonda de alimentación

La dosis prescrita de la solución oral de lopinavir/ritonavir se puede administrar a través de una sonda de alimentación. Siga las instrucciones de la sonda de alimentación para administrar el medicamento. Los productos que contienen alcohol, como lopinavir/ritonavir, no se recomiendan su uso con sondas de alimentación de poliuretano debido a la incompatibilidad potencial.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

KALETRA 200/50 (Uso en Adultos)

Nuevas contraindicaciones:

El Lopinavir/Ritonavir está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al Lopinavir, ritonavir o a cualquiera de los excipientes.

En Pacientes con insuficiencia hepática.

El Lopinavir/Ritonavir no debe ser coadministrado simultáneamente con fármacos que para su depuración sean altamente dependientes de la isoforma CYP3A y para los cuales las concentraciones plasmáticas elevadas están asociadas con eventos serios y/o eventos amenazantes de la vida. Estos fármacos aparecen listados en la Tabla 1.

Tabla 1	
Fármacos que no se deben coadministrar con Lopinavir/Ritonavir	
Clase de Fármaco	Fármaco dentro de la clase que no debe coadministrarse
Antagonistas del Adrenoreceptor alfa 1	Alfuzosin HCl
Antianginoso	Ranolazina
Antiarrítmicos	Dronedarona
Antibióticos	Ácido fusídico
Antigotosos	Colchicina en pacientes con

	insuficiencia renal y/o hepática
Antihistamínicos	Astemizol, terfenadina
Antipsicóticos	Blonanserin, lurasidona, pimozida
Benzodiacepinas	Midazolam, triazolam
Derivados del ergot	Ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina, metilergonovina
Agente para la motilidad gastrointestinal	Cisaprida
Producto herbal	Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	Lovastatina, simvastatina
Agonista del receptor beta 2-adrenérgico de acción prolongada	Salmeterol
Inhibidor de la enzima PDE-5	Sildenafil* (Revatio®) solo al ser usado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (PAH, por sus siglas en inglés)
(*) Ver las Secciones “Advertencias y precauciones” e “Interacciones del medicamento” para la coadministración del sildenafil en pacientes con disfunción eréctil.	

Nuevas advertencias y precauciones:

Riesgo de prolongación de intervalo QT en el electrocardiograma.

Se han reportado casos post mercadeo de prolongación del intervalo QT y Torsades de puntas, sin embargo la causalidad de Kaletra no pudo ser establecida. Evitar el uso en pacientes con síndrome congénito de prolongación del QT, aquellos con hipocalcemia, y con otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT

Interacciones del medicamento

El Lopinavir/Ritonavir es un inhibidor de la isoforma CYP3A del citocromo P450. La coadministración de Lopinavir/Ritonavir y de medicamentos metabolizados principalmente por la isoforma CYP3A, puede resultar en aumento de las concentraciones del otro medicamento en plasma, que puede aumentar o prolongar sus efectos terapéuticos y los efectos adversos.

Agentes antigotosos

Se han reportado interacciones amenazantes de la vida y fatales, en pacientes tratados con colchicina e inhibidores potentes de CYP3A, como ritonavir.

Agentes antimicobacterianos

No se debe coadministrar la dosis estándar de Lopinavir/Ritonavir con rifampicina, porque grandes disminuciones en las concentraciones de Lopinavir pueden reducir significativamente el efecto terapéutico.

La coadministración de bedaquilina con inhibidores potentes de CYP3A4 puede incrementar la exposición sistémica de bedaquilina, lo cual puede aumentar potencialmente el riesgo de reacciones adversas relacionadas a la bedaquilina. La bedaquilina debe ser utilizada con precaución con Lopinavir/Ritonavir, únicamente si el beneficio de la coadministración es mayor al riesgo.

La coadministración de delamanida con un inhibidor potente de CYP3A4 (Lopinavir/ritonavir) puede incrementar ligeramente la exposición al metabolito de delamanida, el cual ha sido asociado con prolongación del intervalo QTc. Por tanto, si se considera necesaria la coadministración de delamanida con Lopinavir/Ritonavir, se recomienda la monitorización frecuente del Electrocardiograma (ECG) durante todo el periodo de tratamiento con delamanida.

Antipsicóticos

Debe ejercerse precaución cuando se coadministra Lopinavir/ritonavir con quetiapina. Debido a la inhibición del CYP3A por Lopinavir/ritonavir, se espera que las concentraciones de quetiapina se incrementen, lo cual puede causar toxicidades relacionadas a la quetiapina.

Corticosteroides

El uso concomitante de Lopinavir/Ritonavir y fluticasona, budesonida, triamcinolona u otro glucocorticoide, inhalado, inyectable o intranasal que sea metabolizado por la isoenzima CYP3A4, no es recomendado a menos que el beneficio potencial del tratamiento sopesa el riesgo de efectos sistémicos del corticosteroide, incluyendo síndrome de Cushing y supresión adrenal.

El uso concomitante de Lopinavir/Ritonavir y Propionato de fluticasona puede aumentar significativamente las concentraciones en plasma de Propionato de fluticasona y reducir las concentraciones del cortisol en suero. Se han reportado

efectos sistémicos de los corticosteroides, incluyendo el síndrome de Cushing y supresión suprarrenal, al ser coadministrado Lopinavir/Ritonavir con Propionato de fluticasona o budesonida, administrados por vía inhalada o intranasal, o con triamcinolona inyectable.

Inhibidores de la PDE-5

No se recomienda la administración de Lopinavir/Ritonavir con avanafil. Debe tenerse precaución especial al prescribir el sildenafil, tadalafil o vardenafil para el tratamiento de la disfunción eréctil en pacientes que reciben Lopinavir/Ritonavir. En la coadministración de Lopinavir/Ritonavir con estos medicamentos se espera que aumenten sustancialmente sus concentraciones, resultando en incrementados eventos adversos asociados, tales como hipotensión y erección prolongada. El uso concomitante del sildenafil con el Lopinavir/Ritonavir está contraindicado en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (PAH, por sus siglas en inglés).

Productos herbales

Los pacientes tratados con Lopinavir/Ritonavir no deben usar productos que contengan la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), porque puede esperarse que la coadministración disminuya las concentraciones en plasma de los inhibidores de la proteasa. Esto puede resultar en una pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia al lopinavir o a la clase terapéutica de los inhibidores de la proteasa.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa

Está contraindicado el uso simultáneo de Lopinavir/Ritonavir con la lovastatina o la simvastatina.

Debe tenerse precaución al usar simultáneamente los inhibidores de la proteasa del VIH, incluyendo el Lopinavir/Ritonavir, con la rosuvastatina o con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, que son metabolizados por la isoforma CYP3A4 (por ejemplo, la atorvastatina), ya que se puede aumentar el potencial de reacciones serias, tales como miopatía, incluyendo la rabdomiólisis.

Tipranavir

En un estudio clínico doblemente reforzado de terapia combinada del inhibidor de la proteasa, en el tratamiento múltiple de adultos VIH positivo, experimentados con la terapia, el tipranavir (500 mg administrados dos veces diarias) con ritonavir (200 mg administrados dos veces diarias), coadministrados con Lopinavir/Ritonavir (400/100 mg dos veces al día), resultó en una reducción del 55% y del 70% en los valores del Área bajo la Curva (ABC) y Concentración mínima ($C_{\min}$) respectivamente, de Lopinavir. Por consiguiente, no se recomienda la administración concomitante de Lopinavir/Ritonavir y el tipranavir, con una baja dosis del ritonavir.

Diabetes mellitus-hiperglucemia

Durante la vigilancia postmercadeo se reportó una nueva aparición de la diabetes mellitus, exacerbación de la diabetes mellitus preexistente e hiperglucemia, en pacientes infectados con VIH que recibían terapia con un inhibidor de la proteasa. Algunos pacientes requerían iniciación o ajuste de la dosis de insulina o agentes hipoglucémicos para el tratamiento de estos eventos. En algunos casos ocurrió cetoacidosis diabética. En aquellos pacientes que descontinuaron la terapia con un inhibidor de la proteasa, persistió la hiperglucemia en algunos casos. Debido a que estos eventos se reportaron voluntariamente durante la práctica clínica, no pueden hacerse estimados de la frecuencia y no se ha establecido una relación causal entre la terapia con un inhibidor de la proteasa y estos eventos. Se debe considerar la monitorización de los niveles de glucosa en sangre

Pancreatitis

Se ha observado pancreatitis en los pacientes que reciben terapia con Lopinavir/Ritonavir, incluyendo aquellos que desarrollaron elevaciones marcadas en los triglicéridos. En algunos casos se observaron fatalidades. Aunque no se ha establecido una relación causal al Lopinavir/Ritonavir, elevaciones marcadas en los triglicéridos son un factor de riesgo para el desarrollo de la pancreatitis. Los pacientes con una enfermedad avanzada por VIH pueden estar en un riesgo incrementado de triglicéridos elevados y de pancreatitis y los pacientes con una historia de pancreatitis pueden tener un mayor riesgo de recurrencia durante la terapia con el Lopinavir/Ritonavir.

Insuficiencia hepática

El Lopinavir/Ritonavir se metaboliza principalmente por el hígado. Por consiguiente, debe ejercerse precaución al administrar este fármaco a pacientes con deterioro de la función hepática. No se ha estudiado el Lopinavir/Ritonavir en pacientes con insuficiencia hepática severa. Los datos farmacocinéticos sugieren aumentos en las concentraciones de Lopinavir en plasma de aproximadamente el 30%, así como también disminuciones en los enlaces de las proteínas del plasma en los pacientes coinfectados por VIH y por el virus de la hepatitis C, con deterioro hepático leve a moderado. Los pacientes con hepatitis B o C subyacente o elevaciones marcadas en las transaminasas antes del tratamiento, pueden estar en riesgo incrementado de desarrollar elevaciones posteriores de las transaminasas. Existen reportes postmercadeo de disfunción hepática, incluyendo algunas fatalidades. Éstas han ocurrido generalmente en pacientes con enfermedad avanzada por VIH que toman múltiples medicaciones concomitantes para tratar la hepatitis crónica o la cirrosis subyacente. No se ha establecido una relación causal con la terapia con el Lopinavir/Ritonavir. Elevación de las transaminasas, con o sin elevación de los niveles de bilirrubina fueron reportadas en pacientes con VIH-1 mono-infectados y no infectados a los 7 días después del inicio de

Lopinavir/Ritonavir. Durante la fase inicial de la combinación del tratamiento antirretroviral, cuando el sistema inmune responde, los pacientes pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a las infecciones oportunistas asintomáticas o residuales (tales como la infección con el *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* pneumonia o tuberculosis) que pueden requerir una evaluación posterior y tratamiento.

Los desórdenes autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves, polimiositis y el síndrome de Guillain-Barré) se han reportado que ocurren también en el establecimiento de la reconstitución autoinmune, sin embargo, el tiempo para su comienzo es más variable y puede ocurrir varios meses luego de iniciado el tratamiento.

Uso geriátrico

Los estudios clínicos de Lopinavir/Ritonavir no incluyeron números suficientes de individuos de 65 años o más, para determinar si ellos responden diferentemente de los individuos más jóvenes. En general, debe tenerse precaución adecuada en la administración y el control de Lopinavir/Ritonavir, en pacientes ancianos que reflejen mayor frecuencia de una reducida función hepática, renal o cardíaca y de una enfermedad concomitante u otra terapia con fármacos.

Kaletra 100/25 y solución oral (uso pediátrico)

Nuevas contraindicaciones:

El Lopinavir/Ritonavir está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al lopinavir, ritonavir o a cualquiera de los excipientes.

En Pacientes con insuficiencia hepática.

El Lopinavir/Ritonavir no debe ser coadministrado simultáneamente con fármacos que para su depuración sean altamente dependientes de la isoforma CYP3A y para los cuales las concentraciones plasmáticas elevadas están asociadas con eventos serios y/o eventos amenazantes de la vida. Estos fármacos aparecen listados en la Tabla 1.

Tabla 1	
Fármacos que no se deben coadministrar con Lopinavir/Ritonavir	
Clase de Fármaco	Fármaco dentro de la clase que no debe coadministrarse
Antagonistas del Adrenoreceptor alfa 1	Alfuzosin HCl

Antianginoso	Ranolazina
Antiarrítmicos	Dronedarona
Antibióticos	Ácido fusídico
Antigotosos	Colchicina en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática
Antihistamínicos	Astemizol, terfenadina
Antipsicóticos	Blonanserin, lurasidona, pimozida
Benzodiacepinas	Midazolam, triazolam
Derivados del ergot	Ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina, metilergonovina
Agente para la motilidad gastrointestinal	Cisaprida
Producto herbal	Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	Lovastatina, simvastatina
Agonista del receptor beta 2-adrenérgico de acción prolongada	Salmeterol
Inhibidor de la enzima PDE-5	Sildenafil* (Revatio®) solo al ser usado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (PAH, por sus siglas en inglés)
(*) Ver las Secciones “Advertencias y precauciones” e “Interacciones del medicamento” para la coadministración del sildenafil en pacientes con disfunción eréctil.	

Nuevas advertencias y precauciones:

Riesgo de prolongación de intervalo QT en el electrocardiograma.

Se han reportado casos post mercadeo de prolongación del intervalo QT y Torsades de puntas, sin embargo la causalidad de Kaletra no pudo ser establecida. Evitar el uso en pacientes con síndrome congénito de prolongación del QT,

aquellos con hipocalcemia, y con otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT

Interacciones del medicamento

El Lopinavir/Ritonavir es un inhibidor de la isoforma CYP3A del citocromo P450. La coadministración de Lopinavir/Ritonavir y de medicamentos metabolizados principalmente por la isoforma CYP3A, puede resultar en aumento de las concentraciones del otro medicamento en plasma, que puede aumentar o prolongar sus efectos terapéuticos y los efectos adversos.

Agentes antigotosos

Se han reportado interacciones amenazantes de la vida y fatales, en pacientes tratados con colchicina e inhibidores potentes de CYP3A, como ritonavir.

Agentes antimicobacterianos

No se debe coadministrar la dosis estándar de Lopinavir/Ritonavir con rifampin, porque grandes disminuciones en las concentraciones de Lopinavir pueden reducir significativamente el efecto terapéutico.

La coadministración de bedaquilina con inhibidores potentes de CYP3A4 puede incrementar la exposición sistémica de bedaquilina, lo cual puede aumentar potencialmente el riesgo de reacciones adversas relacionadas a la bedaquilina. La bedaquilina debe ser utilizada con precaución con Lopinavir/Ritonavir, únicamente si el beneficio de la coadministración es mayor al riesgo.

La coadministración de delamanida con un inhibidor potente de CYP3A4 (Lopinavir/Ritonavir) puede incrementar ligeramente la exposición al metabolito de delamanida, el cual ha sido asociado con prolongación del intervalo QTc. Por tanto, si se considera necesaria la coadministración de delamanida con Lopinavir/Ritonavir, se recomienda la monitorización frecuente del Electrocardiograma (ECG) durante todo el periodo de tratamiento con delamanida.

Antipsicóticos

Debe ejercerse precaución cuando se coadministra Lopinavir/Ritonavir con quetiapina. Debido a la inhibición del CYP3A por Lopinavir/Ritonavir, se espera que las concentraciones de quetiapina se incrementen, lo cual puede causar toxicidades relacionadas a la quetiapina.

Corticosteroides

El uso concomitante de Lopinavir/Ritonavir y fluticasona, budesonida, triamcinolona u otro glucocorticoide, inhalado, inyectable o intranasal que sea metabolizado por la isoenzima CYP3A4, no es recomendado a menos que el

beneficio potencial del tratamiento sopesa el riesgo de efectos sistémicos del corticosteroide, incluyendo síndrome de Cushing y supresión adrenal.

El uso concomitante de Lopinavir/Ritonavir y Propionato de fluticasona puede aumentar significativamente las concentraciones en plasma de Propionato de fluticasona y reducir las concentraciones del cortisol en suero. Se han reportado efectos sistémicos de los corticosteroides, incluyendo el síndrome de Cushing y supresión suprarrenal, al ser coadministrado Lopinavir/Ritonavir con Propionato de fluticasona o budesonida, administrados por vía inhalada o intranasal, o con triamcinolona inyectable.

Inhibidores de la PDE-5

No se recomienda la administración de Lopinavir/Ritonavir con avanafil. Debe tenerse precaución especial al prescribir el sildenafil, tadalafil o vardenafil para el tratamiento de la disfunción eréctil en pacientes que reciben Lopinavir/Ritonavir. En la coadministración de Lopinavir/Ritonavir con estos medicamentos se espera que aumenten sustancialmente sus concentraciones, resultando en incrementados eventos adversos asociados, tales como hipotensión y erección prolongada. El uso concomitante del sildenafil con el Lopinavir/Ritonavir está contraindicado en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (PAH, por sus siglas en inglés).

Productos herbales

Los pacientes tratados con Lopinavir/Ritonavir no deben usar productos que contengan la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), porque puede esperarse que la coadministración disminuya las concentraciones en plasma de los inhibidores de la proteasa. Esto puede resultar en una pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia al lopinavir o a la clase terapéutica de los inhibidores de la proteasa.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa

Está contraindicado el uso simultáneo de Lopinavir/Ritonavir con la lovastatina o la simvastatina.

Debe tenerse precaución al usar simultáneamente los inhibidores de la proteasa del VIH, incluyendo el Lopinavir/Ritonavir, con la rosuvastatina o con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, que son metabolizados por la isoforma CYP3A4 (por ejemplo, la atorvastatina), ya que se puede aumentar el potencial de reacciones serias, tales como miopatía, incluyendo la rabdomiólisis.

Tipranavir

En un estudio clínico doblemente reforzado de terapia combinada del inhibidor de la proteasa, en el tratamiento múltiple de adultos VIH positivo, experimentados con la terapia, el tipranavir (500 mg administrados dos veces diarias) con ritonavir (200 mg administrados dos veces diarias), coadministrados con Lopinavir/Ritonavir

(400/100 mg dos veces al día), resultó en una reducción del 55% y del 70% en los valores del Área bajo la Curva (ABC) y Concentración mínima (C_{min}) respectivamente, de Lopinavir. Por consiguiente, no se recomienda la administración concomitante de Lopinavir/Ritonavir y el tipranavir, con una baja dosis del ritonavir.

Toxicidad en recién nacidos prematuros

Una dosis segura y eficaz de Lopinavir/Ritonavir solución oral en la población de recién nacidos prematuros no ha sido establecida. Lopinavir/Ritonavir solución oral contiene los excipientes alcohol (42,4% v / v) y propilenglicol (15,3% w / v). Lopinavir/Ritonavir solución oral no debe utilizarse en recién nacidos prematuros en el período postnatal inmediato, debido a la posible toxicidad. Cuando se administra concomitantemente con propilenglicol, el etanol inhibe competitivamente el metabolismo de propilenglicol, que puede llevar a concentraciones elevadas. Los recién nacidos prematuros pueden tener un mayor riesgo de eventos adversos asociados al propilenglicol debido a la disminución de la capacidad para metabolizar el propilenglicol, lo que conduce a la acumulación y el potencial de efectos adversos. Las cantidades totales de alcohol y propilenglicol de todos los medicamentos que se van a administrar a los infantes debe ser tomado en cuenta para evitar la toxicidad de los excipientes. Los infantes deben ser vigilados de cerca por el aumento de la osmolaridad sérica y la creatinina sérica y la toxicidad relacionada con Lopinavir/Ritonavir solución oral, incluyendo: hiperosmolaridad, con o sin acidosis láctica, toxicidad renal, depresión del SNC (incluyendo estupor, coma y apnea), convulsiones, hipotonía, arritmias cardíacas y cambios en el ECG, y la hemólisis.

Casos postcomercialización de toxicidad cardíaca que amenazan la vida (incluyendo bloqueo AV completo, bradicardia, y cardiomiopatía), acidosis láctica, insuficiencia renal aguda, depresión del SNC y complicaciones respiratorias que puede conducir a la muerte han sido reportados, sobre todo en los recién nacidos prematuros que recibieron Lopinavir/Ritonavir solución oral.

Diabetes mellitus-hiperglucemia

Durante la vigilancia postmercado se reportó una nueva aparición de la diabetes mellitus, exacerbación de la diabetes mellitus preexistente e hiperglucemia, en pacientes infectados con VIH que recibían terapia con un inhibidor de la proteasa. Algunos pacientes requerían iniciación o ajuste de la dosis de insulina o agentes hipoglucémicos para el tratamiento de estos eventos. En algunos casos ocurrió cetoacidosis diabética. En aquellos pacientes que discontinuaron la terapia con un inhibidor de la proteasa, persistió la hiperglucemia en algunos casos. Debido a que estos eventos se reportaron voluntariamente durante la práctica clínica, no pueden hacerse estimados de la frecuencia y no se ha establecido una relación

causal entre la terapia con un inhibidor de la proteasa y estos eventos. Se debe considerar la monitorización de los niveles de glucosa en sangre.

Pancreatitis

Se ha observado pancreatitis en los pacientes que reciben terapia con Lopinavir/Ritonavir, incluyendo aquellos que desarrollaron elevaciones marcadas en los triglicéridos. En algunos casos se observaron fatalidades. Aunque no se ha establecido una relación causal al Lopinavir/Ritonavir, elevaciones marcadas en los triglicéridos son un factor de riesgo para el desarrollo de la pancreatitis. Los pacientes con una enfermedad avanzada por VIH pueden estar en un riesgo incrementado de triglicéridos elevados y de pancreatitis y los pacientes con una historia de pancreatitis pueden tener un mayor riesgo de recurrencia durante la terapia con el Lopinavir/Ritonavir.

Insuficiencia hepática

El Lopinavir/Ritonavir se metaboliza principalmente por el hígado. Por consiguiente, debe ejercerse precaución al administrar este fármaco a pacientes con deterioro de la función hepática. No se ha estudiado el Lopinavir/Ritonavir en pacientes con insuficiencia hepática severa. Los datos farmacocinéticos sugieren aumentos en las concentraciones de Lopinavir en plasma de aproximadamente el 30%, así como también disminuciones en los enlaces de las proteínas del plasma en los pacientes coinfectados por VIH y por el virus de la hepatitis C, con deterioro hepático leve a moderado. Los pacientes con hepatitis B o C subyacente o elevaciones marcadas en las transaminasas antes del tratamiento, pueden estar en riesgo incrementado de desarrollar elevaciones posteriores de las transaminasas. Existen reportes postmercado de disfunción hepática, incluyendo algunas fatalidades. Éstas han ocurrido generalmente en pacientes con enfermedad avanzada por VIH que toman múltiples medicaciones concomitantes para tratar la hepatitis crónica o la cirrosis subyacente. No se ha establecido una relación causal con la terapia con el Lopinavir/Ritonavir. Elevación de las transaminasas, con o sin elevación de los niveles de bilirrubina fueron reportadas en pacientes con VIH-1 mono-infectados y no infectados a los 7 días después del inicio de Lopinavir/Ritonavir en combinación con otros agentes antirretrovirales. En algunos casos, la disfunción hepática fue grave, sin embargo una relación causal definitiva con Lopinavir/Ritonavir no ha sido establecida.

Debe considerarse un control incrementado de las enzimas AST/ALT en estos pacientes, especialmente durante los primeros meses del tratamiento con el Lopinavir/Ritonavir.

Resistencia - resistencia cruzada

Se han observado varios grados de resistencia cruzada entre los inhibidores de la proteasa. El efecto de la terapia con el Lopinavir/Ritonavir sobre la eficacia de los inhibidores de la proteasa administrados posteriormente está bajo investigación.

Hemofilia

Existen reportes de sangrado incrementado, incluyendo hematomas espontáneos en la piel y hemartrosis en pacientes con hemofilia tipo A y B tratados con inhibidores de la proteasa. En algunos pacientes se administró adicionalmente el factor VIII.

En más de la mitad de casos reportados, el tratamiento con inhibidores de la proteasa continuó o se reintrodujo. No se ha establecido una relación causal o un mecanismo de acción entre la terapia con el inhibidor de la proteasa y estos eventos.

Prolongación del intervalo PR

El Lopinavir/Ritonavir ha mostrado causar una prolongación asintomática modesta del intervalo PR en algunos pacientes. Existen raros reportes de un bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado, en pacientes con enfermedad cardíaca estructural subyacente y anomalías preexistentes en el sistema de conducción o en pacientes que reciben medicaciones conocidas por prolongar el intervalo PR (tales como el verapamilo o el atazanavir), en pacientes que reciben el Lopinavir/Ritonavir. El Lopinavir/Ritonavir debe ser usado con precaución en tales pacientes.

Elevación de los lípidos

El tratamiento con el Lopinavir/Ritonavir ha resultado en aumentos en la concentración del colesterol total y de los triglicéridos. Debe hacerse un análisis de los triglicéridos y del colesterol antes de comenzar la terapia con el Lopinavir/Ritonavir y a intervalos periódicos durante la terapia. Los trastornos de los lípidos se deben manejar clínicamente, según se considere apropiado.

Síndrome de reconstitución inmune

Se ha reportado síndrome de reconstitución inmune en pacientes infectados por el VIH tratados en combinación con una terapia antirretroviral, incluyendo el Lopinavir/Ritonavir. Durante la fase inicial de la combinación del tratamiento antirretroviral, cuando el sistema inmune responde, los pacientes pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a las infecciones oportunistas asintomáticas o residuales (tales como la infección con el *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* pneumonia o tuberculosis) que pueden requerir una evaluación posterior y tratamiento.

Los desórdenes autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves, polimiositis y el síndrome de Guillain-Barré) se han reportado que ocurren también en el

establecimiento de la reconstitución autoinmune, sin embargo, el tiempo para su comienzo es más variable y puede ocurrir varios meses luego de iniciado el tratamiento.

Uso geriátrico

Los estudios clínicos de Lopinavir/Ritonavir no incluyeron números suficientes de individuos de 65 años o más, para determinar si ellos responden diferentemente de los individuos más jóvenes. En general, debe tenerse precaución adecuada en la administración y el control de Lopinavir/Ritonavir, en pacientes ancianos que reflejen mayor frecuencia de una reducida función hepática, renal o cardíaca y de una enfermedad concomitante u otra terapia con fármacos.

Uso pediátrico

No se han establecido los perfiles farmacocinéticos ni de seguridad de Lopinavir/Ritonavir en pacientes pediátricos menores de 6 meses de edad. En pacientes infectados por el VIH de 6 meses a 18 años de edad, el perfil de evento adverso observado durante estudios clínicos fue similar al de los pacientes adultos. El régimen de dosificación de Lopinavir/Ritonavir en una sola dosis diaria no debe ser utilizado en pacientes pediátricos.

3.1.9.5 TEARS NATURALE SOLUCIÓN OFTÁLMICA ESTÉRIL

Expediente : 22231
 Radicado : 2016167605
 Fecha : 23/11/2016
 Interesado : Laboratorios Alcon de Colombia S.A

Composición: Cada mL contiene 3mg de Hidroxipropilmetilcelulosa + 1mg de Dextran 70

Forma farmacéutica: Solución Oftálmica Estéril

Indicaciones: Lagrimas artificiales

Contraindicaciones: Ninguna conocida.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de interacciones, reacciones adversas y sobredosis.

El interesado solicita armonizar las contraindicaciones, advertencias y precauciones a lo especificado a continuación, cabe mencionar que esta armonización se solicita con el fin de armonizar la información contenida en el inserto aprobado en la Resolución No.2016003695 de 5 Febrero de 2016

Nueva dosificación:

Tópica.

Instilar una o dos gotas en el (los) ojo (s) afectado(s), segun sea necesario

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.

Precauciones y advertencias:

Si los pacientes experimentan dolor de cabeza, dolor ocular, cambios en la visión, irritación de los ojos, enrojecimiento persistente o si la condición empeora o persiste durante más de 72 horas, discontinuar su uso y consulte a su médico.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Fertilidad:

No hay efectos conocidos de tears naturale Solución Oftálmica Estéril, en la fertilidad masculina o la fertilidad femenina. El Dextran 70 y la Hidroxipropilmetilcelulosa son compuestos farmacológicamente inertes y no se espera que tenga ningún efecto sobre la fertilidad.

Embarazo

No se anticipan efectos durante el embarazo, ya que la exposición sistémica a Dextran 70 e Hidroxipropilmetilcelulosa, no es significativa después de la administración ocular topica. Además Dextran 70 e Hidroxipropilmetilcelulosa son farmacológicamente inertes. tears naturale Solución Oftálmica Estéril, se puede utilizar durante el embarazo.

Lactancia

No se anticipan efectos sobre el recién nacido o lactante, ya que la exposición sistémica de la madre lactante a Dextran 70 e Hidroxipropilmetilcelulosa, no es significativa. Además, ambos compuestos son farmacológicamente inertes. tears naturale Solución Oftálmica Estéril, puede ser utilizado durante la lactancia.

Efectos sobre la capacidad de conducir y operar maquinaria:

Visión borrosa temporal u otras alteraciones visuales pueden afectar la habilidad de conducir o usar maquinaria. Si se presenta visión borrosa después de la instilación, el paciente debe esperar hasta que la visión se aclare antes de conducir o usar maquinaria.

Nuevas reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas durante los ensayos clínicos con TEARS NATURALE Solucion Oftálmica Esteril, y se clasifican de acuerdo con el siguiente criterio: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), muy raras ($< 1/10,000$). Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Clasificación de	Termino MedDRA (v.13.1)
Desordenes Oculares	Muy Frecuentes: Vision Borrosa Frecuentes: Ojo seco, desordenes en los parpados, sensación anormal en los ojos, sensación de cuerpo extraño en los ojos, discomfort ocular. Poco frecuentes: prurito ocular, irritación ocular, hiperemia ocular.

Reacciones adversas adicionales identificados a partir de vigilancia post-comercialización incluyen los siguientes. Las frecuencias no pueden estimarse a partir de los datos disponibles:

Clasificación de órganos y	Termino MedDRA
Desordenes del sistema inmune	Hipersensibilidad
Desordenes del sistema nervioso	Dolor de cabeza
Desordenes oculares	Eritema del párpado, dolor ocular, hinchazón ocular, secreción ocular, costras en la margen del párpado, lagrimeo incrementado.

Sobredosis:

Debido a las características del producto, no se esperan efectos tóxicos con una sobredosis ocular de este producto, o en el evento de ingestión accidental del contenido de un frasco.

Interacción de medicamentos y otras formas de interacción:

Aunque no se han desarrollado estudios de interacción, no se esperan interacciones clínicas relevantes

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación.**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Modificación de interacciones, reacciones adversas y sobredosis.**

Nueva dosificación:

Tópica.

Instilar una o dos gotas en el (los) ojo (s) afectado(s), según sea necesario

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.

Nuevas precauciones y advertencias:

Si los pacientes experimentan dolor de cabeza, dolor ocular, cambios en la visión, irritación de los ojos, enrojecimiento persistente o si la condición empeora o persiste durante más de 72 horas, discontinuar su uso y consulte a su médico.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Fertilidad:

No hay efectos conocidos de tears naturale Solución Oftálmica Estéril, en la fertilidad masculina o la fertilidad femenina. El Dextran 70 y la Hidroxipropilmetilcelulosa son compuestos farmacológicamente inertes y no se espera que tenga ningún efecto sobre la fertilidad.

Embarazo

No se anticipan efectos durante el embarazo, ya que la exposición sistémica a Dextran 70 e Hidroxipropilmetilcelulosa, no es significativa después de la administración ocular tópica. Además Dextran 70 e Hidroxipropilmetilcelulosa son farmacológicamente inertes. tears naturale Solución Oftálmica Estéril, se puede utilizar durante el embarazo.

Lactancia

No se anticipan efectos sobre el recién nacido o lactante, ya que la exposición sistémica de la madre lactante a Dextran 70 e Hidroxipropilmetilcelulosa, no es significativa. Además, ambos compuestos son farmacológicamente inertes. tears naturale Solución Oftálmica Estéril, puede ser utilizado durante la lactancia.

Efectos sobre la capacidad de conducir y operar maquinaria:

Visión borrosa temporal u otras alteraciones visuales pueden afectar la habilidad de conducir o usar maquinaria. Si se presenta visión borrosa después de la instilación, el paciente debe esperar hasta que la visión se aclare antes de conducir o usar maquinaria.

Nuevas reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas durante los ensayos clínicos con TEARS NATURALE Solución Oftálmica Estéril, y se clasifican de acuerdo con el siguiente criterio: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), muy raras ($< 1/10,000$). Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Clasificación de	Termino MedDRA (v.13.1)
Desordenes Oculares	Muy Frecuentes: Vision Borrosa Frecuentes: Ojo seco, desordenes en los parpados, sensación anormal en los ojos, sensación de cuerpo extraño en los ojos, discomfort ocular. Poco frecuentes: prurito ocular, irritación ocular, hiperemia ocular.

Reacciones adversas adicionales identificados a partir de vigilancia post-comercialización incluyen los siguientes. Las frecuencias no pueden estimarse a partir de los datos disponibles:

Clasificación de órganos y	Termino MedDRA
Desordenes del sistema inmune	Hipersensibilidad
Desordenes del sistema	Dolor de cabeza

Desordenes oculares	Eritema del párpado, dolor ocular, hinchazón ocular, secreción ocular, costras en la margen del párpado, lagrimeo incrementado.
---------------------	---

Sobredosis:

Debido a las características del producto, no se esperan efectos tóxicos con una sobredosis ocular de este producto, o en el evento de ingestión accidental del contenido de un frasco.

Interacción de medicamentos y otras formas de interacción:

Aunque no se han desarrollado estudios de interacción, no se esperan interacciones clínicas relevantes

3.1.9.6 GENTEAL 3 mg/mL COLIRIO

Expediente : 19904451
 Radicado : 2016167609
 Fecha : 23/11/2016
 Interesado : Laboratorios Alcon de Colombia S.A

Composición: Cada mL contiene 3mg de hidroxipropilmetilcelulosa

Forma farmacéutica: Solución oftálmica estéril

Indicaciones: Para alivio temporal de las molestias por irritaciones leves del ojo, provocadas por la exposición al viento, sol y otros irritantes. Para proteger contra nuevas irritaciones o aliviar la sequedad del ojo. Puede ser usado con todo tipo de lentes.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de interacciones, reacciones adversas y sobredosis.

El interesado solicita armonizar las contraindicaciones, advertencias y precauciones a lo especificado a continuación, cabe mencionar que esta armonización se solicita por cambios en la redacción y con el fin de armonizar la información contenida en el inserto aprobado en la Resolución No.201615850 de 4 Mayo de 2016

Nueva dosificación:

Posología y administración

Adultos: Instile 1 o 2 gotas en cada ojo y parpadee varias veces o vierta unas gotas en cada lente de contacto antes de colocársela.

Puede ser usado con todo tipo de lentes de contacto.

El frasco dispensador permanece estéril hasta que se rompe el cierre original. Es indispensable indicar a los pacientes que no deben poner en contacto la punta del frasco dispensador con el ojo, las estructuras adyacentes o cualquier otra cosa, ya que la solución podría contaminarse.

Si fuera necesario instilar más de un medicamento en el ojo, se dejará transcurrir al menos 5 minutos entre cada instilación. GenTeal* debe instilarse en último lugar.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada: No hay indicios de que sea preciso modificar la posología en el anciano.

Uso en pediatría: No se han realizado estudios en poblaciones pediátricas.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.

Advertencias y precauciones

Si el paciente nota dolor de cabeza, dolor ocular, alteraciones de la visión, irritación ocular o enrojecimiento persistente, o si el trastorno empeora o persiste, deberá dejar de usar el producto y consultar al médico.

Efectos en la capacidad para conducir y usar maquinaria

Visión borrosa temporal u otros disturbios visuales, pueden afectar la habilidad de conducir ó usar maquinas. Si se presenta visión borrosa después de la instilación, los pacientes deben esperar hasta que la visión se aclare antes de conducir o usar maquinaria.

Embarazo, lactancia y fecundidad

Embarazo

No se dispone de datos relativos al uso de la hipromelosa oftálmica en la embarazada o son escasos. La exposición sistémica a la hipromelosa tras la administración por vía tópica ocular es insignificante y el producto no tiene propiedades farmacológicas.

Lactancia

Se desconoce si la hipromelosa administrada por vía tópica o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Dado que la exposición sistémica de la mujer lactante a la hipromelosa es insignificante, no se prevé que el producto tenga efectos sobre el bebé al que está amamantando. Además, la hipromelosa es inerte desde el punto de vista farmacológico.

Fecundidad

No se han llevado a cabo estudios para evaluar el efecto de la administración de hipromelosa por vía tópica ocular sobre la fecundidad. La hipromelosa es un compuesto inerte desde el punto de vista farmacológico y no es de prever que tenga efecto alguno sobre la fecundidad.

Nuevas reacciones adversas:

Tras la administración de GenTeal* se han notificado las reacciones adversas. Los datos disponibles no permiten estimar su frecuencia.

Clase de órgano y sistema	Término preferente del MedDRA (v. 14)
Trastornos oculares	Visión borrosa, dolor ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos, irritación ocular, hiperemia ocular, alergia ocular.

Interacciones

No se han notificado interacciones de trascendencia clínica.

Sobredosis

Dadas las características de este preparado, no es de prever que una sobredosis ocular de este producto o la ingestión accidental del contenido de un frasco tengan efecto tóxico alguno.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias**
- **Modificación de interacciones, reacciones adversas y sobredosis**

Nueva dosificación:

Posología y administración

Adultos: Instile 1 o 2 gotas en cada ojo y parpadee varias veces o vierta unas gotas en cada lente de contacto antes de colocársela.

Puede ser usado con todo tipo de lentes de contacto.

El frasco dispensador permanece estéril hasta que se rompe el cierre original. Es indispensable indicar a los pacientes que no deben poner en contacto la punta del frasco dispensador con el ojo, las estructuras adyacentes o cualquier otra cosa, ya que la solución podría contaminarse.

Si fuera necesario instilar más de un medicamento en el ojo, se dejará transcurrir al menos 5 minutos entre cada instilación. GenTeal* debe instilarse en último lugar.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada: No hay indicios de que sea preciso modificar la posología en el anciano.

Uso en pediatría: No se han realizado estudios en poblaciones pediátricas.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.

Nuevas advertencias y precauciones:

Si el paciente nota dolor de cabeza, dolor ocular, alteraciones de la visión, irritación ocular o enrojecimiento persistente, o si el trastorno empeora o persiste, deberá dejar de usar el producto y consultar al médico.

Efectos en la capacidad para conducir y usar maquinaria

Visión borrosa temporal u otros disturbios visuales, pueden afectar la habilidad de conducir ó usar maquinas. Si se presenta visión borrosa después de la instilación, los pacientes deben esperar hasta que la visión se aclare antes de conducir o usar maquinaria.

Embarazo, lactancia y fecundidad

Embarazo

No se dispone de datos relativos al uso de la hipromelosa oftálmica en la embarazada o son escasos. La exposición sistémica a la hipromelosa tras la administración por vía tópica ocular es insignificante y el producto no tiene propiedades farmacológicas.

Lactancia

Se desconoce si la hipromelosa administrada por vía tópica o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Dado que la exposición sistémica de la mujer lactante a la hipromelosa es insignificante, no se prevé que el producto tenga efectos sobre el bebé al que está amamantando. Además, la hipromelosa es inerte desde el punto de vista farmacológico.

Fecundidad

No se han llevado a cabo estudios para evaluar el efecto de la administración de hipromelosa por vía tópica ocular sobre la fecundidad. La hipromelosa es un compuesto inerte desde el punto de vista farmacológico y no es de prever que tenga efecto alguno sobre la fecundidad.

Nuevas reacciones adversas:

Tras la administración de GenTeal* se han notificado las reacciones adversas. Los datos disponibles no permiten estimar su frecuencia.

Clase de órgano y sistema	Término preferente del MedDRA (v. 14)
Trastornos oculares	Visión borrosa, dolor ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos, irritación ocular, hiperemia ocular, alergia ocular.

Interacciones

No se han notificado interacciones de trascendencia clínica.

Sobredosis

Dadas las características de este preparado, no es de prever que una sobredosis ocular de este producto o la ingestión accidental del contenido de un frasco tengan efecto tóxico alguno.

3.1.9.7 SATIVEX

Expediente : 20098801
 Radicado : 2016168762
 Fecha : 25/11/2016
 Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada 1 ml de solución para pulverización bucal contiene: 38-44 mg y 35-42 mg de dos extractos (como extractos suaves) de Cannabis sativa L., folium cum flore (hoja y flor de cannabis) equivalentes a 27 mg de delta-9-tetrahydrocannabinol y 25 mg de cannabidiol.

Forma farmacéutica: Solución para pulverización bucal

Indicaciones: Sativex® está indicado en el tratamiento coadyuvante para la mejoría de los síntomas en pacientes con espasticidad moderada o grave debida a la esclerosis múltiple (EM) que no han respondido de forma adecuada a otros medicamentos anti espásticos y que han mostrado una mejoría clínicamente significativa de los síntomas relacionados con la espasticidad durante un período inicial de prueba del tratamiento

Contraindicaciones: Sativex está contraindicado en pacientes: con hipersensibilidad a los cannabinoides o a alguno de los excipientes. Con antecedentes personales conocidos o sospechados o antecedentes familiares de esquizofrenia u otras enfermedades psicóticas, antecedentes de trastorno grave de la personalidad u otros trastornos psiquiátricos importantes distintos de la depresión asociada a la enfermedad subyacente. En mujeres en período de lactancia, debido a la probabilidad de niveles considerables de cannabinoides en la leche materna y a los posibles efectos adversos en el desarrollo del lactante. Precauciones y advertencias: a menudo se notifican mareos leves o moderados. Esto suele ocurrir en las primeras semanas de tratamiento. No se recomienda el uso de sativex® en niños o adolescentes menores de 18 años de edad debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia. Se han observado alteraciones en la frecuencia cardíaca y en la presión arterial tras la administración de la primera dosis. Por ello, se recomienda precaución durante el período de ajuste de la dosis inicial. Se han observado episodios de desvanecimientos con el uso de sativex®. No se recomienda el uso de sativex® en pacientes con enfermedad cardiovascular grave. Sin embargo, tras la administración de hasta 18 pulverizaciones dos veces al día de sativex® en voluntarios sanos, no se observaron cambios clínicamente relevantes en la duración de los intervalos

QTC, PR o QRS, la frecuencia cardíaca ni la presión arterial. Se debe tener cuidado al tratar a pacientes con antecedentes de epilepsia o crisis recurrentes hasta que no se disponga de más información. Se han notificado síntomas psiquiátricos como ansiedad, delusiones, cambios de humor e ideas paranoides durante el tratamiento con sativex®. Es probable que estos síntomas sean el resultado de los efectos transitorios sobre el SNC y, en general, suelen ser de intensidad leve a moderada y bien tolerados. Es de esperar que remitan al reducir o interrumpir el tratamiento con sativex®. También se han notificado desorientación (o confusión), alucinaciones e ideación paranoide o reacciones psicóticas transitorias, y, en pocos casos, no pudo descartarse una relación causal entre la administración de sativex® y la ideación suicida. En cualquiera de estas circunstancias debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con sativex® y controlar al paciente hasta que los síntomas hayan remitido por completo. No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia hepática o renal significativa. THC y CBD son metabolizados en el hígado, y aproximadamente un tercio de estos fármacos inalterados y sus metabolitos son excretados en la orina (el resto a través de las heces). Varios metabolitos de THC pueden ser psicoactivos. Por ello, la exposición sistémica y los efectos de sativex® dependen de la función hepática y renal, y en pacientes con insuficiencia hepática o renal significativa los efectos de sativex® pueden ser excesivos o prolongados. Para estas poblaciones de pacientes se recomienda efectuar una evaluación clínica frecuente. Sativex® contiene aproximadamente un 50% v/v de etanol. Cada pulverización contiene hasta 0,04 g de etanol. Un vaso de vino pequeño (125 ml) con un contenido nominal de etanol del 12% v/v contiene aproximadamente 12 g de etanol. La mayoría de los pacientes responden a dosis de hasta 12 pulverizaciones al día, que contienen menos de 0,5 g de etanol. Existe riesgo de que aumente la incidencia de caídas en pacientes con reducción de la espasticidad y cuya fuerza muscular es insuficiente para mantener la postura o la marcha. Además de un mayor riesgo de sufrir caídas, las reacciones adversas de sativex® sobre el SNC, especialmente en pacientes ancianos, podrían afectar a diversos aspectos de la seguridad personal, como por ejemplo en la preparación de comidas y bebidas calientes. A pesar de que existe un riesgo teórico de que pueda producirse un efecto aditivo con relajantes musculares como el baclofeno y las benzodiazepinas, aumentando así el riesgo de caídas, dicho efecto no se ha observado en los ensayos clínicos con sativex®. No obstante, conviene advertir a los pacientes de esta posibilidad. Aunque no se han observado efectos en la fertilidad, los resultados de estudios independientes realizados con animales indican que los cannabinoides afectan a la espermatogénesis. Las pacientes en edad fértil y los pacientes varones que tengan una pareja en edad fértil deben adoptar medidas anticonceptivas fiables durante el tratamiento y durante tres meses después de su interrupción. Es posible que los pacientes con antecedentes de abuso de sustancias sean más propensos a abusar también de sativex®. La interrupción brusca del tratamiento con sativex a largo plazo no da lugar a un patrón uniforme o perfil temporal de los síntomas de abstinencia y probablemente sus consecuencias se limiten a trastornos pasajeros del sueño, del estado emocional o del apetito en algunos pacientes. No se han observado incrementos de la dosificación diaria en el uso a largo plazo y los niveles de "intoxicación"

notificados por los propios pacientes son bajos. Por ello, es improbable la aparición de dependencia a sativex®. También se han observado reacciones adversas que podrían estar asociadas con la vía de administración del medicamento. Las reacciones en el lugar de aplicación consistieron principalmente en escozor de leve a moderado en el momento de la aplicación. Las reacciones frecuentes en el lugar de aplicación incluyen dolor en la zona de aplicación, dolor y molestias bucales, disgeusia, úlceras bucales y glosodinia. Se observaron dos casos de posible leucoplasia, si bien ninguno de ellos fue confirmado histológicamente, y un tercer caso no estuvo relacionado con el tratamiento. En consecuencia, se recomienda a los pacientes que experimenten molestias o úlceras en el lugar de aplicación del medicamento que alternen de lugar en la boca y que no sigan efectuando pulverizaciones en la zona de la mucosa dolorida o inflamada. También se recomienda una exploración bucal periódica en el tratamiento a largo plazo. Si se observan lesiones o se notifica dolor persistente, debe interrumpirse el tratamiento hasta la total remisión de los síntomas. Debe advertirse a los pacientes que viajen al extranjero que puede ser ilegal introducir este medicamento en algunos países, por lo que antes de viajar deben comprobar la situación legal relativa a sativex® en el país de destino. Embarazo y lactancia: sativex® no debe utilizarse durante el embarazo a menos que se considere que el beneficio del tratamiento es mayor que los riesgos potenciales para el feto y/o embrión. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que sativex/metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en lactantes. Sativex está contraindicado durante la lactancia.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de interacciones y sobredosis.
- Información para prescribir Abril 2016

Nueva dosificación:

Posología y forma de administración

Sativex sólo debe utilizarse por vía bucal.

Sativex está destinado como tratamiento adicional a la medicación antiespástica actual del paciente.

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico especialista con experiencia en el tratamiento de esta población de pacientes.

Adultos

Es preciso agitar el envase pulverizador antes de su uso y la pulverización debe realizarse en diferentes lugares de la superficie bucal, alternando el lugar de aplicación cada vez que se utilice el producto.

Debe informarse a los pacientes de que la determinación de la dosis óptima puede tardar hasta 2 semanas y que pueden producirse efectos indeseables durante este período, principalmente mareos. Estas reacciones suelen ser de carácter leve y desaparecen en pocos días. Sin embargo, los médicos deben considerar mantener o reducir la dosis actual, o interrumpir el tratamiento, al menos temporalmente, en función de la gravedad e intensidad de las reacciones.

Para minimizar la variabilidad de la biodisponibilidad intraindividual, la administración de Sativex debe estandarizarse en la medida de lo posible en relación con la ingesta de alimentos

. Asimismo, el inicio o la interrupción de la medicación concomitante puede requerir un nuevo ajuste de la dosis.

Período de ajuste de la dosis:

Es necesario un período de ajuste de la dosis para alcanzar la dosis óptima. La cantidad y momento de las pulverizaciones variarán según el paciente.

El número de pulverizaciones debe aumentarse cada día de acuerdo con las pautas proporcionadas en la tabla siguiente. La dosis de la tarde/noche debe administrarse en cualquier momento entre las 16 h y la hora de acostarse. Cuando se introduzca la dosis de la mañana, debe administrarse en cualquier momento entre la hora de levantarse y el mediodía. El paciente puede continuar incrementando gradualmente la dosis en 1 pulverización al día, hasta un máximo de 12 pulverizaciones al día, hasta lograr un alivio óptimo de los síntomas. Deben dejarse transcurrir como mínimo 15 minutos entre cada pulverización.

Día	Número de pulverizaciones de pulverizaciones por la mañana	Número De pulverizaciones por la noche de pulverizaciones por la noche	(Número de pulverizaciones al día)
1	0	1	1
2	0	1	1
3	0	2	2
4	0	2	2
5	1	2	3
6	1	3	4

7	1	4	5
8	2	4	6
9	2	5	7
10	3	5	8
11	3	6	9
12	4	6	10
13	4	7	11
14	5	7	12

Período de mantenimiento:

Después del período de ajuste de la dosis, se recomienda que los pacientes mantengan la dosis óptima alcanzada. La dosis media en ensayos clínicos con pacientes con esclerosis múltiple es de ocho pulverizaciones al día. Una vez alcanzada la dosis óptima, los pacientes pueden distribuir las pulverizaciones a lo largo del día según su respuesta y tolerabilidad individuales. Puede ser apropiado volver a realizar un ajuste ascendente o descendente de la dosis si se producen cambios en la gravedad del estado del paciente, modificaciones de la medicación concomitante o si se desarrollan reacciones adversas problemáticas. No se recomiendan dosis superiores a 12 pulverizaciones al día.

Evaluación por parte del médico

Antes de iniciar el tratamiento debe realizarse una evaluación completa de la gravedad de los síntomas relacionados con la espasticidad y la respuesta a la medicación antiespástica estándar. Sativex sólo está indicado en pacientes con espasticidad moderada o grave que no han respondido de forma adecuada a otros medicamentos antiespásticos. La respuesta del paciente a Sativex debe reevaluarse tras cuatro semanas de tratamiento. Si no se observa una mejoría clínicamente significativa de los síntomas relacionados con la espasticidad durante este periodo inicial de prueba del tratamiento, deberá suspenderse el tratamiento. En los ensayos clínicos esta mejoría se definió como una mejoría de al menos el 20% en los síntomas relacionados con la espasticidad en una escala numérica de valoración (NRS) notificada por los pacientes de 0 a 10. El beneficio del tratamiento a largo plazo debe reevaluarse periódicamente.

Niños

No se recomienda el uso de Sativex en niños o adolescentes menores de 18 años de edad debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Ancianos

No se han realizado estudios específicos en ancianos, aunque en los ensayos clínicos se han incluido pacientes de hasta 90 años de edad. Sin embargo, dado que los pacientes ancianos pueden ser más propensos a desarrollar algunas reacciones adversas sobre el

sistema nervioso central (SNC), debe tenerse cuidado en términos de seguridad personal, como por ejemplo en la preparación de comidas y bebidas calientes.

Pacientes con insuficiencia hepática o renal significativa

En un estudio específico en sujetos con insuficiencia hepática, una sola dosis bucofaríngea de 4 pulverizaciones de Sativex (10.8 mg THC y 10 mg CBD) fue bien tolerada. Sativex se puede administrar a pacientes con insuficiencia hepática leve sin ningún ajuste de dosis, y con cautela a pacientes con insuficiencia hepática entre moderada y grave.

No se dispone de estudios en pacientes con insuficiencia renal. No obstante, en estas subpoblaciones los efectos de Sativex pueden ser excesivos o prolongados. Para estas poblaciones de pacientes se recomienda efectuar una evaluación clínica frecuente

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los dos componentes principales de Sativex, delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD), son metabolizados por el sistema enzimático del citocromo P450 y el sistema UGT.

En un estudio in vitro, Sativex produjo una inhibición de amplio espectro de la mayoría de las enzimas CYP450 en concentraciones muy por encima de las que probablemente se alcanzan clínicamente. Existe potencial para la inhibición dependiente del tiempo de CYP3A4, y una investigación posterior de esta inhibición reveló que, aunque improbable, es posible teóricamente que este efecto inhibitorio ocurra en concentraciones clínicamente relevantes. Cuando ocurre esta inhibición, la tasa de inactivación de la enzima CYP3A4 es rápida. Si Sativex se co-administra con medicación concomitante ampliamente metabolizada por CYP3A4, se recomienda una revisión del régimen de dosis de esa medicación.

Un estudio in vitro de inducción de CYP450, mostró que es posible que los niveles de plasma de THC y CBD que surgen de dosis clínicas de Sativex, pueden ser suficientes para causar inducción de CYP1A2 y CYP3A4 a nivel de mRNA.

El tratamiento concomitante con el inhibidor de CYP3A4 ketoconazol produjo un aumento de la $C_{\text{máx}}$ y el AUC del THC (1,2 y 1,8 veces, respectivamente), su metabolito principal 11-OH-THC (3 y 3,6 veces, respectivamente) y el CBD (2 y 2 veces, respectivamente). Por lo tanto, si se inicia o interrumpe un tratamiento farmacológico concomitante con inhibidores del CYP3A4 (p. ej., itraconazol, ritonavir, claritromicina) durante el tratamiento con Sativex, podría ser necesario un nuevo ajuste de la dosis.

Tras el tratamiento con el inductor de CYP3A4 rifampicina, se observaron reducciones en la $C_{\text{máx}}$ y el AUC del THC (reducción del 40% y el 20%, respectivamente), su principal

metabolito (reducción del 85% y el 87%, respectivamente) y el CBD (reducción del 50% y el 60%, respectivamente). Por lo tanto, en la medida de lo posible, debe evitarse el tratamiento farmacológico concomitante con inductores enzimáticos potentes (p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, hierba de San Juan). En caso de que se considere necesario, se recomienda un nuevo ajuste de la dosis de forma escrupulosa, sobretodo en las dos semanas posteriores a la discontinuación del tratamiento con el inductor.

En un estudio in vitro para evaluar el efecto de Sativex en la enzima UGT, Sativex inhibió las enzimas UGT1A9 y UGT2B7 a niveles submicromolares. Se debe tener cuidado al recetar Sativex con medicamentos concomitantes que son metabolizados por una o por las 2 enzimas UGT.

In vitro, Sativex no tuvo ningún efecto en un rango de transportadores humanos ABC, en la captación de transportadores o en la inhibición de P-gp, en concentraciones en plasma clínicamente relevantes.

Se debe tener cuidado al usar medicamentos hipnóticos, sedantes y fármacos con un potencial efecto sedante ya que puede producirse un efecto aditivo en la sedación y en los efectos miorrelajantes.

Aunque no se ha observado un mayor número de acontecimientos adversos en pacientes que ya tomaban fármacos antiespásticos junto con Sativex, debe tenerse cuidado al administrar de forma concomitante Sativex con dichos fármacos dado que puede producirse una reducción del tono y la fuerza musculares, lo que conllevaría un mayor riesgo de caídas.

Sativex puede interaccionar con el alcohol y afectar a la coordinación, la concentración y la rapidez de respuesta. En general, debe evitarse el consumo de bebidas alcohólicas durante el uso de Sativex, especialmente al inicio del tratamiento o al cambiar la dosis. Debe advertirse a los pacientes que los efectos aditivos sobre el SNC derivados del consumo de alcohol durante el tratamiento con Sativex podrían alterar sus habilidades para conducir o utilizar máquinas y aumentar el riesgo de caídas.

Cuando Sativex se administró a sujetos con insuficiencia hepática leve moderada y grave, no hubo aumento aparente en la gravedad de los efectos adversos (EA) o en su frecuencia, según el grado de insuficiencia. El aumento en las concentraciones en plasma de THC y CBD dentro los grupos de insuficiencia hepática moderada y grave, no se asociaron con el aumento en la gravedad o frecuencia de los EAs. No se observó una relación clara entre los cambios en los parámetros Pk y los niveles de función hepática.

Sobredosis

No se han realizado estudios de sobredosis deliberada con SATIVEX en pacientes. Sin embargo, en un estudio QT exhaustivo de Sativex llevado a cabo en 257 individuos, con 18 pulverizaciones en un período de 20 minutos dos veces al día, se observaron signos y síntomas de sobredosis/intoxicación. Estos consistieron en intoxicación aguda producida por reacciones de tipo agonismo CB1, incluyendo mareos, alucinaciones, delirios, paranoia, taquicardia o bradicardia con hipotensión. En tres de 41 sujetos que recibieron 18 pulverizaciones dos veces al día, presentaron sintomatología compatible con psicosis tóxica transitoria que se resolvió al interrumpir el tratamiento. Veintidós sujetos que recibieron una dosis considerablemente superior a la dosis recomendada finalizaron con éxito el período de estudio de 5 días.

En caso de sobredosis debe administrarse un tratamiento sintomático y de apoyo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- Modificación de dosificación
- Modificación de interacciones y sobredosis
- Información para prescribir Abril 2016

Nueva dosificación:

Posología y forma de administración

Sativex sólo debe utilizarse por vía bucal.

Sativex está destinado como tratamiento adicional a la medicación antiespástica actual del paciente.

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico especialista con experiencia en el tratamiento de esta población de pacientes.

Adultos

Es preciso agitar el envase pulverizador antes de su uso y la pulverización debe realizarse en diferentes lugares de la superficie bucal, alternando el lugar de aplicación cada vez que se utilice el producto.

Debe informarse a los pacientes de que la determinación de la dosis óptima puede tardar hasta 2 semanas y que pueden producirse efectos indeseables durante este período, principalmente mareos. Estas reacciones suelen ser de carácter leve y desaparecen en pocos días. Sin embargo, los médicos deben considerar mantener o reducir la dosis actual, o interrumpir el tratamiento, al menos temporalmente, en función de la gravedad e intensidad de las reacciones.

Para minimizar la variabilidad de la biodisponibilidad intraindividual, la administración de Sativex debe estandarizarse en la medida de lo posible en relación con la ingesta de alimentos

. Asimismo, el inicio o la interrupción de la medicación concomitante puede requerir un nuevo ajuste de la dosis.

Período de ajuste de la dosis:

Es necesario un período de ajuste de la dosis para alcanzar la dosis óptima. La cantidad y momento de las pulverizaciones variarán según el paciente.

El número de pulverizaciones debe aumentarse cada día de acuerdo con las pautas proporcionadas en la tabla siguiente. La dosis de la tarde/noche debe administrarse en cualquier momento entre las 16 h y la hora de acostarse. Cuando se introduzca la dosis de la mañana, debe administrarse en cualquier momento entre la hora de levantarse y el mediodía. El paciente puede continuar incrementando gradualmente la dosis en 1 pulverización al día, hasta un máximo de 12 pulverizaciones al día, hasta lograr un alivio óptimo de los síntomas. Deben dejarse transcurrir como mínimo 15 minutos entre cada pulverización.

Día	Número de pulverizaciones de pulverizaciones por la mañana	Número De pulverizaciones por la noche de pulverizaciones por la noche	(Número de pulverizaciones al día)
1	0	1	1
2	0	1	1
3	0	2	2
4	0	2	2
5	1	2	3
6	1	3	4
7	1	4	5
8	2	4	6
9	2	5	7
10	3	5	8
11	3	6	9
12	4	6	10
13	4	7	11
14	5	7	12

Período de mantenimiento:

Después del período de ajuste de la dosis, se recomienda que los pacientes mantengan la dosis óptima alcanzada. La dosis media en ensayos clínicos con pacientes con esclerosis múltiple es de ocho pulverizaciones al día. Una vez alcanzada la dosis óptima, los pacientes pueden distribuir las pulverizaciones a lo largo del día según su respuesta y tolerabilidad individuales. Puede ser apropiado volver a realizar un ajuste ascendente o descendente de la dosis si se producen cambios en la gravedad del estado del paciente, modificaciones de la medicación concomitante o si se desarrollan reacciones adversas problemáticas. No se recomiendan dosis superiores a 12 pulverizaciones al día.

Evaluación por parte del médico

Antes de iniciar el tratamiento debe realizarse una evaluación completa de la gravedad de los síntomas relacionados con la espasticidad y la respuesta a la medicación antiespástica estándar. Sativex sólo está indicado en pacientes con espasticidad moderada o grave que no han respondido de forma adecuada a otros medicamentos antiespásticos. La respuesta del paciente a Sativex debe reevaluarse tras cuatro semanas de tratamiento. Si no se observa una mejoría clínicamente significativa de los síntomas relacionados con la espasticidad durante este periodo inicial de prueba del tratamiento, deberá suspenderse el tratamiento. En los ensayos clínicos esta mejoría se definió como una mejoría de al menos el 20% en los síntomas relacionados con la espasticidad en una escala numérica de valoración (NRS) notificada por los pacientes de 0 a 10. El beneficio del tratamiento a largo plazo debe reevaluarse periódicamente.

Niños

No se recomienda el uso de Sativex en niños o adolescentes menores de 18 años de edad debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Ancianos

No se han realizado estudios específicos en ancianos, aunque en los ensayos clínicos se han incluido pacientes de hasta 90 años de edad. Sin embargo, dado que los pacientes ancianos pueden ser más propensos a desarrollar algunas reacciones adversas sobre el sistema nervioso central (SNC), debe tenerse cuidado en términos de seguridad personal, como por ejemplo en la preparación de comidas y bebidas calientes.

Pacientes con insuficiencia hepática o renal significativa

En un estudio específico en sujetos con insuficiencia hepática, una sola dosis bucofaríngea de 4 pulverizaciones de Sativex (10.8 mg THC y 10 mg CBD) fue bien tolerada. Sativex se puede administrar a pacientes con insuficiencia hepática leve

sin ningún ajuste de dosis, y con cautela a pacientes con insuficiencia hepática entre moderada y grave.

No se dispone de estudios en pacientes con insuficiencia renal. No obstante, en estas subpoblaciones los efectos de Sativex pueden ser excesivos o prolongados. Para estas poblaciones de pacientes se recomienda efectuar una evaluación clínica frecuente

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los dos componentes principales de Sativex, delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD), son metabolizados por el sistema enzimático del citocromo P450 y el sistema UGT.

En un estudio in vitro, Sativex produjo una inhibición de amplio espectro de la mayoría de las enzimas CYP450 en concentraciones muy por encima de las que probablemente se alcanzan clínicamente. Existe potencial para la inhibición dependiente del tiempo de CYP3A4, y una investigación posterior de esta inhibición reveló que, aunque improbable, es posible teóricamente que este efecto inhibidor ocurra en concentraciones clínicamente relevantes. Cuando ocurre esta inhibición, la tasa de inactivación de la enzima CYP3A4 es rápida, Si Sativex se co-administra con medicación concomitante ampliamente metabolizada por CYP3A4, se recomienda una revisión del régimen de dosis de esa medicación.

Un estudio in vitro de inducción de CYP450, mostró que es posible que los niveles de plasma de THC y CBD que surgen de dosis clínicas de Sativex, pueden ser suficientes para causar inducción de CYP1A2 y CYP3A4 a nivel de mRNA.

El tratamiento concomitante con el inhibidor de CYP3A4 ketoconazol produjo un aumento de la $C_{m\acute{a}x.}$ y el AUC del THC (1,2 y 1,8 veces, respectivamente), su metabolito principal 11-OH-THC (3 y 3,6 veces, respectivamente) y el CBD (2 y 2 veces, respectivamente). Por lo tanto, si se inicia o interrumpe un tratamiento farmacológico concomitante con inhibidores del CYP3A4 (p. ej., itraconazol, ritonavir, claritromicina) durante el tratamiento con Sativex, podría ser necesario un nuevo ajuste de la dosis.

Tras el tratamiento con el inductor de CYP3A4 rifampicina, se observaron reducciones en la $C_{m\acute{a}x.}$ y el AUC del THC (reducción del 40% y el 20%, respectivamente), su principal metabolito (reducción del 85% y el 87%, respectivamente) y el CBD (reducción del 50% y el 60%, respectivamente). Por lo tanto, en la medida de lo posible, debe evitarse el tratamiento farmacológico concomitante con inductores enzimáticos potentes (p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, hierba de San Juan). En caso de que se

considere necesario, se recomienda un nuevo ajuste de la dosis de forma escrupulosa, sobretodo en las dos semanas posteriores a la discontinuación del tratamiento con el inductor.

En un estudio in vitro para evaluar el efecto de Sativex en la enzima UGT, Sativex inhibió las enzimas UGT UGT1A9 y UGT2B7 a niveles submicromolares. Se debe tener cuidado al recetar Sativex con medicamentos concomitantes que son metabolizados por una o por las 2 enzimas UGT.

In vitro, Sativex no tuvo ningún efecto en un rango de transportadores humanos ABC, en la captación de transportadores o en la inhibición de P-gp, en concentraciones en plasma clínicamente relevantes.

Se debe tener cuidado al usar medicamentos hipnóticos, sedantes y fármacos con un potencial efecto sedante ya que puede producirse un efecto aditivo en la sedación y en los efectos miorelajantes.

Aunque no se ha observado un mayor número de acontecimientos adversos en pacientes que ya tomaban fármacos antiespásticos junto con Sativex, debe tenerse cuidado al administrar de forma concomitante Sativex con dichos fármacos dado que puede producirse una reducción del tono y la fuerza musculares, lo que conllevaría un mayor riesgo de caídas.

Sativex puede interaccionar con el alcohol y afectar a la coordinación, la concentración y la rapidez de respuesta. En general, debe evitarse el consumo de bebidas alcohólicas durante el uso de Sativex, especialmente al inicio del tratamiento o al cambiar la dosis. Debe advertirse a los pacientes que los efectos aditivos sobre el SNC derivados del consumo de alcohol durante el tratamiento con Sativex podrían alterar sus habilidades para conducir o utilizar máquinas y aumentar el riesgo de caídas.

Cuando Sativex se administró a sujetos con insuficiencia hepática leve moderada y grave, no hubo aumento aparente en la gravedad de los efectos adversos (EA) o en su frecuencia, según el grado de insuficiencia. El aumento en las concentraciones en plasma de THC y CBD dentro los grupos de insuficiencia hepática moderada y grave, no se asociaron con el aumento en la gravedad o frecuencia de los EAs. No se observó una relación clara entre los cambios en los parámetros Pk y los niveles de función hepática.

Sobredosis

No se han realizado estudios de sobredosis deliberada con SATIVEX en pacientes. Sin embargo, en un estudio QT exhaustivo de Sativex llevado a cabo en 257 individuos, con 18 pulverizaciones en un período de 20 minutos dos veces al día,

se observaron signos y síntomas de sobredosis/intoxicación. Estos consistieron en intoxicación aguda producida por reacciones de tipo agonismo CB1, incluyendo mareos, alucinaciones, delirios, paranoia, taquicardia o bradicardia con hipotensión. En tres de 41 sujetos que recibieron 18 pulverizaciones dos veces al día, presentaron sintomatología compatible con psicosis tóxica transitoria que se resolvió al interrumpir el tratamiento. Veintidós sujetos que recibieron una dosis considerablemente superior a la dosis recomendada finalizaron con éxito el período de estudio de 5 días.

En caso de sobredosis debe administrarse un tratamiento sintomático y de apoyo.

3.1.9.8 MEKINIST® 0,5 mg TABLETAS RECUBIERTAS MEKINIST® 2 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20104456 / 20097086
Radicado : 2016173707 / 2016173708
Fecha : 02/12/2016
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 0.5 mg de trametinib
Cada tableta recubierta contiene 2 mg de trametinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Trametinib en combinación con dabrafenib está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico con mutación braf v600.

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

Trametinib no ha demostrado actividad clínica en pacientes que han progresado a un tratamiento previo con un inhibidor BRAF, riesgo de hipertensión, lesión hepática, enfermedad pulmonar intersticial y rabdomiólisis. Riesgo de nuevos tumores cutáneos y no cutáneos cuando se asocia con dabrafenib.

Reducción de la FEVI/disfunción del ventrículo izquierdo: se ha notificado que el trametinib Disminuye la FEVI. En ensayos clínicos, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición por primera vez de disfunción del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca y disminución de la FEVI en pacientes tratados con trametinib en monoterapia o en

Combinación con dabrafenib fue de entre 2 y 5 meses. El trametinib se debe emplear con precaución en pacientes con enfermedades que podrían afectar a la función del ventrículo izquierdo. La fevi se debe evaluar en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con el trametinib, con una recomendación de seguimiento periódico en las 8 semanas posteriores al inicio del tratamiento, según el criterio clínico. Se debe seguir evaluando la fevi durante el tratamiento con trametinib según esté clínicamente indicado.

Hemorragias: en pacientes tratados con trametinib en monoterapia y en combinación con dabrafenib se han producido complicaciones hemorrágicas graves. Tres de 209 pacientes (1%) que recibieron trametinib en combinación con dabrafenib en un ensayo de fase III sufrieron acontecimientos hemorrágicos intracraneales con desenlace mortal.

Deficiencia visual: en pacientes tratados con trametinib, se han observado trastornos visuales como coriorretinopatías o desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR) y oclusión de las venas retinianas (OVR). En los ensayos clínicos con el trametinib se han notificado síntomas como visión borrosa, disminución de la agudeza visual y otros fenómenos visuales. Trametinib no está recomendado en pacientes con antecedentes de OVR.

Se debe realizar una evaluación oftalmológica exhaustiva al inicio y durante el tratamiento con trametinib, si está clínicamente justificado. Si los pacientes refieren trastornos visuales en cualquier momento durante el tratamiento con trametinib, se debe realizar una evaluación oftalmológica adicional. En caso de detectarse una anomalía retiniana, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con trametinib y considerar la remisión a un retinólogo. Si se diagnostica depr, se debe seguir el esquema de modificación de la dosis (intolerable) que figura en la tabla 2. Se debe suspender permanentemente el tratamiento con trametinib en los pacientes que sufran OVR.

Exantema: en los estudios clínicos con trametinib, se han observado erupciones cutáneas en aproximadamente el 60% de los pacientes que lo recibían en monoterapia y en el 30% de los que lo recibían en combinación con dabrafenib. La mayoría de estos casos fueron de grado 1 o 2 y no requirieron interrupciones del tratamiento ni reducciones de dosis.

Trombosis venosa profunda (TVP)/embolia pulmonar (EP): se pueden dar casos de TVP y EP cuando se administra trametinib en monoterapia o en combinación con dabrafenib. Si el paciente presenta síntomas de embolia pulmonar o trombosis venosa profunda, debe solicitar asistencia médica inmediatamente.

El trametinib en combinación con dabrafenib:

Ofiebre: se han notificado casos de fiebre en los ensayos clínicos con el trametinib. La incidencia e intensidad de la fiebre aumentan cuando el trametinib se emplea en combinación con el dabrafenib. En pacientes que recibieron tratamiento combinado con

una dosis de 150 mg de dabrafenib dos veces al día y una dosis de 2 mg trametinib una vez al día y presentaron fiebre, aproximadamente la mitad de los casos de fiebre se dieron en el primer mes de tratamiento. Alrededor de una tercera parte de los pacientes que recibieron el tratamiento combinado y tuvieron fiebre presentaron 3 o más episodios. La fiebre puede cursar con escalofríos intensos, deshidratación e hipotensión, que en algunos casos puede provocar insuficiencia renal aguda. Se deben vigilar los niveles de creatinina sérica y otros indicadores de la función renal durante los episodios intensos de fiebre y tras ellos.

Ose han observado acontecimientos febriles graves de origen no infeccioso. En los ensayos clínicos, estos acontecimientos respondieron bien a la interrupción del tratamiento, a la reducción de la dosis o a ambos, así como al tratamiento sintomático. Capacidad para realizar tareas que requieren sentido de la realidad y habilidades motoras o cognitivas

No se han llevado a cabo estudios para investigar el efecto del trametinib sobre la capacidad para conducir o manejar maquinaria. Teniendo en cuenta las propiedades farmacológicas del trametinib, no se prevé un efecto perjudicial sobre estas actividades. El estado clínico del paciente y el perfil de acontecimientos adversos del trametinib se deben tener en cuenta a la hora de evaluar la capacidad del paciente para realizar tareas que requieren sentido de la realidad y habilidades motoras o cognitivas.

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.
- Modificación de reacciones adversas, interacciones y sobredosis.
- Inserto (NPI) Ref. No. 2016-PSB/GLC-0823-s, fecha de distribución 29 de junio de 2016
- Declaración Sucinta (BSS), Ref. No. 2016-PSB/GLC-0823-s, fecha de distribución 29 de junio de 2016

Nueva dosificación:

Posología y administración

El tratamiento con Mekinist debe ser instaurado por un médico experimentado en el uso de tratamientos antineoplásicos.

Posología

Población destinataria general

Adultos

Para seleccionar los pacientes aptos para ser tratados con Mekinist en monoterapia o en combinación con dabrafenib es necesario confirmar la mutación BRAF V600 mediante una prueba autorizada o validada.

Cuando Mekinist se utilice en combinación con dabrafenib es necesario consultar la información relativa a la prescripción de dabrafenib. La dosis recomendada de Mekinist, tanto en monoterapia como en combinación con dabrafenib, es de 2 mg administrados por vía oral una vez al día con un vaso lleno de agua.

Mekinist se debe tomar con el estómago vacío, al menos una hora antes o dos horas después de una comida.

Cuando se administran Mekinist y dabrafenib en combinación, se debe tomar la dosis diaria de Mekinist a la misma hora todos los días, junto con la dosis matutina o vespertina de dabrafenib.

Si se olvida tomar a tiempo una dosis de Mekinist, la dosis olvidada únicamente se debe tomar si faltan más de 12 horas para la siguiente dosis programada.

Ajustes de la dosis

Monoterapia y tratamiento combinado con dabrafenib

La aparición de eventos adversos o reacciones adversas puede exigir una interrupción temporal del tratamiento, una reducción de la dosis o una suspensión definitiva del tratamiento (véanse la Tabla 1 y la Tabla 2).

Tabla 1 Reducciones recomendadas de la dosis de Mekinist

Nivel de dosis	Dosis de Mekinist
Dosis inicial	2 mg una vez al día
Primera reducción de la dosis	1,5 mg una vez al día
Segunda reducción de la dosis	1 mg una vez al día

No se recomienda realizar ajustes de la dosis de Mekinist —ya sea en monoterapia o en combinación con dabrafenib— que impliquen una dosis inferior a 1 mg una vez al día.

Tabla 2: Esquema de modificación de la dosis de Mekinist

Grado (CTC-AE)*	Modificaciones de la dosis
Grado 1 o grado 2 (tolerable)	Continuar el tratamiento y vigilar a los pacientes según esté clínicamente indicado.
Grado 2 (intolerable) o grado 3	Interrumpir el tratamiento hasta que la toxicidad sea de grado 0 o 1 y reducir la dosis en un nivel cuando se reinicie el tratamiento.
Grado 4	Suspender permanentemente el tratamiento, o interrumpirlo temporalmente hasta que la toxicidad sea de grado 0 a 1 y reducir la dosis en un nivel cuando se reinicie el tratamiento.

* Grado de intensidad de los eventos adversos clínicos según la versión 4.0 de los Criterios terminológicos comunes para eventos adversos (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTC-AE] v4.0).

Cuando las reacciones adversas del paciente se mantengan eficazmente bajo control, se puede considerar volver a aumentar la dosis siguiendo los mismos pasos que para su reducción. La dosis de Mekinist no debe superar los 2 mg una vez al día.

Si se producen toxicidades relacionadas con el tratamiento cuando Mekinist se utiliza en combinación con dabrafenib, la reducción de la dosis, interrupción temporal del tratamiento o suspensión definitiva de este deben aplicarse de forma simultánea para ambos medicamentos, excepto en los casos que se indican a continuación.

Excepciones en las que solo es necesario modificar la dosis de Mekinist:

- Reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)
- Oclusión venosa retiniana (OVR) y desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR)
- Neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

Actuación en caso de reducción de la FEVI o disfunción del ventrículo izquierdo: El tratamiento con Mekinist se debe interrumpir en pacientes que han tenido de manera asintomática una reducción absoluta $> 10\%$ de la FEVI en comparación con el valor basal y que está por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) del centro. Si se utiliza trametinib en combinación con dabrafenib, el tratamiento con este último puede continuar a la misma dosis. Si se recuperan los valores de la FEVI, se puede reiniciar el tratamiento con trametinib, pero la dosis se debe reducir en un nivel y hay que realizar una vigilancia estrecha de los pacientes. Si la disfunción del ventrículo izquierdo es de grado 3 o 4 o no se recuperan los valores basales de la FEVI al repetir la prueba, se debe suspender permanentemente la administración de Mekinist.

Actuación en caso de oclusión venosa retiniana (OVR) y desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR): Si se diagnostica DEPR, se debe seguir el esquema de modificación de la dosis de Mekinist indicado anteriormente en la Tabla 2 para eventos adversos de grado 2 intolerables y grado 3 y, si se está utilizando Mekinist en combinación con dabrafenib, debe continuarse el tratamiento con este último a la misma dosis.

Actuación en caso de neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial (EPI): Para eventos de neumonitis, se deben seguir las pautas de modificación de la dosis que figuran en la Tabla 2 solo para Mekinist; no es necesario modificar la dosis de dabrafenib cuando se administra en combinación con Mekinist.

Consulte las pautas de modificación de la dosis en la información relativa a la prescripción de dabrafenib.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Mekinist en pacientes pediátricos, por lo que no se recomienda su uso en ese grupo etario.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes mayores de 65 años.

Pacientes con disfunción renal

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada. La disfunción renal leve o moderada no ha mostrado efectos significativos en la

farmacocinética poblacional de trametinib. No se dispone de datos clínicos con trametinib en pacientes con disfunción renal severa y, por lo tanto, no se puede determinar la posible necesidad de ajustar la dosis inicial. El trametinib se debe utilizar con precaución en pacientes con disfunción renal severa.

Pacientes con disfunción hepática

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con disfunción hepática leve. En un análisis de farmacocinética poblacional, la depuración del trametinib oral, y por lo tanto la exposición, no difirió significativamente entre los pacientes con disfunción hepática leve y los pacientes con una función hepática normal. No existen datos clínicos en pacientes con disfunción hepática moderada o severa y, por lo tanto, no se puede determinar la posible necesidad de ajustar la dosis inicial. El trametinib se debe utilizar con precaución en pacientes con disfunción hepática moderada o severa.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias y precauciones:

Reducción de la FEVI/disfunción del ventrículo izquierdo:

Se ha referido que Mekinist disminuye la FEVI. En ensayos clínicos, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición por primera vez de disfunción del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca y disminución de la FEVI en pacientes tratados con Mekinist en monoterapia o en combinación con dabrafenib fue de 2 a 5 meses. Mekinist se debe emplear con precaución en pacientes con enfermedades que puedan afectar a la función del ventrículo izquierdo. La FEVI se debe evaluar en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Mekinist, con una recomendación de seguimiento periódico en las 8 semanas posteriores al inicio del tratamiento, según el criterio clínico. Se debe seguir evaluando la FEVI durante el tratamiento con trametinib según esté clínicamente indicado.

Hemorragia:

En pacientes tratados con Mekinist en monoterapia y en combinación con dabrafenib se han producido complicaciones hemorrágicas, algunas de ellas graves (. Entre los 559 pacientes con melanoma metastásico tratados con Mekinist en combinación con dabrafenib hubo 6 casos mortales de hemorragia intracraneal (1%). Tres de estos casos corresponden al estudio MEK115306 (COMBI-d) y otros tres al estudio MEK116513 (COMBI-v).

Deficiencia visual:

En pacientes tratados con Mekinist, se han observado trastornos visuales como coriorretinopatías o desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR) y oclusión venosa retiniana (OVR). En los ensayos clínicos con Mekinist se han notificado síntomas como visión borrosa, disminución de la agudeza visual y otros fenómenos visuales. Mekinist no está recomendado en pacientes con antecedentes de OVR. Se debe realizar una evaluación oftalmológica exhaustiva al inicio y durante el tratamiento con Mekinist, si está clínicamente justificado. Si los pacientes refieren trastornos visuales en cualquier momento durante el tratamiento con Mekinist, se debe realizar una evaluación oftalmológica adicional. En caso de detectarse una anomalía retiniana, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Mekinist y considerar la remisión a un retinólogo. Si se diagnostica DEPR, se debe seguir el esquema de modificación de la dosis indicado en la Tabla 2 para la subcategoría «intolerable». En los pacientes que sufran OVR se debe suspender permanentemente el tratamiento con trametinib.

Exantema:

En los estudios clínicos con Mekinist, se han observado erupciones cutáneas en aproximadamente el 60% de los pacientes que lo recibían en monoterapia y en un 20-30% de los que lo recibían en combinación con dabrafenib. La mayoría de estos casos fueron de grado 1 o 2 y no requirieron interrupciones del tratamiento ni reducciones de dosis.

Trombosis venosa profunda (TVP) / embolia pulmonar (EP)

Se pueden dar casos de TVP y EP cuando se administra Mekinist en monoterapia o en combinación con dabrafenib. Si el paciente presenta síntomas de embolia pulmonar o trombosis venosa profunda, debe solicitar asistencia médica inmediatamente.

Fiebre:

Se han notificado casos de fiebre en los ensayos clínicos con Mekinist. La incidencia y severidad de la fiebre aumentan cuando trametinib se emplea en combinación con dabrafenib. En pacientes con melanoma que recibieron tratamiento combinado con una dosis de 150 mg de dabrafenib dos veces al día y una dosis de Mekinist 2 mg (2 mg de trametinib) una vez al día y presentaron fiebre, aproximadamente la mitad de los primeros episodios de fiebre se produjeron en el primer mes de tratamiento. Alrededor de una tercera parte de los pacientes que recibieron el tratamiento combinado y tuvieron fiebre presentaron 3 o más episodios. La fiebre puede cursar con escalofríos severos, deshidratación e hipotensión, que en algunos casos puede provocar insuficiencia renal aguda. Se deben vigilar los niveles de creatinina sérica y otros indicadores de la función renal durante los episodios severos de fiebre y tras ellos. Se han observado eventos febriles graves de origen no infeccioso. En los ensayos clínicos, estos eventos respondieron bien a la interrupción del tratamiento, a la reducción de la dosis o a ambos, así como al tratamiento sintomático.

En relación con el tratamiento de la fiebre, consúltase toda la información relativa a la prescripción de dabrafenib.

Colitis y perforación gastrointestinal

En pacientes tratados con Mekinist en monoterapia y en combinación con dabrafenib se han notificado colitis y perforación gastrointestinal, en algunos casos con desenlace mortal. El tratamiento con Mekinist en monoterapia o en combinación con dabrafenib debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de perforación gastrointestinal como antecedentes de diverticulitis, metástasis gastrointestinales y uso simultáneo de medicamentos que supongan un riesgo conocido de perforación gastrointestinal.

En caso de que el paciente presente síntomas de colitis o perforación gastrointestinal, deberá solicitar asistencia médica inmediatamente.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Tratamiento combinado con trametinib y dabrafenib:

La seguridad del tratamiento con Mekinist en combinación con dabrafenib se ha evaluado en 2 estudios aleatorizados de fase III en pacientes con melanoma irresecable o metastásico con mutación de BRAF, tratados con Mekinist 2 mg administrado por vía oral una vez al día y 150 mg de dabrafenib administrado por vía oral dos veces al día. Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) observadas durante el tratamiento combinado con Mekinist y dabrafenib fueron fiebre, fatiga, náuseas, cefalea, escalofríos, diarrea, exantema, artralgia, hipertensión, vómitos, edema periférico y tos.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos en pacientes con melanoma metastásico:

Los eventos adversos registrados en los estudios clínicos en pacientes con melanoma metastásico se enumeran con arreglo a las clases principales de órganos, aparatos o sistemas del MedDRA, en la Tabla 3 para Mekinist en combinación con dabrafenib. En cada clase, los eventos adversos se enumeran por orden decreciente de frecuencia. En cada categoría de frecuencia, los eventos adversos se presentan por orden de severidad decreciente. Las categorías de frecuencias de los distintos efectos adversos se ajustan a la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$).

La Tabla 3 muestra los eventos adversos observados durante el uso de Mekinist en combinación con dabrafenib; se indican los datos correspondientes al estudio

aleatorizado de fase III con doble enmascaramiento MEK115306 (N = 209) y los datos de seguridad combinados correspondientes al estudio MEK115306 (N = 209) y al estudio aleatorizado de fase III sin enmascaramiento MEK116513 (N = 350).

Tabla 3: Melanoma: eventos adversos asociados al uso combinado de Mekinist y dabrafenib

Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) n = 209	MEK115306 y MEK116513 (datos combinados) n = 559
Infecciones e infestaciones		
Infección de las vías urinarias	Muy frecuente	Frecuente
Rinofaringitis	Muy frecuente	Muy frecuente
Celulitis	Frecuente	Frecuente
Foliculitis	Frecuente	Frecuente
Paroniquia	Frecuente	Frecuente
Exantema pustuloso	Frecuente	Frecuente
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)		
Carcinoma de células escamosas (CCE) cutáneo, que abarca: CCE de la piel, CCE <i>in situ</i> (enfermedad de Bowen) y queratoacantoma	Frecuente	Frecuente
Papiloma, incluido el papiloma cutáneo	Frecuente	Frecuente
Queratosis seborreica	Frecuente	Frecuente

Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) n = 209	MEK115306 y MEK116513 (datos combinados) n = 559
Acrocordón (fibroma blando)	Frecuente	Infrecuente
Nuevo melanoma primario	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Neutropenia	Muy frecuente	Frecuente
Anemia	Frecuente	Frecuente
Trombocitopenia	Frecuente	Frecuente
Leucopenia	Frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema inmunitario		
Hipersensibilidad	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Disminución del apetito	Muy frecuente	Muy frecuente
Deshidratación	Frecuente	Frecuente
Hiper glucemia	Frecuente	Frecuente
Hiponatremia	Frecuente	Frecuente
Hipofosfatemia	Frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	Muy frecuente	Muy frecuente
Mareo	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos oculares		
Visión borrosa	Frecuente	Frecuente
Deficiencia visual	Frecuente	Frecuente
Coriorretinopatía	Infrecuente	Infrecuente
Uveítis	Infrecuente	Infrecuente
Desprendimiento de retina	Infrecuente	Infrecuente

Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) n = 209	MEK115306 y MEK116513 (datos combinados) n = 559
Edema periorbitario	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos cardíacos		
Disminución de la fracción de eyección	Frecuente	Frecuente
Disfunción del ventrículo izquierdo	No notificado	Infrecuente
Insuficiencia cardíaca	No notificado	Infrecuente
Bradicardia	Frecuente	Frecuente
Trastornos vasculares		
Hipertensión	Muy frecuente	Muy frecuente
Hemorragia ¹⁾	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipotensión	Frecuente	Frecuente
Linfoedema	Infrecuente	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	Muy frecuente	Muy frecuente
Disnea	Frecuente	Frecuente
Neumonitis	Infrecuente	Infrecuente
Enfermedad pulmonar intersticial	No notificado	Infrecuente
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal	Muy frecuente	Muy frecuente
Estreñimiento	Muy frecuente	Muy frecuente

Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) <i>n</i> = 209	MEK115306 y MEK116513 (datos combinados) <i>n</i> = 559
Diarrea	Muy frecuente	Muy frecuente
Náuseas	Muy frecuente	Muy frecuente
Vómitos	Muy frecuente	Muy frecuente
Xerostomía	Frecuente	Frecuente
Estomatitis	Frecuente	Frecuente
Pancreatitis	Infrecuente	Infrecuente
Perforación gastrointestinal	No notificado	Infrecuente
Colitis	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Xerodermia	Muy frecuente	Muy frecuente
Prurito	Muy frecuente	Muy frecuente
Exantema	Muy frecuente	Muy frecuente
Dermatitis acneiforme	Muy frecuente	Frecuente
Eritema	Frecuente	Frecuente
Queratosis actínica	Frecuente	Frecuente
Sudores nocturnos	Frecuente	Frecuente
Hiperqueratosis	Frecuente	Frecuente
Alopecia	Frecuente	Frecuente
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Frecuente	Frecuente
Lesión cutánea	Frecuente	Frecuente
Hiperhidrosis	Frecuente	Frecuente

Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) <i>n</i> = 209	MEK115306 y MEK116513 (datos combinados) <i>n</i> = 559
Fisuras de la piel	Frecuente	Frecuente
Paniculitis	Frecuente	Frecuente
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo		
Artralgia	Muy frecuente	Muy frecuente
Mialgia	Muy frecuente	Muy frecuente
Dolor en una extremidad	Muy frecuente	Muy frecuente
Espasmos musculares	Frecuente	Frecuente
Incremento de la creatina fosfocinasa en sangre	Frecuente	Frecuente
Rabdomiólisis	No notificado	Infrecuente
Trastornos renales		
Insuficiencia renal	Infrecuente	Frecuente
Nefritis	Infrecuente	Infrecuente
Insuficiencia renal aguda	No notificado	Infrecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga	Muy frecuente	Muy frecuente
Edema periférico	Muy frecuente	Muy frecuente
Fiebre	Muy frecuente	Muy frecuente
Escalofríos	Muy frecuente	Muy frecuente

Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) n = 209	MEK115306 y MEK116513 (datos combinados) n = 559
Astenia	Muy frecuente	Muy frecuente
Inflamación de mucosas	Frecuente	Frecuente
Síndrome pseudogripal	Frecuente	Frecuente
Edema facial	Frecuente	Frecuente
Exploraciones complementarias		
Alanina aminotransferasa elevada	Muy frecuente	Muy frecuente
Aspartato aminotransferasa elevada	Muy frecuente	Muy frecuente
Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Frecuente	Frecuente
γ-glutamilttransferasa elevada	Frecuente	Frecuente

1) La mayoría de los casos de hemorragia fueron leves, pero se han registrado casos importantes definidos como «hemorragia sintomática en una zona crítica u órgano crítico», así como hemorragias iintracraneales mortales.

Interacciones

En monoterapia

Dado que el trametinib es metabolizado principalmente mediante desacetilación mediada por enzimas hidrolíticas (entre ellas las carboxilesterasas), es poco probable que su farmacocinética se vea afectada por otros fármacos a través de interacciones metabólicas. La exposición a dosis múltiples de trametinib no se vio afectada por la administración concomitante de un inductor del citocromo P450 3A4 (CYP3A4).

Según los datos in vitro e in vivo, es improbable que Mekinist afecte significativamente a la farmacocinética de otros medicamentos a través de interacciones con las enzimas del CYP o los transportadores. La administración de dosis múltiples de Mekinist 2 mg una vez al día no tuvo efectos clínicamente relevantes en la $C_{m\acute{a}x}$ ni en la AUC de dabrafenib (un sustrato del CYP2C8/CYP3A4) cuando se administró una dosis única de este último.

Tratamiento combinado con dosis fijas o variables

En combinación con dabrafenib

La administración concomitante de dosis múltiples de dabrafenib 150 mg dos veces al día y Mekinist 2 mg una vez al día provocó un aumento del 16% en la $C_{m\acute{a}x}$ de dabrafenib y del 23% en su AUC. En un análisis de farmacocinética poblacional, se calculó un pequeño descenso de la biodisponibilidad del trametinib, correspondiente a una disminución del 12% de la AUC, cuando dabrafenib se administra en combinación con Mekinist. Estos cambios en la $C_{m\acute{a}x}$ y la AUC del dabrafenib y el trametinib se consideran clínicamente irrelevantes. Consulte en la información relativa a la prescripción de dabrafenib las interacciones farmacológicas asociadas a dabrafenib en monoterapia.

Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear

Embarazo

Resumen de los riesgos

Mekinist puede provocar daños fetales si se administra a embarazadas. No existen estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de Mekinist durante el embarazo. Los estudios de la función reproductora realizados en animales (ratas y conejos) demostraron que el trametinib induce toxicidad materna y en el desarrollo. En el caso de las ratas, se observó un descenso del peso fetal y un aumento de la incidencia de pérdidas embrionarias posteriores a la implantación después de una exposición materna a concentraciones de trametinib correspondientes a 0,3 y 1,8 veces la exposición alcanzada en el ser humano cuando se administra la máxima dosis recomendada de 2 mg una vez al día. En las conejas, se observó un descenso del peso fetal y un aumento de la incidencia de alteraciones de la osificación y de pérdidas embrionarias posteriores a la implantación después de una exposición materna a concentraciones de trametinib correspondientes a 0,09 y 0,3 veces la exposición alcanzada en el ser humano cuando

se administra la máxima dosis recomendada de 2 mg una vez al día. Debe advertirse a las pacientes embarazadas del riesgo para el feto.

Datos en animales

En estudios del desarrollo embriofetal, las ratas y conejas recibieron dosis orales de trametinib de hasta 0,125 mg/kg/día y 0,31 mg/kg/día, respectivamente, durante el periodo de la organogénesis. En ratas, con dosis de $\geq 0,031$ mg/kg/día y 0,125 mg/kg/día, la exposición sistémica materna (AUC) fue, respectivamente, de 110 ng*h/ml y 684 ng*h/ml, lo que corresponde aproximadamente a 0,3 y 1,8 veces la exposición alcanzada en el ser humano cuando se administra la máxima dosis recomendada de 2 mg una vez al día. Con dosis de $\geq 0,031$ mg/kg/día, la toxicidad para el desarrollo se manifestó como descenso del peso fetal. Con dosis de 0,125 mg/kg/día se observó toxicidad materna e incremento de las pérdidas embrionarias posteriores a la implantación. En conejas, con dosis de $\geq 0,039$ mg/kg/día y 0,15 mg/kg/día, la exposición sistémica materna (AUC) fue, respectivamente, de 31,9 ng*h/ml y 127 ng*h/ml, lo que corresponde aproximadamente a 0,09 y 0,3 veces la exposición alcanzada en el ser humano cuando se administra la máxima dosis recomendada de 2 mg una vez al día. Con dosis de $\geq 0,039$ mg/kg/día, la toxicidad para el desarrollo se manifestó como descenso del peso fetal y aumento de la incidencia de alteraciones en la osificación. Con dosis de 0,15 mg/kg/día se produjo un aumento de las pérdidas embrionarias posteriores a la implantación con respecto a los animales de control, con casos de pérdida total de la camada.

Lactancia

Resumen de los riesgos

No existen datos sobre el efecto de Mekinist sobre el niño amamantado ni sobre el efecto de Mekinist en la producción de leche materna. Como numerosos fármacos pasan a la leche materna humana, y ante la posibilidad de reacciones adversas causadas por Mekinist en los lactantes amamantados, debe advertirse a las mujeres lactantes de los riesgos para el niño. Los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud del niño deben sopesarse con la necesidad clínica de que la madre reciba Mekinist y con los posibles efectos adversos sobre el lactante causados por Mekinist o por la enfermedad subyacente de la madre.

Mujeres y varones con capacidad de procrear

Anticoncepción

Se debe advertir a las mujeres con capacidad de procrear de que en estudios en animales se ha demostrado que Mekinist es nocivo para el desarrollo del feto. Se recomienda que las mujeres con capacidad de procrear que sean sexualmente activas utilicen un método anticonceptivo eficaz (con una tasa de embarazos accidentales inferior al 1%) durante el

tratamiento con Mekinist y durante los cuatro meses posteriores a la finalización de dicho tratamiento.

Se debe comunicar a las mujeres con capacidad de procrear tratadas con Mekinist en combinación con dabrafenib que este último medicamento puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales, por lo que deben utilizar un método anticonceptivo alternativo, por ejemplo, un método de barrera.

Esterilidad

No hay información relativa al efecto de Mekinist sobre la fertilidad en seres humanos. No se han llevado a cabo estudios de fertilidad en animales, pero se han observado efectos adversos en los órganos reproductores de las hembras. Mekinist puede afectar a la fertilidad de los seres humanos.

Sobredosis

Signos y síntomas

No se ha comunicado ningún caso de sobredosis. En los ensayos clínicos no se notificaron casos de dosis de Mekinist superiores a 4 mg una vez al día. En los ensayos clínicos se han evaluado dosis de hasta 4 mg por vía oral una vez al día, y dosis de carga de 10 mg por vía oral una vez al día administradas durante dos días consecutivos.

Tratamiento

La actuación tras una sobredosis debe ajustarse a las indicaciones clínicas o a las recomendaciones del centro nacional de toxicología, si existen. No existe un tratamiento específico para una sobredosis de trametinib. Si se produce una sobredosis, el paciente debe recibir tratamiento sintomático y mantenerse adecuadamente vigilado según sea necesario. No se prevé que la hemodiálisis mejore la eliminación, ya que el trametinib se encuentra unido en gran medida a las proteínas plasmáticas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación.**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Modificación de reacciones adversas, interacciones y sobredosis.**
- **Inserto (NPI) Ref. No. 2016-PSB/GLC-0823-s, fecha de distribución 29 de junio de 2016**
- **Declaración Sucinta (BSS), Ref. No. 2016-PSB/GLC-0823-s, fecha de distribución 29 de junio de 2016**

Nueva dosificación:

Posología y administración

El tratamiento con Mekinist debe ser instaurado por un médico experimentado en el uso de tratamientos antineoplásicos.

Posología

Población destinataria general

Adultos

Para seleccionar los pacientes aptos para ser tratados con Mekinist en monoterapia o en combinación con dabrafenib es necesario confirmar la mutación BRAF V600 mediante una prueba autorizada o validada.

Cuando Mekinist se utilice en combinación con dabrafenib es necesario consultar la información relativa a la prescripción de dabrafenib. La dosis recomendada de Mekinist, tanto en monoterapia como en combinación con dabrafenib, es de 2 mg administrados por vía oral una vez al día con un vaso lleno de agua.

Mekinist se debe tomar con el estómago vacío, al menos una hora antes o dos horas después de una comida.

Cuando se administran Mekinist y dabrafenib en combinación, se debe tomar la dosis diaria de Mekinist a la misma hora todos los días, junto con la dosis matutina o vespertina de dabrafenib.

Si se olvida tomar a tiempo una dosis de Mekinist, la dosis olvidada únicamente se debe tomar si faltan más de 12 horas para la siguiente dosis programada.

Ajustes de la dosis

Monoterapia y tratamiento combinado con dabrafenib

La aparición de eventos adversos o reacciones adversas puede exigir una interrupción temporal del tratamiento, una reducción de la dosis o una suspensión definitiva del tratamiento (véanse la Tabla 1 y la Tabla 2).

Tabla 1 Reducciones recomendadas de la dosis de Mekinist

Nivel de dosis	Dosis de Mekinist
Dosis inicial	2 mg una vez al día
Primera reducción de la dosis	1,5 mg una vez al día

Segunda reducción de la dosis	1 mg una vez al día
--	--------------------------------

No se recomienda realizar ajustes de la dosis de Mekinist —ya sea en monoterapia o en combinación con dabrafenib— que impliquen una dosis inferior a 1 mg una vez al día.

Tabla 2: Esquema de modificación de la dosis de Mekinist

Grado (CTC-AE)*	Modificaciones de la dosis
Grado 1 o grado 2 (tolerable)	Continuar el tratamiento y vigilar a los pacientes según esté clínicamente indicado.
Grado 2 (intolerable) o grado 3	Interrumpir el tratamiento hasta que la toxicidad sea de grado 0 o 1 y reducir la dosis en un nivel cuando se reinicie el tratamiento.
Grado 4	Suspender permanentemente el tratamiento, o interrumpirlo temporalmente hasta que la toxicidad sea de grado 0 a 1 y reducir la dosis en un nivel cuando se reinicie el tratamiento.

*** Grado de intensidad de los eventos adversos clínicos según la versión 4.0 de los Criterios terminológicos comunes para eventos adversos (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTC-AE] v4.0).**

Cuando las reacciones adversas del paciente se mantengan eficazmente bajo control, se puede considerar volver a aumentar la dosis siguiendo los mismos pasos que para su reducción. La dosis de Mekinist no debe superar los 2 mg una vez al día.

Si se producen toxicidades relacionadas con el tratamiento cuando Mekinist se utiliza en combinación con dabrafenib, la reducción de la dosis, interrupción temporal del tratamiento o suspensión definitiva de este deben aplicarse de forma simultánea para ambos medicamentos, excepto en los casos que se indican a continuación.

Excepciones en las que solo es necesario modificar la dosis de Mekinist:

- Reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)
- Oclusión venosa retiniana (OVR) y desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR)
- Neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

Actuación en caso de reducción de la FEVI o disfunción del ventrículo izquierdo: El tratamiento con Mekinist se debe interrumpir en pacientes que han tenido de manera asintomática una reducción absoluta > 10% de la FEVI en comparación con el valor basal y que está por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) del centro. Si se utiliza trametinib en combinación con dabrafenib, el tratamiento con este último puede continuar a la misma dosis. Si se recuperan los valores de la FEVI, se puede reiniciar el tratamiento con trametinib, pero la dosis se debe reducir en un nivel y hay que realizar una vigilancia estrecha de los pacientes. Si la disfunción del ventrículo izquierdo es de grado 3 o 4 o no se recuperan los valores basales de la FEVI al repetir la prueba, se debe suspender permanentemente la administración de Mekinist.

Actuación en caso de oclusión venosa retiniana (OVR) y desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR): Si se diagnostica DEPR, se debe seguir el esquema de modificación de la dosis de Mekinist indicado anteriormente en la Tabla 2 para eventos adversos de grado 2 intolerables y grado 3 y, si se está utilizando Mekinist en combinación con dabrafenib, debe continuarse el tratamiento con este último a la misma dosis.

Actuación en caso de neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial (EPI): Para eventos de neumonitis, se deben seguir las pautas de modificación de la dosis que figuran en la Tabla 2 solo para Mekinist; no es necesario modificar la dosis de dabrafenib cuando se administra en combinación con Mekinist.

Consulte las pautas de modificación de la dosis en la información relativa a la prescripción de dabrafenib.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Mekinist en pacientes pediátricos, por lo que no se recomienda su uso en ese grupo etario.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes mayores de 65 años.

Pacientes con disfunción renal

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada. La disfunción renal leve o moderada no ha mostrado efectos significativos en la farmacocinética poblacional de trametinib. No se dispone de datos clínicos con trametinib en pacientes con disfunción renal severa y, por lo tanto, no se puede determinar la posible necesidad de ajustar la dosis inicial. El trametinib se debe utilizar con precaución en pacientes con disfunción renal severa.

Pacientes con disfunción hepática

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con disfunción hepática leve. En un análisis de farmacocinética poblacional, la depuración del trametinib oral, y por lo tanto la exposición, no difirió significativamente entre los pacientes con disfunción hepática leve y los pacientes con una función hepática normal. No existen datos clínicos en pacientes con disfunción hepática moderada o severa y, por lo tanto, no se puede determinar la posible necesidad de ajustar la dosis inicial. El trametinib se debe utilizar con precaución en pacientes con disfunción hepática moderada o severa.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias y precauciones:

Reducción de la FEVI/disfunción del ventrículo izquierdo:

Se ha referido que Mekinist disminuye la FEVI. En ensayos clínicos, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición por primera vez de disfunción del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca y disminución de la FEVI en pacientes tratados

con Mekinist en monoterapia o en combinación con dabrafenib fue de 2 a 5 meses. Mekinist se debe emplear con precaución en pacientes con enfermedades que puedan afectar a la función del ventrículo izquierdo. La FEVI se debe evaluar en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Mekinist, con una recomendación de seguimiento periódico en las 8 semanas posteriores al inicio del tratamiento, según el criterio clínico. Se debe seguir evaluando la FEVI durante el tratamiento con trametinib según esté clínicamente indicado.

Hemorragia:

En pacientes tratados con Mekinist en monoterapia y en combinación con dabrafenib se han producido complicaciones hemorrágicas, algunas de ellas graves (. Entre los 559 pacientes con melanoma metastásico tratados con Mekinist en combinación con dabrafenib hubo 6 casos mortales de hemorragia intracraneal (1%). Tres de estos casos corresponden al estudio MEK115306 (COMBI-d) y otros tres al estudio MEK116513 (COMBI-v).

Deficiencia visual:

En pacientes tratados con Mekinist, se han observado trastornos visuales como coriorretinopatías o desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR) y oclusión venosa retiniana (OVR). En los ensayos clínicos con Mekinist se han notificado síntomas como visión borrosa, disminución de la agudeza visual y otros fenómenos visuales. Mekinist no está recomendado en pacientes con antecedentes de OVR. Se debe realizar una evaluación oftalmológica exhaustiva al inicio y durante el tratamiento con Mekinist, si está clínicamente justificado. Si los pacientes refieren trastornos visuales en cualquier momento durante el tratamiento con Mekinist, se debe realizar una evaluación oftalmológica adicional. En caso de detectarse una anomalía retiniana, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Mekinist y considerar la remisión a un retinólogo. Si se diagnostica DEPR, se debe seguir el esquema de modificación de la dosis indicado en la Tabla 2 para la subcategoría «intolerable». En los pacientes que sufran OVR se debe suspender permanentemente el tratamiento con trametinib.

Exantema:

En los estudios clínicos con Mekinist, se han observado erupciones cutáneas en aproximadamente el 60% de los pacientes que lo recibían en monoterapia y en un 20-30% de los que lo recibían en combinación con dabrafenib. La mayoría de estos casos fueron de grado 1 o 2 y no requirieron interrupciones del tratamiento ni reducciones de dosis.

Trombosis venosa profunda (TVP) / embolia pulmonar (EP)

Se pueden dar casos de TVP y EP cuando se administra Mekinist en monoterapia o en combinación con dabrafenib. Si el paciente presenta síntomas de embolia

pulmonar o trombosis venosa profunda, debe solicitar asistencia médica inmediatamente.

Fiebre:

Se han notificado casos de fiebre en los ensayos clínicos con Mekinist. La incidencia y severidad de la fiebre aumentan cuando trametinib se emplea en combinación con dabrafenib. En pacientes con melanoma que recibieron tratamiento combinado con una dosis de 150 mg de dabrafenib dos veces al día y una dosis de Mekinist 2 mg (2 mg de trametinib) una vez al día y presentaron fiebre, aproximadamente la mitad de los primeros episodios de fiebre se produjeron en el primer mes de tratamiento. Alrededor de una tercera parte de los pacientes que recibieron el tratamiento combinado y tuvieron fiebre presentaron 3 o más episodios. La fiebre puede cursar con escalofríos severos, deshidratación e hipotensión, que en algunos casos puede provocar insuficiencia renal aguda. Se deben vigilar los niveles de creatinina sérica y otros indicadores de la función renal durante los episodios severos de fiebre y tras ellos. Se han observado eventos febriles graves de origen no infeccioso. En los ensayos clínicos, estos eventos respondieron bien a la interrupción del tratamiento, a la reducción de la dosis o a ambos, así como al tratamiento sintomático.

En relación con el tratamiento de la fiebre, consúltese toda la información relativa a la prescripción de dabrafenib.

Colitis y perforación gastrointestinal

En pacientes tratados con Mekinist en monoterapia y en combinación con dabrafenib se han notificado colitis y perforación gastrointestinal, en algunos casos con desenlace mortal. El tratamiento con Mekinist en monoterapia o en combinación con dabrafenib debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de perforación gastrointestinal como antecedentes de diverticulitis, metástasis gastrointestinales y uso simultáneo de medicamentos que supongan un riesgo conocido de perforación gastrointestinal.

En caso de que el paciente presente síntomas de colitis o perforación gastrointestinal, deberá solicitar asistencia médica inmediatamente.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Tratamiento combinado con trametinib y dabrafenib:

La seguridad del tratamiento con Mekinist en combinación con dabrafenib se ha evaluado en 2 estudios aleatorizados de fase III en pacientes con melanoma irreseccable o metastásico con mutación de BRAF, tratados con Mekinist 2 mg

administrado por vía oral una vez al día y 150 mg de dabrafenib administrado por vía oral dos veces al día. Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) observadas durante el tratamiento combinado con Mekinist y dabrafenib fueron fiebre, fatiga, náuseas, cefalea, escalofríos, diarrea, exantema, artralgia, hipertensión, vómitos, edema periférico y tos.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos en pacientes con melanoma metastásico:

Los eventos adversos registrados en los estudios clínicos en pacientes con melanoma metastásico se enumeran con arreglo a las clases principales de órganos, aparatos o sistemas del MedDRA, en la Tabla 3 para Mekinist en combinación con dabrafenib. En cada clase, los eventos adversos se enumeran por orden decreciente de frecuencia. En cada categoría de frecuencia, los eventos adversos se presentan por orden de severidad decreciente. Las categorías de frecuencias de los distintos efectos adversos se ajustan a la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$).

La Tabla 3 muestra los eventos adversos observados durante el uso de Mekinist en combinación con dabrafenib; se indican los datos correspondientes al estudio aleatorizado de fase III con doble enmascaramiento MEK115306 (N = 209) y los datos de seguridad combinados correspondientes al estudio MEK115306 (N = 209) y al estudio aleatorizado de fase III sin enmascaramiento MEK116513 (N = 350).

Tabla 3: Melanoma: eventos adversos asociados al uso combinado de Mekinist y dabrafenib

Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) <i>n</i> = 209	MEK115306 y MEK116513 (datos combinados) <i>n</i> = 559
Infecciones e infestaciones		
Infección de las vías urinarias	Muy frecuente	Frecuente
Rinofaringitis	Muy frecuente	Muy frecuente
Celulitis	Frecuente	Frecuente

Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) <i>n</i> = 209	MEK115306 y MEK116513 (datos combinados) <i>n</i> = 559
Foliculitis	Frecuente	Frecuente
Paroniquia	Frecuente	Frecuente
Exantema pustuloso	Frecuente	Frecuente
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)		
Carcinoma de células escamosas (CCE) cutáneo, que abarca: CCE de la piel, CCE <i>in situ</i> (enfermedad de Bowen) y queratoacantoma	Frecuente	Frecuente
Papiloma, incluido el papiloma cutáneo	Frecuente	Frecuente
Queratosis seborreica	Frecuente	Frecuente
Acrocordón (fibroma blando)	Frecuente	Infrecuente
Nuevo melanoma primario	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Neutropenia	Muy frecuente	Frecuente
Anemia	Frecuente	Frecuente
Trombocitopenia	Frecuente	Frecuente
Leucopenia	Frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema inmunitario		
Hipersensibilidad	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		

Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) n = 209	MEK115306 y MEK116513 (datos combinados) n = 559
Disminución del apetito	Muy frecuente	Muy frecuente
Deshidratación	Frecuente	Frecuente
Hiperglucemia	Frecuente	Frecuente
Hiponatremia	Frecuente	Frecuente
Hipofosfatemia	Frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	Muy frecuente	Muy frecuente
Mareo	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos oculares		
Visión borrosa	Frecuente	Frecuente
Deficiencia visual	Frecuente	Frecuente
Coriorretinopatía	Infrecuente	Infrecuente
Uveítis	Infrecuente	Infrecuente
Desprendimiento de retina	Infrecuente	Infrecuente
Edema periorbitario	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos cardíacos		
Disminución de la fracción de eyección	Frecuente	Frecuente
Disfunción del ventrículo izquierdo	No notificado	Infrecuente
Insuficiencia cardíaca	No notificado	Infrecuente
Bradicardia	Frecuente	Frecuente
Trastornos vasculares		
Hipertensión	Muy frecuente	Muy frecuente

Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) <i>n</i> = 209	MEK115306 y MEK116513 (datos combinados) <i>n</i> = 559
Hemorragia ¹⁾	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipotensión	Frecuente	Frecuente
Linfedema	Infrecuente	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	Muy frecuente	Muy frecuente
Disnea	Frecuente	Frecuente
Neumonitis	Infrecuente	Infrecuente
Enfermedad pulmonar intersticial	No notificado	Infrecuente
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal	Muy frecuente	Muy frecuente
Estreñimiento	Muy frecuente	Muy frecuente
Diarrea	Muy frecuente	Muy frecuente
Náuseas	Muy frecuente	Muy frecuente
Vómitos	Muy frecuente	Muy frecuente
Xerostomía	Frecuente	Frecuente
Estomatitis	Frecuente	Frecuente
Pancreatitis	Infrecuente	Infrecuente
Perforación gastrointestinal	No notificado	Infrecuente
Colitis	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Xerodermia	Muy frecuente	Muy frecuente

Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) n = 209	MEK115306 y MEK116513 (datos combinados) n = 559
Prurito	Muy frecuente	Muy frecuente
Exantema	Muy frecuente	Muy frecuente
Dermatitis acneiforme	Muy frecuente	Frecuente
Eritema	Frecuente	Frecuente
Queratosis actínica	Frecuente	Frecuente
Sudores nocturnos	Frecuente	Frecuente
Hiperqueratosis	Frecuente	Frecuente
Alopecia	Frecuente	Frecuente
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Frecuente	Frecuente
Lesión cutánea	Frecuente	Frecuente
Hiperhidrosis	Frecuente	Frecuente
Fisuras de la piel	Frecuente	Frecuente
Paniculitis	Frecuente	Frecuente
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo		
Artralgia	Muy frecuente	Muy frecuente
Mialgia	Muy frecuente	Muy frecuente
Dolor en una extremidad	Muy frecuente	Muy frecuente
Espasmos musculares	Frecuente	Frecuente
Incremento de la creatina fosfocinasa en sangre	Frecuente	Frecuente
Rabdomiólisis	No notificado	Infrecuente

Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) n = 209	MEK115306 y MEK116513 (datos combinados) n = 559
Trastornos renales		
Insuficiencia renal	Infrecuente	Frecuente
Nefritis	Infrecuente	Infrecuente
Insuficiencia renal aguda	No notificado	Infrecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga	Muy frecuente	Muy frecuente
Edema periférico	Muy frecuente	Muy frecuente
Fiebre	Muy frecuente	Muy frecuente
Escalofríos	Muy frecuente	Muy frecuente
Astenia	Muy frecuente	Muy frecuente
Inflamación de mucosas	Frecuente	Frecuente
Síndrome pseudogripal	Frecuente	Frecuente
Edema facial	Frecuente	Frecuente
Exploraciones complementarias		
Alanina aminotransferasa elevada	Muy frecuente	Muy frecuente
Aspartato aminotransferasa elevada	Muy frecuente	Muy frecuente
Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Frecuente	Frecuente

Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) <i>n</i> = 209	MEK115306 y MEK116513 (datos combinados) <i>n</i> = 559
γ-glutamyltransferasa elevada	Frecuente	Frecuente

1) La mayoría de los casos de hemorragia fueron leves, pero se han registrado casos importantes definidos como «hemorragia sintomática en una zona crítica u órgano crítico», así como hemorragias iintracraneales mortales.

Interacciones

En monoterapia

Dado que el trametinib es metabolizado principalmente mediante desacetilación mediada por enzimas hidrolíticas (entre ellas las carboxilesterasas), es poco probable que su farmacocinética se vea afectada por otros fármacos a través de interacciones metabólicas. La exposición a dosis múltiples de trametinib no se vio afectada por la administración concomitante de un inductor del citocromo P450 3A4 (CYP3A4).

Según los datos *in vitro* e *in vivo*, es improbable que Mekinist afecte significativamente a la farmacocinética de otros medicamentos a través de interacciones con las enzimas del CYP o los transportadores. La administración de dosis múltiples de Mekinist 2 mg una vez al día no tuvo efectos clínicamente relevantes en la $C_{máx}$ ni en la AUC de dabrafenib (un sustrato del CYP2C8/CYP3A4) cuando se administró una dosis única de este último.

Tratamiento combinado con dosis fijas o variables

En combinación con dabrafenib

La administración concomitante de dosis múltiples de dabrafenib 150 mg dos veces al día y Mekinist 2 mg una vez al día provocó un aumento del 16% en la $C_{máx}$ de dabrafenib y del 23% en su AUC. En un análisis de farmacocinética poblacional, se calculó un pequeño descenso de la biodisponibilidad del trametinib, correspondiente a una disminución del 12% de la AUC, cuando dabrafenib se administra en combinación con Mekinist. Estos cambios en la $C_{máx}$ y la AUC del dabrafenib y el trametinib se consideran clínicamente irrelevantes. Consulte en la información relativa a la prescripción de dabrafenib las interacciones farmacológicas asociadas a dabrafenib en monoterapia.

Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear

Embarazo

Resumen de los riesgos

Mekinist puede provocar daños fetales si se administra a embarazadas. No existen estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de Mekinist durante el embarazo. Los estudios de la función reproductora realizados en animales (ratas y conejos) demostraron que el trametinib induce toxicidad materna y en el desarrollo. En el caso de las ratas, se observó un descenso del peso fetal y un aumento de la incidencia de pérdidas embrionarias posteriores a la implantación después de una exposición materna a concentraciones de trametinib correspondientes a 0,3 y 1,8 veces la exposición alcanzada en el ser humano cuando se administra la máxima dosis recomendada de 2 mg una vez al día. En las conejas, se observó un descenso del peso fetal y un aumento de la incidencia de alteraciones de la

osificación y de pérdidas embrionarias posteriores a la implantación después de una exposición materna a concentraciones de trametinib correspondientes a 0,09 y 0,3 veces la exposición alcanzada en el ser humano cuando se administra la máxima dosis recomendada de 2 mg una vez al día. Debe advertirse a las pacientes embarazadas del riesgo para el feto.

Datos en animales

En estudios del desarrollo embriofetal, las ratas y conejas recibieron dosis orales de trametinib de hasta 0,125 mg/kg/día y 0,31 mg/kg/día, respectivamente, durante el periodo de la organogénesis. En ratas, con dosis de $\geq 0,031$ mg/kg/día y 0,125 mg/kg/día, la exposición sistémica materna (AUC) fue, respectivamente, de 110 ng*h/ml y 684 ng*h/ml, lo que corresponde aproximadamente a 0,3 y 1,8 veces la exposición alcanzada en el ser humano cuando se administra la máxima dosis recomendada de 2 mg una vez al día. Con dosis de $\geq 0,031$ mg/kg/día, la toxicidad para el desarrollo se manifestó como descenso del peso fetal. Con dosis de 0,125 mg/kg/día se observó toxicidad materna e incremento de las pérdidas embrionarias posteriores a la implantación. En conejas, con dosis de $\geq 0,039$ mg/kg/día y 0,15 mg/kg/día, la exposición sistémica materna (AUC) fue, respectivamente, de 31,9 ng*h/ml y 127 ng*h/ml, lo que corresponde aproximadamente a 0,09 y 0,3 veces la exposición alcanzada en el ser humano cuando se administra la máxima dosis recomendada de 2 mg una vez al día. Con dosis de $\geq 0,039$ mg/kg/día, la toxicidad para el desarrollo se manifestó como descenso del peso fetal y aumento de la incidencia de alteraciones en la osificación. Con dosis de 0,15 mg/kg/día se produjo un aumento de las pérdidas embrionarias posteriores a la implantación con respecto a los animales de control, con casos de pérdida total de la camada.

Lactancia

Resumen de los riesgos

No existen datos sobre el efecto de Mekinist sobre el niño amamantado ni sobre el efecto de Mekinist en la producción de leche materna. Como numerosos fármacos pasan a la leche materna humana, y ante la posibilidad de reacciones adversas causadas por Mekinist en los lactantes amamantados, debe advertirse a las mujeres lactantes de los riesgos para el niño. Los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud del niño deben sopesarse con la necesidad clínica de que la madre reciba Mekinist y con los posibles efectos adversos sobre el lactante causados por Mekinist o por la enfermedad subyacente de la madre.

Mujeres y varones con capacidad de procrear

Anticoncepción

Se debe advertir a las mujeres con capacidad de procrear de que en estudios en animales se ha demostrado que Mekinist es nocivo para el desarrollo del feto. Se recomienda que las mujeres con capacidad de procrear que sean sexualmente activas utilicen un método anticonceptivo eficaz (con una tasa de embarazos accidentales inferior al 1%) durante el tratamiento con Mekinist y durante los cuatro meses posteriores a la finalización de dicho tratamiento.

Se debe comunicar a las mujeres con capacidad de procrear tratadas con Mekinist en combinación con dabrafenib que este último medicamento puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales, por lo que deben utilizar un método anticonceptivo alternativo, por ejemplo, un método de barrera.

Esterilidad

No hay información relativa al efecto de Mekinist sobre la fertilidad en seres humanos. No se han llevado a cabo estudios de fertilidad en animales, pero se han observado efectos adversos en los órganos reproductores de las hembras. Mekinist puede afectar a la fertilidad de los seres humanos.

Sobredosis

Signos y síntomas

No se ha comunicado ningún caso de sobredosis. En los ensayos clínicos no se notificaron casos de dosis de Mekinist superiores a 4 mg una vez al día. En los ensayos clínicos se han evaluado dosis de hasta 4 mg por vía oral una vez al día, y dosis de carga de 10 mg por vía oral una vez al día administradas durante dos días consecutivos.

Tratamiento

La actuación tras una sobredosis debe ajustarse a las indicaciones clínicas o a las recomendaciones del centro nacional de toxicología, si existen. No existe un tratamiento específico para una sobredosis de trametinib. Si se produce una sobredosis, el paciente debe recibir tratamiento sintomático y mantenerse adecuadamente vigilado según sea necesario. No se prevé que la hemodiálisis mejore la eliminación, ya que el trametinib se encuentra unido en gran medida a las proteínas plasmáticas.

3.1.9.9 TEARS NATURALE FREE SOLUCIÓN OFTÁLMICA ESTERIL

Expediente : 46304
 Radicado : 2016171385
 Fecha : 29/11/2016
 Interesado : Laboratorios Alcon de Colombia S.A.

Composición: Cada mL contiene 1mg de Dextran 70 + 3mg de Hidroxipropilmetilcelulosa

Forma farmacéutica: Solución oftálmica estéril.

Indicaciones: Lagrimas artificiales.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes. Si usted experimenta dolor en los ojos, cambios en la visión o persiste el enrojecimiento o irritación por más de 72 horas, debe suspender el tratamiento y consultar a su médico: el uso exagerado de este producto puede incrementar el enrojecimiento. Las mujeres embarazadas y lactantes deberán consultar a su médico antes de usar el producto.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de interacciones, reacciones adversas y sobredosis.

El interesado solicita armonizar las contraindicaciones, advertencias y precauciones a lo especificado a continuación, cabe mencionar que esta armonización se solicita con el fin de armonizar la información contenida en el inserto aprobado en la Resolución No.2016003626 de 5 Febrero de 2016

Nueva dosificación:

Tópica.

Instilar una o dos gotas en el (los) ojo (s) afectado(s), segun sea necesario

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.

Precauciones y advertencias:

Si los pacientes experimentan dolor de cabeza, dolor ocular, cambios en la visión, irritación de los ojos, enrojecimiento persistente o si la condición empeora o persiste durante más de 72 horas, discontinuar su uso y consulte a su médico.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Fertilidad:

No hay efectos conocidos de tears naturale Solución Oftálmica Estéril, en la fertilidad masculina o la fertilidad femenina. El Dextran 70 y la Hidroxipropilmetilcelulosa son compuestos farmacológicamente inertes y no se espera que tenga ningún efecto sobre la fertilidad.

Embarazo

No se anticipan efectos durante el embarazo, ya que la exposición sistémica a Dextran 70 e Hidroxipropilmetilcelulosa, no es significativa después de la administración ocular topica. Además Dextran 70 e Hidroxipropilmetilcelulosa son farmacológicamente inertes. tears naturale Solución Oftálmica Estéril, se puede utilizar durante el embarazo.

Lactancia

No se anticipan efectos sobre el recién nacido o lactante, ya que la exposición sistémica de la madre lactante a Dextran 70 e Hidroxipropilmetilcelulosa, no es significativa. Además, ambos compuestos son farmacológicamente inertes. tears naturale Solución Oftálmica Estéril, puede ser utilizado durante la lactancia.

Efectos sobre la capacidad de conducir y operar maquinaria:

Visión borrosa temporal u otras alteraciones visuales pueden afectar la habilidad de conducir o usar maquinaria. Si se presenta visión borrosa después de la instilación, el paciente debe esperar hasta que la visión se aclare antes de conducir o usar maquinaria.

Nuevas reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas durante los ensayos clínicos con TEARS NATURALE Solución Oftálmica Esteril, y se clasifican de acuerdo con el siguiente criterio: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), muy raras ($< 1/10,000$). Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Clasificación de	Termino MedDRA (v.13.1)
Desordenes Oculares	Muy Frecuentes: Vision Borrosa Frecuentes: Ojo seco, desordenes en los parpados, sensación anormal en los ojos, sensación de cuerpo extraño en los ojos, discomfort ocular. Poco frecuentes: prurito ocular, irritación ocular, hiperemia ocular.

Reacciones adversas adicionales identificados a partir de vigilancia post-comercialización incluyen los siguientes. Las frecuencias no pueden estimarse a partir de los datos disponibles:

Clasificación de órganos y	Termino MedDRA
Desordenes del sistema inmune	Hipersensibilidad
Desordenes del sistema nervioso	Dolor de cabeza
Desordenes oculares	Eritema del párpado, dolor ocular, hinchazón ocular, secreción ocular, costras en la margen del párpado, lagrimeo incrementado.

Sobredosis:

Debido a las características del producto, no se esperan efectos tóxicos con una sobredosis ocular de este producto, o en el evento de ingestión accidental del contenido de un frasco.

Interacción de medicamentos y otras formas de interacción:

Aunque no se han desarrollado estudios de interacción, no se esperan interacciones clínicas relevantes

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación.**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Modificación de interacciones, reacciones adversas y sobredosis.**

Nueva dosificación:

Tópica.

Instilar una o dos gotas en el (los) ojo (s) afectado(s), según sea necesario

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.

Nuevas precauciones y advertencias:

Si los pacientes experimentan dolor de cabeza, dolor ocular, cambios en la visión, irritación de los ojos, enrojecimiento persistente o si la condición empeora o persiste durante más de 72 horas, discontinuar su uso y consulte a su médico.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Fertilidad:

No hay efectos conocidos de tears naturale Solución Oftálmica Estéril, en la fertilidad masculina o la fertilidad femenina. El Dextran 70 y la Hidroxipropilmetilcelulosa son compuestos farmacológicamente inertes y no se espera que tenga ningún efecto sobre la fertilidad.

Embarazo

No se anticipan efectos durante el embarazo, ya que la exposición sistémica a Dextran 70 e Hidroxipropilmetilcelulosa, no es significativa después de la administración ocular topica. Además Dextran 70 e Hidroxipropilmetilcelulosa son farmacológicamente inertes. tears naturale Solución Oftálmica Estéril, se puede utilizar durante el embarazo.

Lactancia

No se anticipan efectos sobre el recién nacido o lactante, ya que la exposición sistémica de la madre lactante a Dextran 70 e Hidroxipropilmetilcelulosa, no es significativa. Además, ambos compuestos son farmacológicamente inertes. tears naturale Solución Oftálmica Estéril, puede ser utilizado durante la lactancia.

Efectos sobre la capacidad de conducir y operar maquinaria:

Visión borrosa temporal u otras alteraciones visuales pueden afectar la habilidad de conducir o usar maquinaria. Si se presenta visión borrosa después de la instilación, el paciente debe esperar hasta que la visión se aclare antes de conducir o usar maquinaria.

Nuevas reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas durante los ensayos clínicos con TEARS NATURALE Solución Oftálmica Estéril, y se clasifican de acuerdo con el siguiente criterio: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), muy raras ($< 1/10,000$). Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Clasificación	de	Termino MedDRA (v.13.1)
---------------	----	-------------------------

Desordenes Oculares	Muy Frecuentes: Vision Borrosa Frecuentes: Ojo seco, desordenes en los párpados, sensación anormal en los ojos, sensación de cuerpo extraño en los ojos, discomfort ocular. Poco frecuentes: prurito ocular, irritación ocular, hiperemia ocular.
---------------------	---

Reacciones adversas adicionales identificados a partir de vigilancia post-comercialización incluyen los siguientes. Las frecuencias no pueden estimarse a partir de los datos disponibles:

Clasificación de órganos y	Termino MedDRA
Desordenes del sistema inmune	Hipersensibilidad
Desordenes del sistema	Dolor de cabeza
Desordenes oculares	Eritema del párpado, dolor ocular, hinchazón ocular, secreción ocular, costras en la margen del párpado, lagrimeo incrementado.

Sobredosis:

Debido a las características del producto, no se esperan efectos tóxicos con una sobredosis ocular de este producto, o en el evento de ingestión accidental del contenido de un frasco.

Interacción de medicamentos y otras formas de interacción:

Aunque no se han desarrollado estudios de interacción, no se esperan interacciones clínicas relevantes

3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

A) PRODUCTOS BIOLÓGICOS

3.3.1 LUCENTIS ® 10 mg/mL SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 19977793

Radicado : 2016177106
Fecha : 09/12/2016
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada vial [frasco ampolla] contiene 2,3 mg de ranibizumab en 0,23 ml de solución.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Lucentis está indicado para el tratamiento de:

- la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) de tipo neovascular ("húmeda");
- la disfunción visual debida a edema macular diabético (EMD);
- la disfunción visual debida a edema macular secundario a oclusión de vena retiniana (OVR) (oclusión de rama venosa retiniana -ORVR- u oclusión de la vena central de la retina -OVCR-)
- la disfunción visual debida a neovascularización coroidea (NVC) secundaria a miopía patológica (MP).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa o alguno de sus excipientes. Pacientes con infección periocular u ocular activas o sospechosas. Pacientes con inflamación intraocular activa.

Advertencias y precauciones:

Reacciones relacionadas con la inyección intravítrea:

Las inyecciones intravítreas, como las de lucentis, se han asociado con endoftalmitis, inflamación intraocular, desprendimiento de retina regmatógeno, desgarros retinianos y catarata traumática iatrogénica. Siempre que se administre lucentis se deben emplear técnicas asépticas adecuadas.

Además, debe vigilarse a los pacientes durante la semana posterior a la inyección para poder administrar tratamiento temprano en caso de infección. Es preciso instruirlos para que notifiquen sin demora todo síntoma indicativo de endoftalmitis o cualquiera de los problemas mencionados.

Se han observado aumentos transitorios de la presión intraocular (pio) en los 60 minutos siguientes a la inyección de lucentis. También se han descrito aumentos sostenidos de la pio. Se deben vigilar la presión intraocular y la perfusión de la papila del nervio óptico y, en su caso, tratarlas adecuadamente.

Episodios tromboembólicos arteriales:

Existe el riesgo de que se produzcan episodios tromboembólicos arteriales tras la administración intravítrea de inhibidores del vegf (factor de crecimiento del endotelio vascular). En los estudios de fase III de la dmae neovascular, la frecuencia general de dichos episodios era similar en los pacientes tratados con ranibizumab y en los controles. La frecuencia de accidentes cerebrovasculares era numéricamente superior entre los pacientes tratados con 0,5 mg de ranibizumab respecto a los que recibieron 0,3 mg o a los controles, pero las diferencias no eran estadísticamente significativas. Dichas diferencias pueden ser mayores en pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular, entre ellos los antecedentes personales de otro accidente cerebrovascular o de accidente isquémico transitorio. Por consiguiente, en estos pacientes, el médico debe valorar detenidamente si el tratamiento con lucentis es adecuado y si los beneficios previstos justifican claramente los riesgos.

Inmunogenia:

Como todas las proteínas terapéuticas, lucentis tiene capacidad inmunógena.

Tratamiento bilateral:

Los datos disponibles no indican que el tratamiento bilateral eleve el riesgo de reacciones adversas sistémicas. Poblaciones de pacientes en las que los datos son limitados. No se ha estudiado el tratamiento con lucentis en pacientes con infecciones sistémicas en actividad ni en pacientes con trastornos oculares concurrentes tales como un desprendimiento de retina o un agujero macular.

Conducción y uso de máquinas:

El procedimiento terapéutico con lucentis puede inducir trastornos visuales pasajeros que pueden afectar a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Los pacientes que experimenten signos de tales trastornos no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que dichos trastornos hayan desaparecido.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto versión de 05 de Agosto de 2016
- Información para prescribir versión de 05 de Agosto de 2016

Nueva dosificación:

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Viales [frascos ampolla] de un solo uso, únicamente para administración intravítrea. Administrar más de una inyección a partir de un mismo vial entraña riesgo de contaminación del producto y de una ulterior infección ocular. Lucentis debe ser administrado por un oftalmólogo cualificado y con experiencia en inyecciones intravítreas.

La dosis recomendada de Lucentis es de 0,5 mg administrados como una única inyección intravítrea. Ello corresponde a un volumen de inyección de 0,05 ml. El intervalo entre dosis inyectadas en un mismo ojo no debe ser inferior a un mes.

Población destinataria general

Tratamiento de la DMAE neovascular («húmeda»), de la disfunción visual debida a EMD o a edema macular secundario a OVR, y de la disfunción visual debida a NVC o a NVC secundaria a MP

El tratamiento se inicia con una inyección al mes hasta que se alcance la máxima agudeza visual o no se observen signos de actividad de la enfermedad.

Posteriormente, los intervalos entre revisiones y entre tratamientos deberá determinarlos el médico y dependerán de la actividad de la enfermedad, evaluada según la agudeza visual o parámetros anatómicos.

El seguimiento de la actividad de la enfermedad puede consistir en exploraciones clínicas, pruebas funcionales o exploraciones con técnicas de diagnóstico por la imagen (como la tomografía de coherencia óptica o la angiofluoresceingrafía).

Si se está tratando a los pacientes según una pauta de prolongación escalonada del intervalo entre tratamientos (o «pauta TAE», del inglés treat-and-extend regimen), se puede ampliar dicho intervalo hasta que se observen de nuevo signos de actividad de la enfermedad o de disfunción visual. El intervalo entre tratamientos debe prolongarse dos semanas más cada vez en el caso de la DMAE neovascular y la OVCR, y un mes más cada vez en el caso del EMD y la ORVR. Si vuelve a haber signos de actividad de la enfermedad, se acortará debidamente.

El tratamiento de la disfunción visual debida a NVC se determinará para cada paciente en particular según la actividad de la enfermedad. En el tratamiento de la disfunción visual debida a NVC secundaria a MP, muchos pacientes pueden necesitar solo una o dos inyecciones durante el primer año, mientras que otros pueden requerir tratamientos más frecuentes.

Lucentis y fotocoagulación con láser en el EMD y la ORVR

Lucentis se ha utilizado junto con la fotocoagulación con láser en ensayos clínicos. Cuando se administra Lucentis el mismo día que la fotocoagulación con láser, debe

inyectarse al menos 30 minutos después de esta. Se puede administrar Lucentis a pacientes que hayan sido tratados anteriormente con fotocoagulación con láser.

Poblaciones especiales

Disfunción hepática

No se ha estudiado la administración de Lucentis en pacientes con disfunción hepática. Aun así, dado que la exposición sistémica es insignificante, no se considera necesario adoptar medidas especiales en esta población.

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal.

Pacientes pediátricos

No se recomienda en uso de Lucentis en los niños y adolescentes porque los datos de seguridad y eficacia en estas subpoblaciones son insuficientes. Se dispone de datos limitados sobre pacientes adolescentes de entre 12 y 17 años con disfunción visual debida a NVC.

Pacientes geriátricos

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Modo de administración

Como con todos los medicamentos que se administran por vía parenteral, antes de administrar.

Lucentis se debe comprobar visualmente que no contiene partículas ni ha sufrido cambios de color.

La inyección debe realizarse en condiciones de asepsia, lo que comprende la antisepsia quirúrgica de las manos, el uso de guantes estériles, un campo estéril y un blefarostato estéril (o equivalente). Como medida de precaución, es preciso disponer de material para realizar una paracentesis estéril. Antes de administrar la inyección intravítrea deben considerarse detenidamente los antecedentes personales del paciente en lo relativo a reacciones de hipersensibilidad. Asimismo, antes de la inyección deben aplicarse una anestesia adecuada y un microbicida tópico de amplio espectro para desinfectar la piel de la región periocular, los párpados y la superficie ocular.

Se debe introducir la aguja de inyección en la cámara vítrea, entre 3,5 y 4,0 mm por detrás del limbo esclerocorneal, evitando el meridiano horizontal y dirigiéndola hacia el centro del globo ocular. Posteriormente se inyecta el volumen de 0,05 ml; las ulteriores inyecciones se aplicarán cada vez en un meridiano escleral distinto.

Nuevas indicaciones:

Lucentis está indicado para el tratamiento de:

- la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) de tipo neovascular («húmeda»);
- la disfunción visual debida a neovascularización coroidea (*);
- la disfunción visual debida a neovascularización coroidea (NVC) secundaria a miopía patológica (MP);
- la disfunción visual debida a edema macular diabético (EMD);
- la disfunción visual debida a edema macular secundario a oclusión de vena retiniana (OVR) (oclusión de rama venosa retiniana —ORVR— u oclusión de la vena central de la retina —OVCR—).

*Se adjunta el estudio CRFB002G2301 (MINERVA) como soporte de nuestra petición
A 12-month, randomized, double-masked, sham-controlled, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of 0.5 mg ranibizumab intravitreal injections in patients with visual impairment due to vascular endothelial growth factor (VEGF) driven choroidal neovascularization (CNV).

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Población con DMAE neovascular («húmeda»)

En el conjunto de los tres estudios comparativos de fase III (FVF2598g [MARINA], FVF2587g [ANCHOR] y FVF3192g [PIER]), la población de análisis de la seguridad se componía de 1315 pacientes, con una exposición al ranibizumab de 24 meses, de los que 440 recibieron la dosis recomendada de 0,5 mg.

Entre los eventos adversos graves relacionados con el procedimiento de inyección se registraron endoftalmítis, desprendimiento de retina regmatógeno, desgarro retiniano y catarata por traumatismo iatrogénico.

Otros eventos oculares graves observados en pacientes tratados con Lucentis son la inflamación intraocular y la presión intraocular elevada.

Los eventos adversos que se enumeran a continuación (Tabla 1) sucedieron con una frecuencia mayor (diferencia de 2 o más puntos porcentuales) entre los pacientes que recibieron tratamiento con 0,5 mg de ranibizumab (Lucentis) que entre los que recibieron el tratamiento de control según los datos agrupados de los tres estudios comparativos de fase III en la DMAE neovascular. Por consiguiente, se han considerado posibles reacciones adversas al medicamento. Los datos de seguridad expuestos a continuación incluyen también todos los eventos adversos que se registraron en los 440 pacientes con DMAE neovascular tratados con la dosis de 0,5 mg de Lucentis y de los que se sospechó

que estaban al menos potencialmente relacionados con el procedimiento de inyección o con el medicamento.

Población con EMD

Se estudió la seguridad de Lucentis en un ensayo de un año comparativo con tratamiento simulado (Resolve) y en un ensayo de un año comparativo con fotocoagulación con láser (RESTORE), llevados a cabo, respectivamente, en 102 y 235 pacientes con disfunción visual por EMD tratados con ranibizumab. El evento de infección urinaria, incluido en la categoría de «frecuente», cumplía los criterios para ser considerado una de las reacciones adversas enumeradas en la Tabla 1; por lo demás, en los ensayos RESOLVE y RESTORE se notificaron eventos oculares y extraoculares de frecuencia y severidad similares a las de los observados en los ensayos en pacientes con DMAE neovascular.

Población con OVR

Se estudió la seguridad de Lucentis en dos ensayos de 12 meses de duración (BRAVO y RUISE) llevados a cabo, respectivamente, en 264 y 261 pacientes que recibieron ranibizumab por presentar disfunción visual debida a edema macular secundario a RVR y a OVCR, respectivamente. En los ensayos BRAVO y CRUISE se notificaron eventos oculares y extraoculares de frecuencia y severidad similares a las de los observados en los ensayos en pacientes con DMAE neovascular.

Población con NVC

Se estudió la seguridad de Lucentis en un ensayo clínico de 12 meses de duración (MINERVA) en el que participaron 171 pacientes que recibieron ranibizumab por presentar disfunción visual debida a NVC. En estos pacientes, el perfil toxicológico concordaba con el observado en anteriores ensayos clínicos de Lucentis.

Población con MP

Se estudió la seguridad de Lucentis en un ensayo clínico de 12 meses de duración (RADIANCE) en el que participaron 224 pacientes que recibieron ranibizumab por presentar disfunción visual por NVC secundaria a MP. En este ensayo se notificaron eventos oculares y extraoculares de frecuencia y severidad similares a las de los observados en los ensayos en pacientes con DMAE neovascular.

Resumen tabulado de las reacciones adversas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos (Tabla 1) se citan según la clasificación de órganos, aparatos o sistemas del MedDRA. En cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se enumeran por orden decreciente de frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III):

muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 1 Reacciones adversas en los ensayos clínicos

Infecciones e infestaciones	
Muy frecuente	Rinofaringitis
Frecuente	Gripe (influenza), infección urinaria*
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	
Frecuente	Anemia
Trastornos psiquiátricos	
Frecuente	Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuente	Cefalea
Frecuente	Accidente cerebrovascular
Trastornos oculares	
Muy frecuentes	Inflamación intraocular, vitreítis, desprendimiento del vítreo, hemorragia retiniana, trastorno visual, dolor ocular, cuerpos flotantes en vítreo, hemorragia conjuntival, irritación ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos, aumento del lagrimeo, blefaritis, sequedad ocular, hiperemia ocular, prurito ocular.
Frecuentes	Degeneración retiniana, trastorno retiniano, desprendimiento de retina, desgarro retiniano, desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina, desgarro del epitelio pigmentario de la retina, descenso de la agudeza visual, hemorragia vítrea, trastorno del vítreo, uveítis, intis, iridociclitis, catarata, catarata subcapsular, opacificación de la cápsula posterior, queratitis punteada, abrasión corneal, exudado proteínico (flare) en la cámara anterior, visión borrosa, hemorragia en el punto de inyección, hemorragia ocular, conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, secreción ocular, fopsias, fotofobia, molestias oculares, edema palpebral, dolor palpebral, hiperemia conjuntival.
Infrecuentes	Ceguera, endoftalmitis, hipopión, hipema, queratopatía, sinequias iridianas, depósitos corneales, edema corneal, estrias corneales, dolor en el punto de inyección, irritación en el punto de inyección, sensación anormal en el ojo, irritación palpebral.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuente	Tos
Trastornos gastrointestinales	
Frecuente	Náuseas
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	
Frecuentes	Reacciones alérgicas (erupción, urticaria, prurito, eritema)
Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo	
Muy frecuente	Artralgias

Exploraciones complementarias

Muy frecuente

Aumento de la presión intraocular

*Solo se observó en la población con EMD.

En un metanálisis de los datos de seguridad combinados de ensayos mundiales aleatorizados y con doble enmascaramiento que habían concluido, se observó una mayor incidencia de infecciones o inflamaciones no graves de heridas extraoculares entre los pacientes con EMD que recibieron 0,5 mg de ranibizumab (1,85/100 años-paciente) que entre los del grupo de control (0,27/100 años-paciente). Se desconoce la relación con el ranibizumab.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- Modificación de dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto versión de 05 de Agosto de 2016
- Información para prescribir versión de 05 de Agosto de 2016

Nueva dosificación:

Posología y modo de administración

Posología

Viales [frascos ampolla] de un solo uso, únicamente para administración intravítrea.

Administrar más de una inyección a partir de un mismo vial entraña riesgo de contaminación del producto y de una ulterior infección ocular.

Lucentis debe ser administrado por un oftalmólogo cualificado y con experiencia en inyecciones intravítreas.

La dosis recomendada de Lucentis es de 0,5 mg administrados como una única inyección intravítrea. Ello corresponde a un volumen de inyección de 0,05 ml. El intervalo entre dosis inyectadas en un mismo ojo no debe ser inferior a un mes.

Población destinataria general

Tratamiento de la DMAE neovascular («húmeda»), de la disfunción visual debida a

**EMD o a edema macular secundario a OVR, y de la disfunción visual debida a NVC
o a
NVC secundaria a MP**

El tratamiento se inicia con una inyección al mes hasta que se alcance la máxima agudeza visual o no se observen signos de actividad de la enfermedad.

Posteriormente, los intervalos entre revisiones y entre tratamientos deberá determinarlos el médico y dependerán de la actividad de la enfermedad, evaluada según la agudeza visual o parámetros anatómicos.

El seguimiento de la actividad de la enfermedad puede consistir en exploraciones clínicas, pruebas funcionales o exploraciones con técnicas de diagnóstico por la imagen (como la tomografía de coherencia óptica o la angiofluoresceingrafía).

Si se está tratando a los pacientes según una pauta de prolongación escalonada del intervalo entre tratamientos (o «pauta TAE», del inglés treat-and-extend regimen), se puede ampliar dicho intervalo hasta que se observen de nuevo signos de actividad de la enfermedad o de disfunción visual. El intervalo entre tratamientos debe prolongarse dos semanas más cada vez en el caso de la DMAE neovascular y la OVCR, y un mes más cada vez en el caso del EMD y la ORVR. Si vuelve a haber signos de actividad de la enfermedad, se acortará debidamente.

El tratamiento de la disfunción visual debida a NVC se determinará para cada paciente en particular según la actividad de la enfermedad. En el tratamiento de la disfunción visual debida a NVC secundaria a MP, muchos pacientes pueden necesitar solo una o dos inyecciones durante el primer año, mientras que otros pueden requerir tratamientos más frecuentes.

Lucentis y fotocoagulación con láser en el EMD y la ORVR

Lucentis se ha utilizado junto con la fotocoagulación con láser en ensayos clínicos. Cuando se administra Lucentis el mismo día que la fotocoagulación con láser, debe inyectarse al menos 30 minutos después de esta. Se puede administrar Lucentis a pacientes que hayan sido tratados anteriormente con fotocoagulación con láser.

Poblaciones especiales

Disfunción hepática

No se ha estudiado la administración de Lucentis en pacientes con disfunción hepática. Aun así, dado que la exposición sistémica es insignificante, no se considera necesario adoptar medidas especiales en esta población.

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal.

Pacientes pediátricos

No se recomienda en uso de Lucentis en los niños y adolescentes porque los datos de seguridad y eficacia en estas subpoblaciones son insuficientes. Se dispone de datos limitados sobre pacientes adolescentes de entre 12 y 17 años con disfunción visual debida a NVC.

Pacientes geriátricos

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Modo de administración

Como con todos los medicamentos que se administran por vía parenteral, antes de administrar.

Lucentis se debe comprobar visualmente que no contiene partículas ni ha sufrido cambios de color.

La inyección debe realizarse en condiciones de asepsia, lo que comprende la antisepsia quirúrgica de las manos, el uso de guantes estériles, un campo estéril y un blefarostato estéril (o equivalente). Como medida de precaución, es preciso disponer de material para realizar una paracentesis estéril. Antes de administrar la inyección intravítrea deben considerarse detenidamente los antecedentes personales del paciente en lo relativo a reacciones de hipersensibilidad. Asimismo, antes de la inyección deben aplicarse una anestesia adecuada y un microbicida tópico de amplio espectro para desinfectar la piel de la región periocular, los párpados y la superficie ocular.

Se debe introducir la aguja de inyección en la cámara vítrea, entre 3,5 y 4,0 mm por detrás del limbo esclerocorneal, evitando el meridiano horizontal y dirigiéndola hacia el centro del globo ocular. Posteriormente se inyecta el volumen de 0,05 ml; las ulteriores inyecciones se aplicarán cada vez en un meridiano escleral distinto.

Nuevas indicaciones:

Lucentis está indicado para el tratamiento de:

- la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) de tipo neovascular («húmeda»);
- la disfunción visual debida a neovascularización coroidea (*);
- la disfunción visual debida a neovascularización coroidea (NVC) secundaria a miopía patológica (MP);
- la disfunción visual debida a edema macular diabético (EMD);

- la disfunción visual debida a edema macular secundario a oclusión de vena retiniana (OVR) (oclusión de rama venosa retiniana —ORVR— u oclusión de la vena central de la retina —OVCR—).

***Se adjunta el estudio CRFB002G2301 (MINERVA) como soporte de nuestra petición**

A 12-month, randomized, double-masked, sham-controlled, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of 0.5 mg ranibizumab intravitreal injections in patients with visual impairment due to vascular endothelial growth factor (VEGF) driven choroidal neovascularization (CNV).

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Población con DMAE neovascular («húmeda»)

En el conjunto de los tres estudios comparativos de fase III (FVF2598g [MARINA], FVF2587g [ANCHOR] y FVF3192g [PIER]), la población de análisis de la seguridad se componía de 1315 pacientes, con una exposición al ranibizumab de 24 meses, de los que 440 recibieron la dosis recomendada de 0,5 mg.

Entre los eventos adversos graves relacionados con el procedimiento de inyección se registraron endoftalmitis, desprendimiento de retina regmatógeno, desgarro retiniano y catarata por traumatismo iatrogénico.

Otros eventos oculares graves observados en pacientes tratados con Lucentis son la inflamación intraocular y la presión intraocular elevada.

Los eventos adversos que se enumeran a continuación (Tabla 1) sucedieron con una frecuencia mayor (diferencia de 2 o más puntos porcentuales) entre los pacientes que recibieron tratamiento con 0,5 mg de ranibizumab (Lucentis) que entre los que recibieron el tratamiento de control según los datos agrupados de los tres estudios comparativos de fase III en la DMAE neovascular. Por consiguiente, se han considerado posibles reacciones adversas al medicamento. Los datos de seguridad expuestos a continuación incluyen también todos los eventos adversos que se registraron en los 440 pacientes con DMAE neovascular tratados con la dosis de 0,5 mg de Lucentis y de los que se sospechó que estaban al menos potencialmente relacionados con el procedimiento de inyección o con el medicamento.

Población con EMD

Se estudió la seguridad de Lucentis en un ensayo de un año comparativo con tratamiento simulado (Resolve) y en un ensayo de un año comparativo con fotocoagulación con láser (RESTORE), llevados a cabo, respectivamente, en 102 y

235 pacientes con disfunción visual por EMD tratados con ranibizumab. El evento de infección urinaria, incluido en la categoría de «frecuente», cumplía los criterios para ser considerado una de las reacciones adversas enumeradas en la Tabla 1; por lo demás, en los ensayos RESOLVE y RESTORE se notificaron eventos oculares y extraoculares de frecuencia y severidad similares a las de los observados en los ensayos en pacientes con DMAE neovascular.

Población con OVR

Se estudió la seguridad de Lucentis en dos ensayos de 12 meses de duración (BRAVO y RUISE) llevados a cabo, respectivamente, en 264 y 261 pacientes que recibieron ranibizumab por presentar disfunción visual debida a edema macular secundario a RVR y a OVCR, respectivamente. En los ensayos BRAVO y CRUISE se notificaron eventos oculares y extraoculares de frecuencia y severidad similares a las de los observados en los ensayos en pacientes con DMAE neovascular.

Población con NVC

Se estudió la seguridad de Lucentis en un ensayo clínico de 12 meses de duración (MINERVA) en el que participaron 171 pacientes que recibieron ranibizumab por presentar disfunción visual debida a NVC. En estos pacientes, el perfil toxicológico concordaba con el observado en anteriores ensayos clínicos de Lucentis.

Población con MP

Se estudió la seguridad de Lucentis en un ensayo clínico de 12 meses de duración (RADIANCE) en el que participaron 224 pacientes que recibieron ranibizumab por presentar disfunción visual por NVC secundaria a MP. En este ensayo se notificaron eventos oculares y extraoculares de frecuencia y severidad similares a las de los observados en los ensayos en pacientes con DMAE neovascular.

Resumen tabulado de las reacciones adversas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos (Tabla 1) se citan según la clasificación de órganos, aparatos o sistemas del MedDRA. En cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se enumeran por orden decreciente de frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 1 Reacciones adversas en los ensayos clínicos

Infecciones e infestaciones	
Muy frecuente	Rinofaringitis
Frecuente	Gripe (influenza), infección urinaria*
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	
Frecuente	Anemia
Trastornos psiquiátricos	
Frecuente	Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuente	Cefalea
Frecuente	Accidente cerebrovascular
Trastornos oculares	
Muy frecuentes	Inflamación intraocular, vitreitis, desprendimiento del vítreo, hemorragia retiniana, trastorno visual, dolor ocular, cuerpos flotantes en vítreo, hemorragia conjuntival, irritación ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos, aumento del lagrimeo, blefaritis, sequedad ocular, hiperemia ocular, prurito ocular.
Frecuentes	Degeneración retiniana, trastorno retiniano, desprendimiento de retina, desgarro retiniano, desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina, desgarro del epitelio pigmentario de la retina, descenso de la agudeza visual, hemorragia vítreo, trastorno del vítreo, uveítis, iritis, iridociclitis, catarata, catarata subcapsular, opacificación de la cápsula posterior, queratitis punteada, abrasión corneal, exudado proteínico (flare) en la cámara anterior, visión borrosa, hemorragia en el punto de inyección, hemorragia ocular, conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, secreción ocular, fotopsias, fotofobia, molestias oculares, edema palpebral, dolor palpebral, hiperemia conjuntival.
Infrecuentes	Ceguera, endoftalmitis, hipopión, hipema, queratopatía, sinequias iridianas, depósitos corneales, edema corneal, estrias corneales, dolor en el punto de inyección, irritación en el punto de inyección, sensación anormal en el ojo, irritación palpebral.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuente	Tos
Trastornos gastrointestinales	
Frecuente	Náuseas
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	
Frecuentes	Reacciones alérgicas (erupción, urticaria, prurito, eritema)
Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo	
Muy frecuente	Artralgias
Exploraciones complementarias	
Muy frecuente	Aumento de la presión intraocular

*Solo se observó en la población con EMD.

En un metanálisis de los datos de seguridad combinados de ensayos mundiales aleatorizados y con doble enmascaramiento que habían concluido, se observó una mayor incidencia de infecciones o inflamaciones no graves de heridas extraoculares entre los pacientes con EMD que recibieron 0,5 mg de ranibizumab (1,85/100 años-paciente) que entre los del grupo de control (0,27/100 años-paciente). Se desconoce la relación con el ranibizumab.

3.3.2 COSENTYX®

Expediente : 20082591
Radicado : 2016173715
Fecha : 02/12/2016
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada jeringa pre llenada contiene 150mg de secukinumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Tratamiento alternativo de la psoriasis en placas moderada a severa en pacientes adultos candidatos a terapia sistémica o fototerapia que no son respondedores o intolerantes a agentes sistémicos no biológicos.

Cosentyx está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondilitis anquilosante activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a terapia con anti TNF alfa u otros modificadores de la enfermedad (dmards, por su sigla en inglés).

Cosentyx está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a terapia con anti TNF alfa u otros modificadores de la enfermedad (DMARDS, por su sigla en inglés)

Contraindicaciones:

Reacciones de hipersensibilidad graves al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

- Infecciones:

Este medicamento puede aumentar el riesgo de infección. En los ensayos clínicos, se han observado infecciones en pacientes que recibían cosentyx®. La mayoría de tales infecciones eran de naturaleza leve o moderada.

Se debe tener cautela ante la posibilidad de usar cosentyx® en pacientes con infecciones crónicas o con antecedentes de infecciones recurrentes.

Se debe indicar al paciente que busque asesoramiento médico cuando padezca signos o síntomas indicativos de una infección. El paciente que contraiga una infección grave debe ser objeto de una estrecha observación y no debe recibir cosentyx® hasta que la infección se haya resuelto.

No se tienen notificaciones de una mayor sensibilidad a la tuberculosis procedentes de los ensayos clínicos. Aun así, cosentyx® no debe administrarse a pacientes con tuberculosis activa. Se debe considerar la posibilidad de administrar un tratamiento antituberculoso antes de comenzar el tratamiento con cosentyx® en los pacientes con tuberculosis latente.

- Enfermedad de crohn:

Se debe tener cautela a la hora de prescribir cosentyx® a pacientes con enfermedad de crohn activa, pues se han observado agudizaciones de dicha enfermedad, a veces graves, en los grupos de cosentyx® y del placebo de los ensayos clínicos. Los pacientes con enfermedad de crohn activa que reciben cosentyx® deben ser objeto de una observación estrecha.

- Reacciones de hipersensibilidad:

Si sobrevienen reacciones anafilácticas u otras reacciones alérgicas graves, es necesario interrumpir de inmediato la administración de cosentyx® y tomar las medidas terapéuticas adecuadas.

Individuos sensibles al látex (aplicable solo a la jeringa o la pluma precargada):

El capuchón extraíble de la jeringa precargada y de la pluma precargada de cosentyx® contiene un derivado del látex (o goma) natural. Aunque no se detectan restos de látex natural en el capuchón, todavía no se ha investigado la inocuidad del uso de la jeringa precargada o de la pluma precargada de cosentyx® en individuos sensibles (alérgicos) al látex.

-Vacunas:

Las vacunas elaboradas con microbios vivos (vacunas atenuadas) no deben administrarse simultáneamente con cosentyx®.

Los pacientes tratados con cosentyx® pueden recibir de forma simultánea vacunas inactivadas o no elaboradas con microbios vivos. En un estudio, después de la administración de vacunas antigripales inactivadas y antimeningocócicas, una proporción similar de pacientes del grupo de cosentyx® y del placebo fueron capaces de generar una respuesta inmunitaria humoral satisfactoria que por lo menos cuadruplicó los títulos de anticuerpos contra tales vacunas. Los datos indican que cosentyx® no inhibe la respuesta inmunitaria humoral a las vacunas antimeningocócicas o antigripales.

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 NPI., 9 de Diciembre de 2015
- Información para prescribir versión NPI., 9 de Diciembre de 2015
- Declaración Sucinta versión NPI., 9 de Diciembre de 2015.

Nuevas indicaciones:

PSORIASIS

Cosentyx está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada a severa en pacientes adultos que sean candidatos a terapia sistémica o fototerapia.

Espondilitis anquilosante

Cosentyx está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondilitis anquilosante activa.

Artritis psoriática

Cosentyx está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa. Cosentyx puede utilizarse solo o en combinación con metotrexato.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las indicaciones únicamente así:

Indicaciones:

Tratamiento de la psoriasis en placas moderada a severa en pacientes adultos candidatos a terapia sistémica o fototerapia que no son respondedores o intolerantes a agentes sistémicos no biológicos.

Cosentyx está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondilitis anquilosante activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a terapia con anti TNF alfa u otros modificadores de la enfermedad (dmards, por su sigla en inglés).

Cosentyx está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a agentes antireumaticos modificadores de la enfermedad (DMARDs, por su sigla en inglés)

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto, la información para prescribir y la declaración sucinta, a las indicaciones aprobadas.

B) PRODUCTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

3.3.3 ZINNAT SUSPENSION 250 mg/ 5 mL

Expediente : 218560
 Radicado : 2016180628
 Fecha : 15/12/2016
 Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición: Cada 5mL contiene 250mg de Cefuroxima Axetil

Forma farmacéutica: Gránulos

Indicaciones: Zinnat® es un profármaco oral del antibiótico bactericida cefuroxima perteneciente a la clase de las cefalosporinas, el cual es resistente a la mayoría de las β (Beta)-Lactamasas y es activo contra una amplia gama de microorganismos gramnegativos y grampositivos. Se indica en el tratamiento de infecciones ocasionadas por bacterias sensibles. La susceptibilidad a zinnat®

Variará geográficamente y con el tiempo, y deberían consultarse los datos de susceptibilidad local donde se encuentren disponibles.

Entre las indicaciones se incluyen:

- Infecciones de las vías respiratorias superiores, por ejemplo: infecciones del oído, nariz y garganta, como otitis media, sinusitis, amigdalitis y faringitis
- Infecciones de las vías respiratorias inferiores, por ejemplo: neumonía, bronquitis aguda y exacerbaciones agudas de bronquitis crónica
- Infecciones de las vías genitourinarias, por ejemplo: pielonefritis, cistitis y uretritis.
- Infecciones de la piel y de las partes blandas, por ejemplo: furunculosis, pioderma e impétigo.
- Gonorrea, uretritis gonocócica aguda sin complicaciones y cervicitis.
- Tratamiento de la enfermedad de lyme en etapa temprana y prevención subsiguiente de la etapa tardía de la enfermedad de lyme en adultos y niños mayores de 12 años de edad.

Contraindicaciones: Pacientes con hipersensibilidad conocida a los antibióticos de la clase de las cefalosporinas.

Advertencias y precauciones:

Se indica un cuidado especial en aquellos pacientes que hayan experimentado alguna reacción alérgica a las penicilinas o a otros agentes betalactámicos.

Como ocurre con otros antibióticos, el uso de zinnat® podría ocasionar la proliferación de *Candida*. El uso prolongado puede resultar en proliferación de organismos no sensibles (p.ej. *Enterococcus* y *Clostridium difficile*) lo cual podría demandar la interrupción del tratamiento.

Al utilizar antibióticos, han surgido comunicaciones de colitis pseudomembranosa y puede variar en gravedad desde leves hasta que amenacen la vida. Por lo cual es importante considerar su diagnóstico en aquellos pacientes que desarrollen diarrea grave durante o después del uso de antibióticos.

Si ocurre diarrea prolongada o significativa o el paciente experimenta calambres abdominales, se debe descontinuar inmediatamente el tratamiento y continuar con el estudio del paciente.

Al tratar a pacientes diabéticos, se debe tomar en cuenta el contenido de sacarosa de las formulaciones zinnat® en suspensión y en gránulos y, asimismo, se deben hacer recomendaciones adecuadas.

Después de proporcionar un tratamiento de la enfermedad de lyme con zinnat, se ha observado la reacción jarisch-herxheimer. Se produce directamente de la actividad bactericida de zinnat® sobre el microorganismo que ocasiona la enfermedad de lyme, la espiroqueta borrelia burgdorferi. Se debe tranquilizar a los pacientes haciéndoles saber que esta reacción

Representa una consecuencia común y de resolución espontánea del tratamiento antibiótico de la enfermedad de lyme.

La formulación zinnat® en suspensión contiene aspartame, la cual es una fuente de fenilalanina, por lo que debe utilizarse con precaución en aquellos pacientes con fenilcetonuria.

Nueva información de seguridad:

Propiedades farmacológicas:

Farmacodinamia:

La prevalencia de resistencia adquirida es variable geográficamente y con el tiempo, y para algunas especies selectas puede ser muy alta. La información local de resistencia es deseable, particularmente cuando se trata infecciones graves.

Sensibilidad in vitro de microorganismos frente a cefuroxima en los casos donde se ha demostrado la eficacia de cefuroxima axetil en estudios clínicos, se indica con un asterisco (*).

Especies comúnmente sensibles

Aerobios gram positivos: *Streptococcus pyogenes** *Streptococcus* beta-hemolítico *

Aerobios gram negativos: *Haemophilus influenzae** incluyendo cepas resistentes a la ampicilina *Haemophilus parainfluenzae** *Moraxella catarrhalis** *Neisseria gonorrhoea** incluyendo cepas productoras y no productoras de penicilinasa

Anaerobios gram positivos: *Peptostreptococcus* spp. *Propionibacterium* spp.

Espiroquetas: *Borrelia burgdorferi**

Especies cuya resistencia adquirida puede ser un problema

Aerobios gram positivos: *Staphylococcus* spp. Incluyendo *S. Aureus* (sólo cultivos meticilina susceptibles)* *Streptococcus pneumoniae**

Aerobios gram negativos: *Citrobacter* spp. No incluyendo *C. Freundii* *Enterobacter* spp. No incluyendo *E. Aerogenes* y *E. Cloacae* *Escherichia coli** *Klebsiella* spp. Incluyendo *Klebsiella pneumoniae** *Proteus mirabilis* *Proteus* spp. No incluyendo *P. Penneri* y *P. Vulgaris* *Providencia* spp.

Anaerobios gram positivos: *Clostridium* spp. No incluyendo *C. Difficile*

Anaerobios gram negativos: *Bacteroides* spp. No incluyendo *B. Fragilis* *Fusobacterium* spp.

Microorganismos con resistencia intrínseca

Aerobios gram positivos: *Enterococcus* spp. Incluyendo *E. Faecalis* y *E. Faecium* *Listeria monocytogenes*

Aerobios gram negativos: *Acinetobacter* spp. *Burkholderia cepacia* *Campylobacter* spp.

Citrobacter freundii *Enterobacter aerogenes* *Enterobacter cloacae* *Morganella morganii* *Proteus penneri* *Proteus vulgaris* *Pseudomonas* spp. Incluyendo *Pseudomonas aeruginosa* *Serratia* spp. *Stenotrophomonas maltophilia*

Anaerobios gram positivos: *Clostridium difficile*

Anaerobios gram negativos: *Bacteroides fragilis*

Otros: *Chlamydia* especies *Mycoplasma* especies *Legionella* especies

Farmacocinética:

Absorción:

Después de su administración oral, zinnat® es absorbido de las vías gastrointestinales e hidrolizado rápidamente en la mucosa intestinal y en la sangre, liberando cefuroxima en la circulación.

La absorción de la cefuroxima se ve optimizada en presencia de alimentos.

Siguiendo a la administración de zinnat® tabletas, los niveles pico séricos (2.9 mg/l para dosis de 125 mg, 4.4 mg/l para dosis de 250 mg, 7.7 mg/l para dosis de 500 mg y 13.6 mg/l para dosis de 1 g) ocurre aproximadamente 2.4 horas después de la administración con alimentos.

La tasa de absorción de la cefuroxima, a partir de la formulación en suspensión comparada con las tabletas, es reducida y conduce a una disminución ulterior en las concentraciones séricas máximas y en la biodisponibilidad sistémica (4-17% menos).

Distribución: la unión a las proteínas es variable entre 33-50% dependiendo de la metodología usada.

Metabolismo: la cefuroxima no es metabolizada.

Eliminación: la vida media en el suero es de 1 - 1.5 horas.

La cefuroxima se excreta por filtración glomerular y secreción tubular. La administración concurrente de probenecid aumenta el área por debajo de la curva del tiempo de concentración sérica media en un 50%.

Insuficiencia renal:

Se ha investigado la farmacocinética de cefuroxima en pacientes con varios grados de insuficiencia renal. La vida media de eliminación de cefuroxima aumenta cuando disminuye la función renal y sirve de base para las recomendaciones de ajustes de dosis en este grupo de pacientes. En pacientes bajo hemodiálisis, cuando menos el 60% de la cantidad total de cefuroxima presente en el cuerpo al inicio de la diálisis será removida durante un periodo de

Diálisis de 4 horas. Por lo tanto, debe administrarse una dosis adicional de cefuroxima después de completarse la hemodiálisis.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto versión GDS 26/IPI06
- Información para prescribir versión GDS 26/IPI06

Nueva dosificación:

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Acta No. 05 de 2017 SEMPB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



Las siguientes dos tablas, divididas por grupos de edad y peso corporal, sirven como directriz para practicar una administración simplificada de la suspensión para dosis múltiples de 125mg/5ml ó 250mg/5ml, mediante cucharas medidoras (5ml), y de los sobres para dosis simples de 125mg ó 250mg.

Dosificación de 10mg/kg para el tratamiento de la mayoría de las infecciones

Edad	Intervalo de peso corporal aproximado (kg)	Dosis en mg administrados dos veces al día	No. de cucharas medidoras (5ml) o sobres por dosis	
			125mg	250mg
3 - 6 meses	4 - 6	40 - 60	$\frac{1}{2}$	-
6 meses - 2 años	6 - 12	60 - 120	$\frac{1}{2}$ - 1	-
2 - 12 años	12 - mas de 20	125	1	$\frac{1}{2}$

Dosificación de 15mg/kg para el tratamiento de la otitis media, infecciones más graves y enfermedad de Lyme

Edad	Intervalo de peso corporal aproximado (kg)	Dosis en mg administrados dos veces al día	No. de cucharas medidoras (5ml) o sobres por dosis	
			125mg	250mg
3 - 6 meses	4 - 6	60 - 90	$\frac{1}{2}$	-
6 meses - 2 años	6 - 12	90 - 180	1 - $1\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$
2 - 12 años	12 - mas de 20	180-250	$1\frac{1}{2}$ - 2	$\frac{1}{2}$ - 1

Para optimizar el cumplimiento terapéutico y mejorar la precisión de la dosificación de los niños muy pequeños, existe la posibilidad de suministrar una jeringa dosificadora con un frasco de dosis múltiples que contenga 50 ml de suspensión. Sin embargo, la dosificación mediante cucharadas debe considerarse como una opción más favorable si el niño es capaz de tomar el medicamento a través de la cuchara.

Si se requiere, también se puede emplear la jeringa dosificadora en niños más grandes.

Las dosis recomendadas para administrarse a través de la jeringa dosificadora para uso pediátrico se expresan en ml o mg y, asimismo, se agrupan en las siguientes tablas con respecto al peso corporal.

10mg/kg/dosis (Jeringa dosificadora para uso pediátrico)

Peso corporal del niño (kg)	Dosis administrada dos veces al día (mg)	Dosis de 125mg/5ml administrados dos veces al día (ml)	Dosis de 250mg/5ml administrados dos veces al día (ml)
4	40	1.6	0.8
6	60	2.4	1.2
8	80	3.2	1.6
10	100	4.0	2.0
12	120	4.8	2.4
14	140	5.6	2.8

15 mg/kg/dosis (Jeringa dosificadora para uso pediátrico)

Peso corporal del niño (kg)	Dosis administrada dos veces al día (mg)	Dosis de 125mg/5ml administrados dos veces al día (ml)	Dosis de 250mg/5ml administrados dos veces al día (ml)
4	60	2.4	1.2
6	90	3.6	1.8
8	120	4.8	2.4
10	150	6.0	3.0
12	180	7.2	3.6
14	210	8.4	4.2

La formulación Zinnat también se encuentra disponible como sal sódica (ZINACEF) para administración parenteral. Esto permite reemplazar la terapia parenteral con Zinnat por una terapia oral, en aquellas situaciones donde se indique clínicamente un cambio de tratamiento parenteral a tratamiento oral.

- Insuficiencia renal

La cefuroxima es primariamente excretada por riñón. En pacientes con insuficiencia renal importante se recomienda que se reduzca la dosis de cefuroxima para compensar su excreción más lenta.

Aclaramiento de creatinina	T _{1/2} (horas)	Dosis recomendada
≥30 ml/min	1.4 - 2.4	No es necesario un ajuste de dosis (la dosis estándar de 125 mg a 500 mg dos veces al día)
10-29 ml/min	4.6	La dosis estándar individual dada cada 24 horas
<10 ml/min	16.8	La dosis estándar individual dada cada 48 horas
Durante hemodiálisis	2 – 4	Una dosis estándar individual adicional debe darse al final de cada diálisis

Nuevas indicaciones:

Zinnat es un profármaco oral del antibiótico bactericida cefuroxima perteneciente a la clase de las cefalosporinas, el cual es resistente a la mayoría de las β (beta) lactamasas y es activo contra una amplia gama de microorganismos gramnegativos y grampositivos. Se indica en el tratamiento de infecciones ocasionadas por bacterias sensibles. La susceptibilidad a Zinnat variará geográficamente y con el tiempo, y deberían consultarse los datos de susceptibilidad local donde se encuentren disponibles.

Entre las indicaciones se incluyen:

- Infecciones de las vías respiratorias superiores, por ejemplo: infecciones del oído, nariz y garganta, como otitis media, sinusitis, amigdalitis y faringitis
- Infecciones de las vías respiratorias inferiores, por ejemplo: neumonía, bronquitis aguda y exacerbaciones agudas de bronquitis crónica
- Infecciones de las vías genitourinarias, por ejemplo: pielonefritis, cistitis y uretritis
- Infecciones de la piel y de las partes blandas, por ejemplo: furunculosis, pioderma e impétigo

- Gonorrea, uretritis gonocócica aguda sin complicaciones y cervicitis
- Tratamiento de la enfermedad de Lyme en etapa temprana y prevención subsiguiente de la etapa tardía de la enfermedad de Lyme en adultos y niños a partir de 3 meses de edad y mayores.

Nuevas contraindicaciones:

Pacientes con hipersensibilidad conocida a los antibióticos de la clase de las cefalosporinas.

Advertencias y Precauciones

Se indica un cuidado especial en aquellos pacientes que hayan experimentado alguna reacción alérgica a las penicilinas o a otros agentes betalactámicos.

Como ocurre con otros antibióticos, el uso de Zinnat podría ocasionar la proliferación de *Candida*. El uso prolongado puede resultar en proliferación de organismos no sensibles (p.ej. enterococos y *Clostridium difficile*) lo cual podría demandar la interrupción del tratamiento.

Al utilizar antibióticos, han surgido comunicaciones de colitis pseudomembranosa y puede variar en gravedad desde leves hasta que amenacen la vida. Por lo cual es importante considerar su diagnóstico en aquellos pacientes que desarrollen diarrea grave durante o después del uso de antibióticos. Si ocurre diarrea prolongada o significativa o el paciente experimenta calambres abdominales, se debe discontinuar inmediatamente el tratamiento y continuar con el estudio del paciente.

Al tratar a pacientes diabéticos, se debe tomar en cuenta el contenido de sacarosa de las formulaciones Zinnat en suspensión y en gránulos y, asimismo, se deben hacer recomendaciones adecuadas.

Después de proporcionar un tratamiento de la enfermedad de Lyme con Zinnat, se ha observado la reacción Jarisch-Herxheimer. Se produce directamente de la actividad bactericida de Zinnat sobre el microorganismo que ocasiona la enfermedad de Lyme, la espiroqueta *Borrelia burgdorferi*. Se debe tranquilizar a los pacientes haciéndoles saber que esta reacción representa una consecuencia común y de resolución espontánea del tratamiento antibiótico de la enfermedad de Lyme.

La formulación Zinnat en suspensión contiene aspartame, la cual es una fuente de fenilalanina, por lo que debe utilizarse con precaución en aquellos pacientes con fenilketonuria.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- Modificación de dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto versión GDS 26/IPI06
- Información para prescribir versión GDS 26/IPI06

Nueva dosificación:

El ciclo ordinario de la terapia es de siete días. (varía de 5 a 10 días).
Para propiciar una absorción óptima, ZINNAT debe tomarse con alimentos.

• Adultos

La mayoría de las infecciones	250mg dos veces al día
Infecciones urinarias	250mg dos veces al día
Infecciones de las vías respiratorias inferiores de grado leve a moderado, p.ej., bronquitis	250mg dos veces al día
Infecciones de las vías respiratorias inferiores de grado más severo, o en caso de sospecharse neumonía	500mg dos veces al día
Pielonefritis	250mg dos veces al día
Gonorrea sin complicaciones	Dosis simple de 1g
Enfermedad de Lyme en adultos y niños mayores de 12 años de edad.	500mg dos veces al día durante 14 días (rango de 10-21 días)

• Niños

Cuando sea preferible prescribir una dosis fija, la dosis recomendada para la mayoría de las infecciones consistirá en 125mg administrados dos veces al día. En niños de dos años de edad o mayores que padezcan otitis media, o que presenten infecciones más severas según sea adecuado, la dosis consiste en 250mg administrados dos veces al día, hasta un máximo de 500mg al día. En niños de 3 meses a 12 años de edad con enfermedad de Lyme, la dosis es 250 mg dos veces al día hasta un máximo de 500 mg al día por 14 días (rango de 10 a 21 días).

No se dispone de datos de pruebas clínicas concernientes al uso de ZINNAT en niños menores de 3 meses de edad.

En lactantes y niños, podría ser preferible ajustar la dosificación de acuerdo con el peso corporal o la edad. En los lactantes y niños de 3 meses a 12 años de edad, la dosis consiste en 10mg/kg administrados dos veces al día para el tratamiento de la mayoría de las infecciones, hasta un máximo de 250mg al día. En el tratamiento de la otitis media, o infecciones de grado más severo, la dosis recomendada consiste en 15mg/kg administrados dos veces al día, hasta un máximo de 500mg al día. En enfermedad de Lyme, la dosis recomendada es 15 mg/ kg dos veces al día hasta un máximo de 500 mg al día por 14 días (rango de 10 a 21 días).

Las siguientes dos tablas, divididas por grupos de edad y peso corporal, sirven como directriz para practicar una administración simplificada de la suspensión para dosis múltiples de 125mg/5ml ó 250mg/5ml, mediante cucharas medidoras (5ml), y de los sobres para dosis simples de 125mg ó 250mg.

Dosificación de 10mg/kg para el tratamiento de la mayoría de las infecciones

Edad	Intervalo de peso corporal aproximado (kg)	Dosis en mg administrados dos veces al día	No. de cucharas medidoras (5ml) o sobres por dosis	
			125mg	250mg
3 - 6 meses	4 - 6	40 - 60	½	-
6 meses - 2 años	6 - 12	60 - 120	½ - 1	-
2 - 12 años	12 - mas de 20	125	1	½

Dosificación de 15mg/kg para el tratamiento de la otitis media, infecciones más graves y enfermedad de Lyme

Edad	Intervalo de peso corporal aproximado (kg)	Dosis en mg administrados dos veces al día	No. de cucharas medidoras (5ml) o sobres por dosis	
			125mg	250mg

3 - 6 meses	4 - 6	60 - 90	$\frac{1}{2}$	-
6 meses - 2 años	6 - 12	90 - 180	1 - $1\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$
2 - 12 años	12 - mas de 20	180-250	$1\frac{1}{2}$ - 2	$\frac{1}{2}$ - 1

Para optimizar el cumplimiento terapéutico y mejorar la precisión de la dosificación de los niños muy pequeños, existe la posibilidad de suministrar una jeringa dosificadora con un frasco de dosis múltiples que contenga 50 ml de suspensión. Sin embargo, la dosificación mediante cucharadas debe considerarse como una opción más favorable si el niño es capaz de tomar el medicamento a través de la cuchara.

Si se requiere, también se puede emplear la jeringa dosificadora en niños más grandes.

Las dosis recomendadas para administrarse a través de la jeringa dosificadora para uso pediátrico se expresan en ml o mg y, asimismo, se agrupan en las siguientes tablas con respecto al peso corporal.

10mg/kg/dosis (Jeringa dosificadora para uso pediátrico)

Peso corporal del niño (kg)	Dosis administrada dos veces al día (mg)	Dosis de 125mg/5ml administrados dos veces al día (ml)	Dosis de 250mg/5ml administrados dos veces al día (ml)
4	40	1.6	0.8
6	60	2.4	1.2
8	80	3.2	1.6
10	100	4.0	2.0
12	120	4.8	2.4
14	140	5.6	2.8

15 mg/kg/dosis (Jeringa dosificadora para uso pediátrico)

Peso corporal del niño (kg)	Dosis administrada dos veces al día (mg)	Dosis de 125mg/5ml administrados dos veces al día (ml)	Dosis de 250mg/5ml administrados dos veces al día (ml)
4	60	2.4	1.2
6	90	3.6	1.8
8	120	4.8	2.4
10	150	6.0	3.0
12	180	7.2	3.6
14	210	8.4	4.2

La formulación Zinnat también se encuentra disponible como sal sódica (ZINACEF) para administración parenteral. Esto permite reemplazar la terapia parenteral con Zinnat por una terapia oral, en aquellas situaciones donde se indique clínicamente un cambio de tratamiento parenteral a tratamiento oral.

- **Insuficiencia renal**

La cefuroxima es primariamente excretada por riñón. En pacientes con insuficiencia renal importante se recomienda que se reduzca la dosis de cefuroxima para compensar su excreción más lenta.

Aclaramiento de creatinina	T ^{1/2} (horas)	Dosis recomendada
≥30 ml/min	1.4 - 2.4	No es necesario un ajuste de dosis (la dosis estándar de 125 mg a 500 mg dos veces al día)
10-29 ml/min	4.6	La dosis estándar individual dada cada 24 horas
<10 ml/min	16.8	La dosis estándar individual dada cada 48 horas
Durante hemodiálisis	2 – 4	Una dosis estándar individual adicional debe darse al final de cada diálisis

Nuevas indicaciones:

Zinnat es un profármaco oral del antibiótico bactericida cefuroxima perteneciente a la clase de las cefalosporinas, el cual es resistente a la mayoría de las β(beta) lactamasas y es activo contra una amplia gama de microorganismos gramnegativos y grampositivos. Se indica en el tratamiento de infecciones ocasionadas por bacterias sensibles. La susceptibilidad a Zinnat variará geográficamente y con el tiempo, y deberían consultarse los datos de susceptibilidad local donde se encuentren disponibles.

Entre las indicaciones se incluyen:

- Infecciones de las vías respiratorias superiores, por ejemplo: infecciones del oído, nariz y garganta, como otitis media, sinusitis, amigdalitis y faringitis
- Infecciones de las vías respiratorias inferiores, por ejemplo: neumonía, bronquitis aguda y exacerbaciones agudas de bronquitis crónica
- Infecciones de las vías genitourinarias, por ejemplo: pielonefritis, cistitis y uretritis
- Infecciones de la piel y de las partes blandas, por ejemplo: furunculosis, pioderma e impétigo
- Gonorrea, uretritis gonocócica aguda sin complicaciones y cervicitis

- Tratamiento de la enfermedad de Lyme en etapa temprana y prevención subsiguiente de la etapa tardía de la enfermedad de Lyme en adultos y niños a partir de 3 meses de edad y mayores.

Nuevas contraindicaciones:

Pacientes con hipersensibilidad conocida a los antibióticos de la clase de las cefalosporinas.

Advertencias y Precauciones

Se indica un cuidado especial en aquellos pacientes que hayan experimentado alguna reacción alérgica a las penicilinas o a otros agentes betalactámicos.

Como ocurre con otros antibióticos, el uso de Zinnat podría ocasionar la proliferación de Candida. El uso prolongado puede resultar en proliferación de organismos no sensibles (p.ej. enterococos y Clostridium difficile) lo cual podría demandar la interrupción del tratamiento.

Al utilizar antibióticos, han surgido comunicaciones de colitis pseudomembranosa y puede variar en gravedad desde leves hasta que amenacen la vida. Por lo cual es importante considerar su diagnóstico en aquellos pacientes que desarrollen diarrea grave durante o después del uso de antibióticos. Si ocurre diarrea prolongada o significativa o el paciente experimenta calambres abdominales, se debe discontinuar inmediatamente el tratamiento y continuar con el estudio del paciente.

Al tratar a pacientes diabéticos, se debe tomar en cuenta el contenido de sacarosa de las formulaciones Zinnat en suspensión y en gránulos y, asimismo, se deben hacer recomendaciones adecuadas.

Después de proporcionar un tratamiento de la enfermedad de Lyme con Zinnat, se ha observado la reacción Jarisch-Herxheimer. Se produce directamente de la actividad bactericida de Zinnat sobre el microorganismo que ocasiona la enfermedad de Lyme, la espiroqueta Borrelia burgdorferi. Se debe tranquilizar a los pacientes haciéndoles saber que esta reacción representa una consecuencia común y de resolución espontánea del tratamiento antibiótico de la enfermedad de Lyme.

La formulación Zinnat en suspensión contiene aspartame, la cual es una fuente de fenilalanina, por lo que debe utilizarse con precaución en aquellos pacientes con fenilcetonuria.

3.3.4 ZINNAT TABLETAS 500 mg

Expediente : 20006926
Radicado : 2016180626
Fecha : 15/12/2016
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene 500mg de Cefuroxima Axetil

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Zinnat® es un profármaco oral del antibiótico bactericida cefuroxima perteneciente a la clase de las cefalosporinas, el cual es resistente a la mayoría de las beta-lactamasas y es activo contra una amplia gama de microorganismos gramnegativos y grampositivos. Se indica en el tratamiento de infecciones ocasionadas por bacterias sensibles. La susceptibilidad a zinnat® variará geográficamente y con el tiempo, y deberían consultarse los datos de susceptibilidad local donde se encuentren disponibles. Entre las indicaciones se incluyen: - infecciones de las vías respiratorias superiores, por ejemplo: infecciones del oído, nariz y garganta, como otitis media, sinusitis, amigdalitis y faringitis. - infecciones de las vías respiratorias inferiores, por ejemplo: neumonía, bronquitis aguda y exacerbaciones agudas de bronquitis crónica - infecciones de las vías genitourinarias, por ejemplo: pielonefritis, cistitis y uretritis - infecciones de la piel y de las partes blandas, por ejemplo: furunculosis, pioderma e impétigo - gonorrea, uretritis gonocócica aguda sin complicaciones y cervicitis - tratamiento de la enfermedad de Lyme en etapa temprana y prevención subsiguiente de la etapa tardía de la enfermedad de Lyme en adultos y niños mayores de 12 años de edad. La cefuroxima también se encuentra disponible como sal sódica (zinacef®) para administración parenteral. Esto permite utilizar una terapia (zinacef®) para administración parenteral. Esto permite utilizar una terapia secuencial con el mismo antibiótico en aquellas situaciones donde se indique clínicamente un cambio de terapia parenteral a terapia oral. En situaciones adecuadas, zinnat® es eficaz cuando se emplea después de una terapia parenteral inicial con zinacef® (cefuroxima sódica), en el tratamiento de la neumonía y las exacerbaciones agudas de bronquitis crónica.

Contraindicaciones:

Pacientes con hipersensibilidad conocida a los antibióticos de la clase de las cefalosporinas. Advertencias y precauciones: se indica un cuidado especial en aquellos pacientes que hayan experimentado alguna reacción alérgica a las penicilinas o a otros agentes betalactámicos. Como ocurre con otros antibióticos, el uso de zinnat® podría ocasionar la proliferación de candida. El uso prolongado puede resultar en proliferación de organismos no sensibles (p.ej. Enterococci y clostridium difficile), lo cual podría demandar la interrupción del tratamiento. Al utilizar antibióticos, han surgido comunicaciones de colitis pseudomembranosa y puede variar en gravedad desde leves

hasta que amenacen la vida, por lo cual es importante considerar su diagnóstico en aquellos pacientes que desarrollen diarrea grave durante o después del uso de antibióticos. Si ocurre diarrea prolongada o significativa o el paciente experimenta calambres abdominales, se debe discontinuar inmediatamente el tratamiento y continuar con el estudio del paciente. Después de proporcionar un tratamiento de la enfermedad de lyme con zinnat®, se ha observado la reacción jarisch-herxheimer. Se produce directamente de la actividad bactericida de zinnat® sobre el microorganismo que ocasiona la enfermedad de lyme, la espiroqueta borrelia burgdorferi. Se debe tranquilizar a los pacientes haciéndoles saber que esta reacción representa una consecuencia común y deresolución espontánea del tratamiento antibiótico de la enfermedad de lyme. Con un régimen terapéutico secuencial, se determina el momento adecuado para realizar el cambio a una terapia oral de acuerdo a la severidad de la infección, al estado clínico del paciente y a la sensibilidad de los microorganismos patógenos implicados. Si no se observa alguna mejoría clínica en el transcurso de 72 horas, entonces se debe seguir administrando el ciclo parenteral del tratamiento.

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 la farmacocinética.
- Inserto versión GDS 26/IP106
- Información para prescribir versión GDS 26/IP106

Nueva dosificación:

El ciclo ordinario de la terapia es de siete días. (Varía de 5 a 10 días).

Para propiciar una absorción óptima, Zinnat debe tomarse después de consumir alimentos.

- Adultos

La mayoría de las infecciones	250mg dos veces al día
Infecciones urinarias	250 mg dos veces al día
Infecciones de las vías respiratorias inferiores de grado leve a moderado, p.ej., bronquitis	250mg dos veces al día

Infecciones de las vías respiratorias inferiores de grado más severo, o en caso de sospecharse neumonía	500mg dos veces al día
Pielonefritis	250mg dos veces al día
Gonorrea sin complicaciones	Dosis simple de 1g
Enfermedad de Lyme en adultos y niños mayores de 12 años de edad.	500mg dos veces al día durante 14 días (rango de 10-21 días)

Terapia secuencial

Neumonía

1.5g de ZINACEF administrados tres o dos veces al día (vía intravenosa (i.v.) o intramuscular (i.m)) durante 48 a 72 horas, seguidos por una terapia oral con 500mg de ZINNAT (cefuroxima axetil) administrados dos veces al día durante 7 a 10 días.

Exacerbaciones agudas de bronquitis crónica

750 mg de ZINACEF administrados tres o dos veces al día (vía intravenosa o intramuscular) durante 48 a 72 horas, seguidos por una terapia oral con 500mg de ZINNAT (cefuroxima axetil) administrados dos veces al día durante 5 a 10 días.

La duración de las terapias tanto parenteral como oral se determina de acuerdo a la severidad de la infección y al estado clínico del paciente.

Niños

La mayoría de las infecciones	125mg (1 tableta de 125mg) administrados dos veces al día, hasta un máximo de 250mg al día.
Niños de dos años de edad o mayores que padezcan otitis media, o que presenten infecciones más severas según sea adecuado	250mg (1 tableta de 250mg ó 2 tabletas de 125mg) administrados dos veces al día, hasta un máximo de 500mg al día.
Niños de 3 meses a 12 años con enfermedad de Lyme	250 mg (1 tableta de 250 mg o 2 tabletas de 125 mg) dos veces al día, hasta un máximo de 500 mg al día por 14 días (rango de 10 a 21 días).

Las tabletas Zinnat no deben destruirse, por lo cual resultan inadecuadas para el tratamiento de pacientes incapaces de deglutir tabletas, como en el caso de niños más pequeños. En los niños puede emplearse la formulación Zinnat en suspensión oral. No se cuenta con experiencia concerniente al uso de Zinnat en niños menores de 3 meses de edad.

- Insuficiencia renal

La cefuroxima es primariamente excretada por riñón. En pacientes con insuficiencia renal importante se recomienda que se reduzca la dosis de cefuroxima para compensar su excreción más lenta.

Aclaramiento de creatinina	T _{1/2} (horas)	Dosis recomendada
≥30 ml/min	1.4 - 2.4	No es necesario un ajuste de dosis la dosis estándar de 125 mg a 500 mg dos veces al día
10-29 ml/min	4.6	La dosis estándar individual dada cada 24 horas
<10 ml/min	16.8	La dosis estándar individual dada cada 48 horas
Durante hemodiálisis	2 – 4	Una dosis estándar individual adicional debe darse al final de cada diálisis

Nuevas indicaciones:

Zinnat es un profármaco oral del antibiótico bactericida cefuroxima perteneciente a la clase de las cefalosporinas, el cual es resistente a la mayoría de las β(beta)-lactamasas y es activo contra una amplia gama de microorganismos gramnegativos y grampositivos.

Se indica en el tratamiento de infecciones ocasionadas por bacterias sensibles. La susceptibilidad a Zinnat variará geográficamente y con el tiempo, y deberían consultarse los datos de susceptibilidad local donde se encuentren disponibles. Entre las indicaciones se incluyen:

- infecciones de las vías respiratorias superiores, por ejemplo: infecciones del oído, nariz y garganta, como otitis media, sinusitis, amigdalitis y faringitis
- infecciones de las vías respiratorias inferiores, por ejemplo: neumonía, bronquitis aguda y exacerbaciones agudas de bronquitis crónica
- infecciones de las vías genitourinarias, por ejemplo: pielonefritis, cistitis y uretritis
- infecciones de la piel y de las partes blandas, por ejemplo: furunculosis, pioderma e impétigo
- gonorrea, uretritis gonocócica aguda sin complicaciones y cervicitis

- tratamiento de la enfermedad de Lyme en etapa temprana y prevención subsiguiente de la etapa tardía de la enfermedad de Lyme en adultos y niños a partir de 3 meses de edad y mayores.

La cefuroxima también se encuentra disponible como sal sódica (ZINACEF) para administración parenteral. Esto permite utilizar una terapia secuencial con el mismo antibiótico en aquellas situaciones donde se indique clínicamente un cambio de terapia parenteral a terapia oral.

En situaciones adecuadas, Zinnat es eficaz cuando se emplea después de una terapia parenteral inicial con Zinacef (cefuroxima sódica), en el tratamiento de la neumonía y las exacerbaciones agudas de bronquitis crónica.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- Modificación de dosificación
- Modificación de indicaciones.
- Modificación en la farmacocinética.
- Inserto versión GDS 26/IPI06
- Información para prescribir versión GDS 26/IPI06

Nueva dosificación:

El ciclo ordinario de la terapia es de siete días. (Varía de 5 a 10 días).

Para propiciar una absorción óptima, Zinnat debe tomarse después de consumir alimentos.

• Adultos

La mayoría de las infecciones	250mg dos veces al día
Infecciones urinarias	250 mg dos veces al día
Infecciones de las vías respiratorias inferiores de grado leve a moderado, p.ej., bronquitis	250mg dos veces al día
Infecciones de las vías respiratorias inferiores de grado más severo, o en caso de sospecharse neumonía	500mg dos veces al día

Pielonefritis	250mg dos veces al día
Gonorrrea sin complicaciones	Dosis simple de 1g
Enfermedad de Lyme en adultos y niños mayores de 12 años de edad.	500mg dos veces al día durante 14 días (rango de 10-21 días)

Terapia secuencial

Neumonía

1.5g de ZINACEF administrados tres o dos veces al día (vía intravenosa (i.v.) o intramuscular (i.m)) durante 48 a 72 horas, seguidos por una terapia oral con 500mg de ZINNAT (cefuroxima axetil) administrados dos veces al día durante 7 a 10 días.

Exacerbaciones agudas de bronquitis crónica

750 mg de ZINACEF administrados tres o dos veces al día (vía intravenosa o intramuscular) durante 48 a 72 horas, seguidos por una terapia oral con 500mg de ZINNAT (cefuroxima axetil) administrados dos veces al día durante 5 a 10 días.

La duración de las terapias tanto parenteral como oral se determina de acuerdo a la severidad de la infección y al estado clínico del paciente.

Niños

La mayoría de las infecciones	125mg (1 tableta de 125mg) administrados dos veces al día, hasta un máximo de 250mg al día.
Niños de dos años de edad o mayores que padezcan otitis media, o que presenten infecciones más severas según sea adecuado	250mg (1 tableta de 250mg ó 2 tabletas de 125mg) administrados dos veces al día, hasta un máximo de 500mg al día.
Niños de 3 meses a 12 años con enfermedad de Lyme	250 mg (1 tableta de 250 mg o 2 tabletas de 125 mg) dos veces al día, hasta un máximo de 500 mg al día por 14 días (rango de 10 a 21 días).

Las tabletas Zinnat no deben destruirse, por lo cual resultan inadecuadas para el tratamiento de pacientes incapaces de deglutir tabletas, como en el caso de niños

más pequeños. En los niños puede emplearse la formulación Zinnat en suspensión oral.

No se cuenta con experiencia concerniente al uso de Zinnat en niños menores de 3 meses de edad.

- Insuficiencia renal

La cefuroxima es primariamente excretada por riñón. En pacientes con insuficiencia renal importante se recomienda que se reduzca la dosis de cefuroxima para compensar su excreción más lenta.

Aclaramiento de creatinina	T _{1/2} (horas)	Dosis recomendada
≥30 ml/min	1.4 - 2.4	No es necesario un ajuste de dosis la dosis estándar de 125 mg a 500 mg dos veces al día
10-29 ml/min	4.6	La dosis estándar individual dada cada 24 horas
<10 ml/min	16.8	La dosis estándar individual dada cada 48 horas
Durante hemodiálisis	2 – 4	Una dosis estándar individual adicional debe darse al final de cada diálisis

Nuevas indicaciones:

Zinnat es un profármaco oral del antibiótico bactericida cefuroxima perteneciente a la clase de las cefalosporinas, el cual es resistente a la mayoría de las β(beta)-lactamasas y es activo contra una amplia gama de microorganismos gramnegativos y grampositivos.

Se indica en el tratamiento de infecciones ocasionadas por bacterias sensibles. La susceptibilidad a Zinnat variará geográficamente y con el tiempo, y deberían consultarse los datos de susceptibilidad local donde se encuentren disponibles. Entre las indicaciones se incluyen:

- infecciones de las vías respiratorias superiores, por ejemplo: infecciones del oído, nariz y garganta, como otitis media, sinusitis, amigdalitis y faringitis
- infecciones de las vías respiratorias inferiores, por ejemplo: neumonía, bronquitis aguda y exacerbaciones agudas de bronquitis crónica
- infecciones de las vías genitourinarias, por ejemplo: pielonefritis, cistitis y uretritis
- infecciones de la piel y de las partes blandas, por ejemplo: furunculosis, pioderma e impétigo

- **gonorrea, uretritis gonocócica aguda sin complicaciones y cervicitis**
- **tratamiento de la enfermedad de Lyme en etapa temprana y prevención subsiguiente de la etapa tardía de la enfermedad de Lyme en adultos y niños a partir de 3 meses de edad y mayores.**

La cefuroxima también se encuentra disponible como sal sódica (ZINACEF) para administración parenteral. Esto permite utilizar una terapia secuencial con el mismo antibiótico en aquellas situaciones donde se indique clínicamente un cambio de terapia parenteral a terapia oral.

En situaciones adecuadas, Zinnat es eficaz cuando se emplea después de una terapia parenteral inicial con Zinacef (cefuroxima sódica), en el tratamiento de la neumonía y las exacerbaciones agudas de bronquitis crónica.

3.3.5 HEMOSPEP

Expediente : 20057862
Radicado : 2016176521
Fecha : 09/12/2016
Interesado : Orphanpharma S.A.S.

Composición: Cada mL contiene 0,025mg de Desmopresina Acetato

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Control terapéutico del sangrado y profilaxis del sangrado en intervenciones quirúrgicas menores, en pacientes con ligera hemofilia o enfermedad de von willebrand.

Contraindicaciones: Antecedentes positivos de hipersensibilidad al ingrediente activo, enfermedad de von willebrand tipo ii b, trastornos vasculares, nefritis crónica.

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

Nuevas indicaciones:

Control terapéutico del sangrado y profilaxis del sangrado en intervenciones quirúrgicas menores, en pacientes con ligera hemofilia o enfermedad de von willebrand.

Tratamiento y prevención del sangrado en pacientes con disfunción plaquetaria congénita o adquirida (uremia, cirrosis, uso de antiagregantes, etc.) Y en aquellos tratados con los nuevos anticoagulantes orales.

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

3.3.6 PROGYLUTON®

Expediente : 19950278
Radicado : 2016179964
Fecha : 14/12/2016
Interesado : Bayer S.A.

Composición: Cada gragea contiene 2mg de Gragea Blanca contiene: Valerato De Estradiol + 2mg de Gragea Marron: Valerato de Estradiol+ 0.5mg de Norqestrel

Forma farmacéutica: Tableta cubierta (Gragea)

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de dismenorreas, hemorragias disfuncionales, amenorreas secundarias no debidas a embarazo, terapia sustitutiva en ovariectomía quirúrgica o funcional no relacionada con neoplasia

Contraindicaciones: Embarazo y lactancia, hemorragia vaginal sin diagnosticar, sospecha o certeza en el cáncer de mama, sospecha o certeza de trastornos premalignos o de neoplasias malignas, si son influidas por esteroides sexuales, presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos), enfermedad hepática severa, tromboembolismo arterial agudo (p. Ej., infarto del miocardio, accidente cerebrovascular), trombosis venosa profunda activa, procesos tromboembólicos o antecedentes de ellos, síndrome de dubin johnson y de rotor, antecedentes de herpes gravido, hipertrigliceridemia severa, hipersensibilidad a los componentes. No evita el embarazo.

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 14 / 27 octubre 2015
- Información para prescribir versión 14 / 14-Julio- 2015

Nuevas indicaciones:

Coadyuvante en el tratamiento de dismenorreas, hemorragias disfuncionales, amenorreas secundarias no debidas a embarazo, terapia sustitutiva en ovariectomía quirúrgica o funcional no relacionada con neoplasia. Prevención de la osteoporosis post-menopáusica.

Nuevas contraindicaciones:

La terapia de reemplazo hormonal (TRH) no se debe iniciar en presencia de cualquiera de las condiciones expuestas a continuación. Si cualquiera de estas condiciones apareciera durante el uso de TRH, se debe suspender inmediatamente el producto.

- Embarazo y lactancia
- Hemorragia vaginal no diagnosticada
- Sospecha o certeza de cáncer de mama
- Sospecha o certeza de trastornos premalignos o de neoplasias malignas, si son influidos por los esteroides sexuales
- Presencia o antecedente de tumores hepáticos (benignos o malignos)
- Enfermedad hepática severa
- Tromboembolismo arterial agudo (p. ej., infarto de miocardio, accidente cerebrovascular)
- Trombosis venosa profunda activa, trastornos tromboembólicos o historia documentada de estas condiciones
- Alto riesgo de trombosis arterial o venosa
- Hipertrigliceridemia severa
- Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de Progyluton®

Advertencias:

Progyluton® no puede usarse como anticonceptivo

Antes de iniciar el tratamiento se deben tener en cuenta todas las condiciones y factores de riesgo

que se mencionan a continuación, cuando se determine la relación individual de beneficio/riesgo del tratamiento para la paciente.

Durante el empleo de TRH, el tratamiento deberá interrumpirse inmediatamente en caso de que se detecte una contraindicación, así como en las siguientes situaciones:

- ☐ Cefaleas migrañosas o frecuentes e inusualmente intensas que se presentan por primera vez,
o si existen otros síntomas posiblemente premonitorios de oclusión cerebrovascular.
- ☐ La recurrencia de ictericia colestásica o prurito colestásico que se presentaron por primera vez durante un embarazo o durante el uso previo de esteroides sexuales.
- ☐ Síntomas o sospecha de un evento trombótico.

En caso de que se presenten por primera vez o se deterioren las siguientes condiciones o factores de riesgo, se debe realizar nuevamente el análisis individual de la relación beneficio/riesgo, teniendo en cuenta la posible necesidad de suspender la terapia. La posibilidad de un aumento del riesgo sinérgico de trombosis debe considerarse en las mujeres que tienen una combinación de factores de riesgo o presentan una mayor severidad de un factor de riesgo individual. Este aumento del riesgo puede ser mayor que un simple riesgo acumulado de los factores. La TRH no debe prescribirse en caso de una evaluación negativa de la relación riesgo/beneficio.

Tromboembolismo venoso

Tanto los estudios aleatorizados controlados como los epidemiológicos han sugerido un riesgo

relativo (RR) incrementado de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), esto es, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. Por lo tanto, se debería sopesar cuidadosamente el

beneficio/riesgo junto con la paciente cuando se prescribe TRH a mujeres con un factor de riesgo de TEV.

Generalmente, los factores de riesgo de TEV reconocidos incluyen historia personal, historia

familiar (la ocurrencia de TEV en un pariente directo a una edad relativamente temprana puede

indicar predisposición genética) y obesidad severa. El riesgo de TEV también aumenta con la edad.

No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas en el TEV.

El riesgo de TEV puede aumentar temporalmente con la inmovilización prolongada, cirugía electiva mayor o postraumática o traumatismo mayor. Dependiendo de la naturaleza del episodio y de la duración de la inmovilización, se debe considerar una interrupción temporal de la TRH.

Tromboembolismo arterial

En dos amplios ensayos clínicos con estrógenos conjugados (EEC) y acetato de medroxiprogesterona (AMP) de manera continua y combinada, se observó un posible aumento del riesgo de enfermedad cardíaca coronaria (ECC) en el primer año de uso y posteriormente ausencia de beneficio. Un amplio ensayo clínico con EEC solos mostró una reducción potencial en las tasas de ECC en mujeres con edades comprendidas entre los 50 y 59 años y ausencia de beneficio global en la totalidad de la población de estudio. Como resultado secundario, en dos grandes ensayos clínicos con EEC solos o combinados con AMP se halló un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular del 30-40%. Es incierto si estos hallazgos también se extienden a otros preparados de TRH o vías de administración distintas a la oral.

Enfermedad de la vesícula biliar

Se sabe que los estrógenos incrementan la litogenicidad de la bilis. Algunas mujeres están predispuestas a padecer enfermedades de la vesícula biliar durante el tratamiento con estrógenos.

Demencia

Hay evidencia limitada, obtenida a partir de ensayos clínicos con preparados que contienen EEC, que indica que el tratamiento hormonal puede aumentar el riesgo de demencia probable si se inicia en mujeres con edades de 65 años o mayores. El riesgo puede estar disminuido si el tratamiento se inicia en la menopausia precoz, como se ha observado en otros estudios. Se desconoce si estos hallazgos también se extienden a otros preparados de TRH.

Tumores

Cáncer de mama

Estudios clínicos y observacionales han reportado un riesgo aumentado de que se diagnostique

cáncer de mama en mujeres que toman TRH durante varios años.

Las estimaciones de los riesgos relativos globales de un diagnóstico de cáncer de mama, expuestas en más de 50 estudios epidemiológicos, oscilan en la mayoría de ellos entre valores de 1 y 2.

El riesgo relativo aumenta con la duración del tratamiento y puede ser menor o posiblemente neutro con productos que sólo contienen estrógenos.

Dos amplios ensayos clínicos aleatorizados con EEC solos o en combinación continua con AMP

mostraron estimaciones del riesgo de 0.77 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.59-1.01) ó de

1.24 (IC del 95%: 1.01-1.54) después de 6 años de empleo de TRH. Se desconoce si el aumento del riesgo también se extiende a otros preparados de TRH.

El exceso de riesgo desaparece al término de unos pocos años después de suspender la TRH.

La TRH aumenta la densidad de las imágenes mamográficas, lo cual puede afectar adversamente la detección radiológica del cáncer de mama en algunos casos.

Cáncer de ovario

Un metanálisis de 52 estudios epidemiológicos informó que el riesgo general de recibir un

diagnóstico de cáncer de ovario aumenta un poco para los pacientes que recibieron TRH en

comparación con mujeres que nunca recibieron TRH (estudios potenciales: RR 1.20, IC del 95%:

1.15-1.26; todos los estudios combinados: RR 1.14, IC del 95% :1.10-1.19). En las mujeres que reciben TRH actualmente, el riesgo del cáncer de ovario aumentó más (RR 1.43, IC del 95%: 1.31-1.56).

Estas asociaciones no se mostraron en todos los estudios que incluyeron ensayos controlados

aleatorizados, por ejemplo, la Iniciativa para la salud de la mujer (Women's Health Initiative, WHI).

Además, no se mostró de forma consistente un efecto en la duración de la exposición, pero el riesgo puede ser más relevante en el uso a largo plazo (varios años).

Cáncer endometrial

La exposición prolongada a los estrógenos sin oposición aumenta el riesgo de desarrollar hiperplasia o carcinoma endometrial.

Tumor hepático

En casos raros se han observado tumores hepáticos benignos, e incluso más raramente malignos,

después del empleo de sustancias hormonales, como las contenidas en los productos de TRH. En

casos aislados, estos tumores han ocasionado hemorragia intraabdominal potencialmente mortal.

Otras afecciones

No se ha establecido una asociación general entre la TRH y el desarrollo de hipertensión arterial de relevancia clínica. Se han comunicado pequeños aumentos de la presión arterial en mujeres que toman TRH. Son raros los incrementos con relevancia clínica. No obstante, si en casos individuales se presenta una hipertensión arterial sostenida clínicamente significativa durante el empleo de la TRH, puede considerarse suspender la TRH.

Los trastornos no severos de la función hepática, incluyendo hiperbilirrubinemias como el síndrome de Dubin-Johnson o el síndrome de Rotor, deben ser estrechamente vigilados y la función hepática debe controlarse periódicamente. En caso de deterioro de los marcadores de función hepática debe suspenderse la TRH.

Las mujeres con niveles de triglicéridos moderadamente elevados requieren una vigilancia especial.

La TRH en estas mujeres puede estar asociada a un aumento adicional de los niveles de triglicéridos, lo que comporta riesgo de pancreatitis aguda.

Aunque la TRH puede tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y sobre la

tolerancia a la glucosa, no es necesario, en general, alterar el régimen terapéutico en diabéticas que empleen TRH. Sin embargo, las mujeres diabéticas deben ser observadas cuidadosamente mientras estén tomando TRH. Algunas pacientes pueden presentar manifestaciones indeseables de estimulación estrogénica por la TRH, como hemorragia uterina anormal. Hemorragia uterina anormal, frecuente o persistente durante el tratamiento, es una indicación para realizar una evaluación endometrial.

Si el tratamiento de ciclos menstruales irregulares no es satisfactorio, se deben excluir enfermedades orgánicas mediante medidas diagnósticas adecuadas.

Los fibroides uterinos (miomas) pueden aumentar de tamaño bajo la influencia de los estrógenos. Si esto se observara, debe interrumpirse el tratamiento.

Si durante el tratamiento se reactiva una endometriosis se recomienda suspender el tratamiento.

Se requiere estrecha supervisión médica (incluyendo la determinación periódica de los niveles de prolactina) si la paciente tiene un prolactinoma.

En ocasiones puede aparecer cloasma, especialmente en las mujeres con antecedentes de cloasma

gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación

ultravioleta mientras tomen TRH.

Se ha informado que las siguientes entidades ocurren o empeoran con el uso de TRH.

Aunque la

evidencia de una asociación con el empleo de TRH no es concluyente, las mujeres con estas

entidades y tratadas con TRH deben ser vigiladas estrechamente.

Epilepsia

Enfermedad benigna de las mamas

Asma

Migraña

Porfiria

Otosclerosis

Lupus eritematoso sistémico

Corea menor

En las mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto versión 14 / 27 octubre 2015
- Información para prescribir versión 14 / 14-Julio- 2015

Nuevas indicaciones:

Coadyuvante en el tratamiento de dismenorreas, hemorragias disfuncionales, amenorreas secundarias no debidas a embarazo, terapia sustitutiva en ovariectomía quirúrgica o funcional no relacionada con neoplasia. Prevención de la osteoporosis post-menopáusica.

Nuevas contraindicaciones:

La terapia de reemplazo hormonal (TRH) no se debe iniciar en presencia de cualquiera de las condiciones expuestas a continuación. Si cualquiera de estas condiciones apareciera durante el uso de TRH, se debe suspender inmediatamente el producto.

- Embarazo y lactancia
- Hemorragia vaginal no diagnosticada
- Sospecha o certeza de cáncer de mama
- Sospecha o certeza de trastornos premalignos o de neoplasias malignas, si son influidos por los esteroides sexuales
- Presencia o antecedente de tumores hepáticos (benignos o malignos)
- Enfermedad hepática severa
- Tromboembolismo arterial agudo (p. ej., infarto de miocardio, accidente cerebrovascular)
- Trombosis venosa profunda activa, trastornos tromboembólicos o historia documentada de estas condiciones
- Alto riesgo de trombosis arterial o venosa
- Hipertrigliceridemia severa
- Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de Proglyuton®

Advertencias:

Proglyuton® no puede usarse como anticonceptivo

Antes de iniciar el tratamiento se deben tener en cuenta todas las condiciones y factores de riesgo que se mencionan a continuación, cuando se determine la relación individual de beneficio/riesgo del tratamiento para la paciente.

Durante el empleo de TRH, el tratamiento deberá interrumpirse inmediatamente en caso de que se detecte una contraindicación, así como en las siguientes situaciones:

- Cefaleas migrañosas o frecuentes e inusualmente intensas que se presentan por primera vez,
- Si existen otros síntomas posiblemente premonitorios de oclusión cerebrovascular.
- La recurrencia de ictericia colestásica o prurito colestásico que se presentaron por primera
- Vez durante un embarazo o durante el uso previo de esteroides sexuales.
- Síntomas o sospecha de un evento trombótico.

En caso de que se presenten por primera vez o se deterioren las siguientes condiciones o factores de riesgo, se debe realizar nuevamente el análisis individual de la relación beneficio/riesgo, teniendo en cuenta la posible necesidad de suspender la terapia.

La posibilidad de un aumento del riesgo sinérgico de trombosis debe considerarse en las mujeres que tienen una combinación de factores de riesgo o presentan una mayor severidad de un factor de riesgo individual. Este aumento del riesgo puede ser mayor que un simple riesgo acumulado de los factores. La TRH no debe prescribirse en caso de una evaluación negativa de la relación riesgo/beneficio.

Tromboembolismo venoso

Tanto los estudios aleatorizados controlados como los epidemiológicos han sugerido un riesgo relativo (RR) incrementado de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), esto es, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. Por lo tanto, se debería sopesar cuidadosamente el beneficio/riesgo junto con la paciente cuando se prescribe TRH a mujeres con un factor de riesgo de TEV.

Generalmente, los factores de riesgo de TEV reconocidos incluyen historia personal, historia familiar (la ocurrencia de TEV en un pariente directo a una edad relativamente temprana puede indicar predisposición genética) y obesidad severa. El riesgo de TEV también aumenta con la edad.

No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas en el TEV.

El riesgo de TEV puede aumentar temporalmente con la inmovilización prolongada, cirugía electiva mayor o postraumática o traumatismo mayor. Dependiendo de la naturaleza del episodio y de la duración de la inmovilización, se debe considerar una interrupción temporal de la TRH.

Tromboembolismo arterial

En dos amplios ensayos clínicos con estrógenos conjugados (EEC) y acetato de medroxiprogesterona (AMP) de manera continua y combinada, se observó un

posible aumento del riesgo de enfermedad cardiaca coronaria (ECC) en el primer año de uso y posteriormente ausencia de beneficio. Un amplio ensayo clínico con EEC solos mostró una reducción potencial en las tasas de ECC en mujeres con edades comprendidas entre los 50 y 59 años y ausencia de beneficio global en la totalidad de la población de estudio. Como resultado secundario, en dos grandes ensayos clínicos con EEC solos o combinados con AMP se halló un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular del 30-40%. Es incierto si estos hallazgos también se extienden a otros preparados de TRH o vías de administración distintas a la oral.

Enfermedad de la vesícula biliar

Se sabe que los estrógenos incrementan la litogenicidad de la bilis. Algunas mujeres están predispuestas a padecer enfermedades de la vesícula biliar durante el tratamiento con estrógenos.

Demencia

Hay evidencia limitada, obtenida a partir de ensayos clínicos con preparados que contienen EEC, que indica que el tratamiento hormonal puede aumentar el riesgo de demencia probable si se inicia en mujeres con edades de 65 años o mayores. El riesgo puede estar disminuido si el tratamiento se inicia en la menopausia precoz, como se ha observado en otros estudios. Se desconoce si estos hallazgos también se extienden a otros preparados de TRH.

Tumores

Cáncer de mama

Estudios clínicos y observacionales han reportado un riesgo aumentado de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que toman TRH durante varios años. Las estimaciones de los riesgos relativos globales de un diagnóstico de cáncer de mama, expuestas en más de 50 estudios epidemiológicos, oscilan en la mayoría de ellos entre valores de 1 y 2.

El riesgo relativo aumenta con la duración del tratamiento y puede ser menor o posiblemente neutro con productos que sólo contienen estrógenos.

Dos amplios ensayos clínicos aleatorizados con EEC solos o en combinación continua con AMP mostraron estimaciones del riesgo de 0.77 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.59-1.01) ó de 1.24 (IC del 95%: 1.01-1.54) después de 6 años de empleo de TRH. Se desconoce si el aumento del riesgo también se extiende a otros preparados de TRH.

El exceso de riesgo desaparece al término de unos pocos años después de suspender la TRH.

La TRH aumenta la densidad de las imágenes mamográficas, lo cual puede afectar adversamente la detección radiológica del cáncer de mama en algunos casos.

Cáncer de ovario

Un metanálisis de 52 estudios epidemiológicos informó que el riesgo general de recibir un diagnóstico de cáncer de ovario aumenta un poco para los pacientes que recibieron TRH en comparación con mujeres que nunca recibieron TRH (estudios potenciales: RR 1.20, IC del 95%: 1.15-1.26; todos los estudios combinados: RR 1.14, IC del 95% :1.10-1.19). En las mujeres que reciben TRH actualmente, el riesgo del cáncer de ovario aumentó más (RR 1.43, IC del 95%: 1.31-1.56).

Estas asociaciones no se mostraron en todos los estudios que incluyeron ensayos controlados aleatorizados, por ejemplo, la Iniciativa para la salud de la mujer (Women's Health Initiative, WHI).

Además, no se mostró de forma consistente un efecto en la duración de la exposición, pero el riesgo puede ser más relevante en el uso a largo plazo (varios años).

Cáncer endometrial

La exposición prolongada a los estrógenos sin oposición aumenta el riesgo de desarrollar hiperplasia o carcinoma endometrial.

Tumor hepático

En casos raros se han observado tumores hepáticos benignos, e incluso más raramente malignos, después del empleo de sustancias hormonales, como las contenidas en los productos de TRH. En casos aislados, estos tumores han ocasionado hemorragia intraabdominal potencialmente mortal.

Otras afecciones

No se ha establecido una asociación general entre la TRH y el desarrollo de hipertensión arterial de relevancia clínica. Se han comunicado pequeños aumentos de la presión arterial en mujeres que toman TRH. Son raros los incrementos con relevancia clínica. No obstante, si en casos individuales se presenta una hipertensión arterial sostenida clínicamente significativa durante el empleo de la TRH, puede considerarse suspender la TRH.

Los trastornos no severos de la función hepática, incluyendo hiperbilirrubinemias como el síndrome de Dubin-Johnson o el síndrome de Rotor, deben ser estrechamente vigilados y la función hepática debe controlarse periódicamente. En caso de deterioro de los marcadores de función hepática debe suspenderse la TRH. Las mujeres con niveles de triglicéridos moderadamente elevados requieren una vigilancia especial.

La TRH en estas mujeres puede estar asociada a un aumento adicional de los niveles de triglicéridos, lo que comporta riesgo de pancreatitis aguda.

Aunque la TRH puede tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y sobre la tolerancia a la glucosa, no es necesario, en general, alterar el régimen

terapéutico en diabéticas que empleen TRH. Sin embargo, las mujeres diabéticas deben ser observadas cuidadosamente mientras estén tomando TRH.

Algunas pacientes pueden presentar manifestaciones indeseables de estimulación estrogénica por la TRH, como hemorragia uterina anormal. Hemorragia uterina anormal, frecuente o persistente durante el tratamiento, es una indicación para realizar una evaluación endometrial.

Si el tratamiento de ciclos menstruales irregulares no es satisfactorio, se deben excluir enfermedades orgánicas mediante medidas diagnósticas adecuadas.

Los fibroides uterinos (miomas) pueden aumentar de tamaño bajo la influencia de los estrógenos. Si esto se observara, debe interrumpirse el tratamiento.

Si durante el tratamiento se reactiva una endometriosis se recomienda suspender el tratamiento.

Se requiere estrecha supervisión médica (incluyendo la determinación periódica de los niveles de prolactina) si la paciente tiene un prolactinoma.

En ocasiones puede aparecer cloasma, especialmente en las mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras tomen TRH.

Se ha informado que las siguientes entidades ocurren o empeoran con el uso de TRH. Aunque la evidencia de una asociación con el empleo de TRH no es concluyente, las mujeres con estas entidades y tratadas con TRH deben ser vigiladas estrechamente.

Epilepsia

Enfermedad benigna de las mamas

Asma

Migraña

Porfiria

Otosclerosis

Lupus eritematoso sistémico

Corea menor

En las mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema.

3.3.7 ISOPTO ATROPINA 1%

Expediente : 94321

Radicado : 2016179980

Fecha : 14/12/2016

Interesado : Laboratorios Alcon de Colombia S.A

Composición: Cada mL contiene 10mg de Atropina sulfato monohidrato

Forma farmacéutica: Solución Oftálmica Estéril

Indicaciones: Midriático, Ciclopléjico

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes. Glaucoma

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones y sobredosis.

Nueva dosificación:

Posología y forma de administración:

Posología

Refracción

Adultos y niños mayores de 3 años

Instilar 1 gota de la solución al 1.0% en el(los) ojo(s) 2-3 veces al día por 1-3 días previo al examen. Repetir una hora previa al examen.

Uveitis

Niños mayores de 3 años

Instilar 1 gota de la solución al 1% tópicamente en el ojo, 1-3 veces al día.

Adultos y adultos mayores

Instilar 1 o 2 gotas de la solución al 1% en el ojo, de 1 a 4 veces al día.

Ambliopía

Niños mayores de 3 años

Instilar 1 gota de la solución al 1% diariamente (puede ser disminuida a dos veces semanalmente)

Progresión de la miopía

Niños mayores de 3 años

Instilar 1 gota de la solución al 1% diariamente en la noche

Uso en población geriátrica

Los pacientes geriátricos pueden tener un mayor riesgo de glaucoma no diagnosticado como también reacciones psicóticas inducidas y cambios en el comportamiento inducidas por atropina.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática o renal

La seguridad y eficacia de la atropina solución oftálmica no ha sido evaluada en pacientes con falla renal o hepática.

Método de administración

Para uso ocular.

Para evitar la contaminación del gotero y de la solución, se debe tener precaución en no tocar los párpados, áreas circundantes, u otras superficies con la punta del gotero. Mantener la botella bien cerrada cuando no se use.

Se recomienda la oclusión nasolacrimal o cerrar suavemente los párpados después de la administración. Esto puede reducir la absorción sistémica de productos medicinales administrados por vía ocular y resultar en una disminución de reacciones adversas sistémicas.

Después de remover la tapa, si el seguro del broche del cuello está suelto, remueva antes de usar el producto.

Nuevas indicaciones:

- Midriasis y/o ciclopejía
- Refracción ciclopéjica en niños mayores de 3 años
- Dilatación de las pupilas deseada en condiciones de inflamación agudas del iris o del tracto uveal
- Ambliopía
- Progresión de la miopía

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.
- Pacientes con glaucoma de ángulo cerrado sospechado o conocido.
- Niños menores de 3 años
- Niños con síndrome de Down, parálisis espástica o daño cerebral.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

- Isopto Atropina 1% puede causar un incremento de la presión intraocular. La posibilidad de glaucoma no diagnosticado debe ser tomada en cuenta en algunos pacientes, tales como personas mayores. Determine la presión intraocular y estime la profundidad del ángulo de la cámara anterior antes de iniciar la terapia para evitar ataques de glaucoma.
- Isopto Atropina 1% puede inducir reacciones sicóticas y perturbaciones del comportamiento en pacientes con susceptibilidad incrementada a las drogas anticolinérgicas. Use con cautela en niños y personas mayores, sin embargo, pueden ocurrir reacciones en cualquier edad.
- Los pacientes pueden experimentar sensibilidad a la luz y deben proteger sus ojos en iluminación brillante.
- Debido al riesgo de provocar hipertermia, use con cuidado en pacientes, especialmente niños, que pueden estar expuestos a temperaturas ambientales elevadas o que estén con fiebre.
- Isopto Atropina 1% contiene cloruro de benzalconio que puede ocasionar irritación y se sabe que decolora los lentes de contacto blandos. Evite el contacto con lentes de contacto blandos. Debe instruirse a los pacientes para que remuevan los lentes de contacto antes de la aplicación de Isopto Atropina 1% y para que esperen por lo menos 15 minutos antes de la reinserción.

Pacientes pediátricos

- Debido al riesgo de efectos colaterales sistémicos serios, Isopto Atropina 1% está contraindicada en niños menores de 3 años y se aconseja cautela con niños mayores. La mínima dosis necesaria para producir el efecto deseado debe siempre ser usada.
- Los niños, especialmente los prematuros y de bajo peso al nacer, o pacientes con el síndrome de Down, parálisis espástica o daño cerebral son particularmente susceptibles a perturbaciones del sistema nervioso central, cardiopulmonar y toxicidad gastrointestinal por la absorción sistémica de la atropina.
- Los niños de tez clara con ojos azules pueden exhibir una respuesta incrementada y/o una susceptibilidad incrementada a reacciones adversas.
- Debe advertirse a los padres que no esparzan esta preparación sobre la boca o mejillas de sus hijos y que se laven las manos y las de sus hijos, así como las mejillas después de la administración.

Fertilidad, embarazo, y lactancia

Fertilidad

No se han llevado a cabo estudios para evaluar los efectos de la administración ocular de atropina sobre la fertilidad.

Embarazo

No existen datos o existe una cantidad limitada de datos acerca del uso de Isopto Atropina 1% en mujeres embarazadas. Los estudios en animales son insuficientes en relación con la toxicidad reproductiva. Existen efectos sistémicos documentados resultantes del uso de atropina oftálmica.

Lactancia

Se desconoce si la Atropina es excretada en la leche humana después de la administración ocular. Sin embargo, la atropina y los agentes antimuscarínicos han demostrado afectar adversamente la lactancia en estudios preclínicos y clínicos.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y usar máquinas

La atropina puede causar somnolencia, visión borrosa y sensibilidad a la luz. Debe aconsejarse a los pacientes que reciben Isopto Atropina 1% que no conduzcan vehículos ni se involucren en otras actividades riesgosas a no ser que su visión sea clara.

Nuevas reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas después de la vigilancia posterior al mercadeo después de la administración de Isopto Atropina 1%. La frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles. Se presentan las reacciones adversas dentro de cada Clase de Órgano del Sistema en orden decreciente de gravedad.

Clasificación de Órgano del Sistema	Término Preferido de MedDRA (v.12.1)
Desórdenes del sistema inmunitario	hipersensibilidad
Desórdenes psiquiátricos	alucinaciones, estados confusionales, desorientación
Desórdenes del Sistema nervioso	Mareos, dolor de cabeza

Desórdenes oculares	Edema palpebral, fotofobia, visión borrosa, efecto prolongado de la droga (midriasis)
Desórdenes cardíacos	taquicardia, bradicardia
Desórdenes gastrointestinales	Obstrucción intestinal , distensión abdominal, vómito
Desórdenes de la piel y el tejido subcutáneo	eritema, erupción
Desórdenes generales y condiciones en el sitio de administración	pirexia

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Este fármaco produce reacciones similares a aquellas de otros fármacos anticolinérgicos. Son posibles las manifestaciones del sistema nervioso central tales como ataxia, habla incoherente, agitación, alucinaciones, hiperactividad, convulsiones, desorientación en cuanto a tiempo y sitio, y falla en el reconocimiento de las personas. Otras manifestaciones tóxicas de las drogas anticolinérgicas son sarpullido de la piel, distensión abdominal en infantes, somnolencia inusual, taquicardia, hiperpirexia, vasodilatación, retención urinaria, motilidad gastrointestinal disminuida, y secreción menguada de las glándulas salivares y sudoríparas, faringe, bronquios y vías nasales. Las reacciones severas se manifiestan con hipotensión con progreso rápido hacia la depresión respiratoria. Los síntomas de toxicidad son usualmente transitorios (duran un par de horas), pero puede durar hasta 24 horas.

Los midriáticos pueden incrementar la presión intraocular y provocar ataques de glaucoma en pacientes predispuestos a cierre de ángulo agudo especialmente en pacientes geriátricos.

El uso prolongado de midriáticos puede producir irritación local caracterizada por conjuntivitis (folicular), hiperemia ocular, edema en el ojo, descarga en este y eczema.

Población Pediátrica

El uso de Isopto Atropina 1% ha sido asociado a reacciones psicóticas y cambios del comportamiento en pacientes pediátricos. Las reacciones del Sistema nervioso central se manifiestan en forma similar a la listada arriba.

Isopto Atropina 1% puede ocasionar hiperpirexia en niños.

Un riesgo incrementado de toxicidad sistémica ha sido observado en niños, especialmente los prematuros y de bajo peso al nacer, o en pacientes con síndrome de Down, parálisis espástica o daño cerebral con este tipo de droga. Se ha reportado obstrucción intestinal, distensión abdominal y bradicardia en infantes prematuros o de bajo peso al nacer.

Nuevas interacciones:

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Los efectos de Isopto Atropina 1% pueden aumentarse con el uso concomitante de otras drogas que tengan propiedades antimuscarínicas, tales como la amantadina, algunos antihistamínicos, antipsicóticos fenotiazínicos y antidepresivos tricíclicos.

Sobredosis:

La toxicidad sistémica puede ocurrir después del uso tópico, especialmente en niños. Se manifiesta como enrojecimiento y sequedad de la piel (puede presentarse un brote en niños), visión borrosa, pulso rápido e irregular, fiebre, distensión abdominal en infantes, convulsiones y alucinaciones y pérdida de coordinación neuromuscular. La intoxicación severa está caracterizada por depresión del Sistema nervioso central, coma, falla circulatoria y respiratoria, y muerte.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que los estudios presentados no permiten evaluar favorablemente las indicaciones solicitadas por lo tanto se deben allegar estudios adicionales que las sustenten, con miras a determinar mejor el balance beneficio riesgo.

3.3.8 COMPLERA®

Expediente : 20054501
Radicado : 2016171351

Fecha : 29/11/2016
Interesado : Stendhal Colombia S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 25mg de Rilpivirina + 300mg de Tenofovir Disoproxil Fumarato + 200mg de Emtricitabina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: El uso de complera® (emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxil fumarato) está indicado como régimen completo para el tratamiento de la infección por el VIH-1 en adultos sin tratamiento antirretroviral previo.

Contraindicaciones: Complera® no debe coadministrarse con los fármacos mencionados a continuación, dado que pueden producirse disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de rilpivirina a causa de la inducción de las enzimas cyp3a o el aumento del PH gástrico, lo que puede ocasionar pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia a complera® o a la clase de antr.o los anticonvulsivos: carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína;o los antimicobacterianos: rifabutina, rifampicina, rifapentina;o los inhibidores de la bomba de protones, como esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol;o el glucocorticoide dexametasona sistémica (más de una dosis única);o la hierba de san juan (hypericum perforatum).precauciones y advertencias: acidosis láctica/hepatomegalia grave con esteatosis; pacientes coinfectados por el VIH-1 y el VHB; nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal; interacciones medicamentosas; trastornos depresivos; disminuciones en la densidad mineral ósea; coadministración con otros productos; redistribución de las grasas; síndrome de reconstitución inmunitaria.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto versión CO-OCT16-US-FEB16, Núm. de revisión: 1, Fecha de la revisión: 21-Oct-2016
- Información para prescribir versión CO-OCT16-US-FEB16, Núm. de revisión: 1, Fecha de la revisión: 21-Oct-2016

Nueva dosificación:

Adultos: La dosis recomendada de Complera consiste en una tableta administrada por vía oral una vez por día con alimentos.

Disfunción renal: Dado que Complera es una combinación de dosis fijas, no debe recetarse a pacientes que requieran un ajuste de la dosis, como aquellos que tienen disfunción renal moderada o grave (depuración de creatinina estimada inferior a 50 mL por minuto).

Coadministración con rifabutin: Si se coadministra Complera con rifabutin, se recomienda tomar una tableta adicional de 25 mg de rilpivirina una vez por día de manera concomitante con Complera, junto con alimentos, durante todo el tiempo que se coadministre la rifabutin.

No se recomienda el uso de Complera en pacientes menores de 18 años.

Nuevas indicaciones:

Complera, una combinación de dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos del VIH-1 (emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato) y un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (rilpivirina) está indicado como régimen completo para el tratamiento de la infección por el VIH-1 en pacientes adultos sin antecedentes de tratamiento antirretroviral y con un valor de ARN del VIH-1 inferior o igual a 100.000 copias/mL al comienzo del tratamiento, y en determinados pacientes adultos con supresión virológica (ARN del VIH-1 <50 copias/mL) que se encuentran recibiendo un régimen antirretroviral estable al comienzo del tratamiento, con el fin de reemplazar su actual régimen terapéutico antirretroviral.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Complera no debe coadministrarse con los fármacos mencionados a continuación, dado que pueden producirse disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de Rilpivirina a causa de la inducción de las enzimas CYP3A o el aumento del pH gástrico, lo que puede ocasionar pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia a Complera o a la clase de ITRNN:

- Los anticonvulsivos carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína;
- Los antimicobacterianos rifampicina, rifapentina;
- Los inhibidores de la bomba de protones, como dexlansoprazol, esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol;
- El glucocorticoide dexametasona sistémica (más de una dosis única);
- La hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Advertencias y Precauciones:

- Acidosis láctica/hepatomegalia grave con esteatosis.
- Pacientes coinfectados por el VIH-1 y el VHB.
- Reacciones cutáneas y de hipersensibilidad.
- Nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal.
- Interacciones medicamentosas.
- Trastornos depresivos.
- Hepatotoxicidad.
- Efectos óseos del tenofovir DF: Disminución de la densidad mineral ósea; y Defectos de mineralización.
- Coadministración con otros productos.
- Redistribución de las grasas.
- Síndrome de reconstitución inmunitaria.

Nuevas reacciones adversas:

- Acidosis láctica/hepatomegalia grave con esteatosis.
- Exacerbaciones agudas graves de la hepatitis B.
- Reacciones cutáneas y de hipersensibilidad.
- Nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal.
- Trastornos depresivos.
- Hepatotoxicidad.
- Efectos óseos del Tenofovir DF.
- Síndrome de reconstitución inmunitaria

Experiencia poscomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante la experiencia poscomercialización en pacientes que recibieron regímenes que contenían rilpivirina o tenofovir DF. Debido a que las reacciones que aparecen en el período poscomercialización son informadas voluntariamente por una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible calcular su frecuencia de manera confiable ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Completa:

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Aumento de peso

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Reacciones cutáneas y de hipersensibilidad graves, incluidos casos de reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos

Rilpivirina:

Trastornos renales y urinarios

Síndrome nefrótico

Emtricitabina:

No se han identificado reacciones adversas poscomercialización para incluir en esta sección.

Tenofovir disoproxil fumarato:
 Trastornos del sistema inmunitario
 Reacción alérgica, incluso angioedema
 Trastornos del metabolismo y de la nutrición
 Acidosis láctica, hipopotasemia, hipofosfatemia
 Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Disnea
 Trastornos gastrointestinales
 Pancreatitis, aumento de la amilasa, dolor abdominal
 Trastornos hepatobiliares
 Esteatosis hepática, hepatitis, aumento de enzimas hepáticas (más comúnmente: AST, ALT, gamma GT)
 Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
 Erupción cutánea
 Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
 Rabdomiólisis, osteomalacia (que se manifiesta como dolor óseo y puede contribuir a las fracturas), debilidad muscular, miopatía
 Trastornos renales y urinarios
 Insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, necrosis tubular aguda, síndrome de Fanconi, tubulopatía renal proximal, nefritis intersticial (incluso casos agudos), diabetes insípida nefrótica, disfunción renal, aumento de la creatinina, proteinuria, poliuria
 Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Astenia

Las siguientes reacciones adversas, indicadas bajo los encabezados de los sistemas corporales anteriores, pueden producirse como consecuencia de una tubulopatía renal proximal: rabdomiólisis, osteomalacia, hipopotasemia, debilidad muscular, miopatía, hipofosfatemia.

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

3.3.9 EMTHEXATE PF 500 mg/20 mL

Expediente : 19982792
 Radicado : 2016165434
 Fecha : 21/11/2016

Interesado : AL Pharma S.A.

Composición: Cada vial de 20 mL contiene 500mg de Metotrexato

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de tumores de trofoblasto, tumores testiculares, coriocarcinoma y mola hidatidiforme y en el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda, linfossarcoma y soriasis. Tratamiento de leucemia meníngea

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

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

Nuevas indicaciones:

Coadyuvante en el tratamiento de tumores de trofoblasto, tumores testiculares, coriocarcinoma y mola hidatidiforme y en el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda, linfossarcoma y soriasis. Tratamiento de leucemia meníngea, uso pediátrico específicamente en linfoma no hodking.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa que la carta allegada por el INVIMA consistía en una invitación a instar a los titulares de productos con ciertos principios activos con el fin de recolectar información y soportes de las indicaciones mencionadas y surtir al trámite pertinente ante este instituto.

3.3.10 DUOTRAV SOLUCION OFTLAMICA ESTÉRIL

Expediente : 19981485

Radicado : 2016165678

Fecha : 21/11/2016

Interesado : Laboratorios Alcon de Colombia S.A

Composición: Cada mL contiene 0.04mg de Tavoprost (AL- 6221) + 5mg de timolol maleato (6,8 mg) equivalente a timolol

Forma farmacéutica: Solución Oftálmica Estéril

Indicaciones: Alternativo en el manejo del glaucoma

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, embarazo hiperactividad bronquial que incluye asma bronquial o historia de asma bronquial, o enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa. Bradicardia sinusal, segundo o tercer grado de bloqueo atrioventricular, falla cardíaca evidente, shock cardiogénico. Rinitis alérgica grave o hiperreactividad bronquial; distrofias oculares; hipersensibilidad a otros betabloqueantes.

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.
- Armonización de indicaciones.
- Armonización de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Armonización de interacciones y sobredosis.

Nueva dosificación:

Posología y forma de administración

Posología

-Uso en adultos, incluidos ancianos:

La dosis es de una gota de DUOTRAV* solución oftálmica una vez al día en el saco conjuntival del (de los) ojo(s) afectado(s) por la mañana o por la noche. Debe administrarse cada día a la misma hora.

Si se olvida una dosis, debe continuarse el tratamiento con la siguiente dosis, tal como estaba planificado. La dosis no debe sobrepasar de una gota diaria en el (los) ojo(s) afectado(s).

-Poblaciones especiales:

Insuficiencia hepática y renal:

No se han realizado estudios con DUOTRAV solución oftálmica ni con timolol 5 mg/ml solución oftálmica en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Travoprost se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática de leve a grave y en pacientes con insuficiencia renal de leve a grave (aclaramiento de creatinina de tan solo 14 ml/min).

No fue necesario un ajuste de la dosis en estos pacientes. Es poco probable que los pacientes con insuficiencia hepática o renal necesiten ajustar la dosis de DUOTRAV solución.

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de DUOTRAV solución oftálmica en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles y por ello no se recomienda su utilización en estos pacientes hasta que se disponga de información adicional.

Forma de administración Via oftálmica.

El paciente debe retirar el envoltorio protector inmediatamente antes de la primera utilización.

Para evitar la contaminación de la punta del cuentagotas y de la solución, debe tenerse la precaución de no tocar los párpados, áreas circundantes ni otras superficies con la punta del frasco.

Se recomienda la oclusión del conducto nasolagrimal o cerrar el párpado suavemente tras la administración, por 2 minutos. Esto puede reducir la absorción sistémica de los medicamentos administrados por vía oftálmica y provocar una disminución de las reacciones adversas sistémicas.

Si se estuviera utilizando más de un medicamento tópico, se deben administrar los medicamentos con una separación mínima de 5 minutos.

Cuando cambia otro medicamento oftálmico anti glaucomatoso por Duotrav solución oftálmica, se debe interrumpir la administración del otro medicamento y comenzar a utilizar Duotrav solución oftálmica al día siguiente

Nuevas indicaciones:

Alternativo en el tratamiento del glaucoma. Reducción de la presión intraocular (PIO) en pacientes adultos con glaucoma de Angulo abierto o hipertensión ocular que responden de forma insuficiente a los betabloqueantes o análogos de prostaglandinas tópicos.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los componentes,
- Embarazo
- Hiperactividad bronquial que incluye asma bronquial o historia de asma bronquial, o enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa.
- Bradicardia sinusal, segundo o tercer grado de bloqueo atrioventricular, falla cardíaca evidente, shock cardiogénico.

- Rinitis alérgica grave o hiperreactividad bronquial; distrofias oculares; hipersensibilidad a otros betabloqueantes.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Generales

- Al igual que otros agentes oftálmicos de aplicación tópica, travoprost y timolol se absorben por vía sistémica. Debido al componente bloqueador beta adrenérgico el timolol oftálmico, se pueden producir el mismo tipo de reacciones adversas cardiovasculares, pulmonares y otras reacciones adversas que se observan con los medicamentos betabloqueantes adrenérgicos sistémicos.

Desordenes Cardiacos

- En pacientes con enfermedades cardiovasculares (por ejemplo enfermedad coronaria, angina de Prinzmetal e insuficiencia cardíaca) e hipotensión, la terapia con bloqueadores beta se debe evaluar de manera crítica y la terapia con otras sustancias activas debe ser considerado. Los pacientes con enfermedades cardiovasculares deben ser vigilados para detectar signos de deterioro de estas enfermedades y de reacciones adversas.

Desordenes Vasculares

- Los pacientes con graves perturbaciones/ trastornos del sistema circulatorio periférico (es decir, las formas graves de la enfermedad de Raynaud o el síndrome de Raynaud) deben ser tratados con precaución.

Trastornos respiratorios

- Reacciones respiratorias, incluyendo la muerte debida a broncoespasmo en pacientes con asma se han reportado después de la administración de algunos betabloqueadores oftálmicos.

Hipoglicemia/diabetes

- Los betabloqueadores deben administrarse con precaución en pacientes propensos a hipoglicemia espontánea o pacientes con diabetes lábil, dado que betabloqueadores pueden enmascarar los signos y síntomas de hipoglicemia aguda.

Hipertiroidismo

- Los betabloqueadores también pueden enmascarar los signos de hipertiroidismo.

Debilidad muscular

- Se ha reportado que los agentes bloqueadores beta-adrenérgicos potencian la debilidad muscular consistente con ciertos síntomas de miastenia (por ejemplo, diplopía, ptosis y debilidad generalizada).

Otros agentes beta-bloqueantes

- El efecto sobre la presión intraocular o los conocidos efectos de bloqueo beta sistémico puede ser aumentada cuando se administra timolol a los pacientes que ya están recibiendo un agente bloqueador beta sistémico. La respuesta de estos pacientes debe ser monitoreada de cerca. No se recomienda el uso de dos agentes bloqueadores beta-adrenérgicos tópicos (sea Interacción con otros medicamentos y otras formas de Interacción).

Reacciones anafilácticas

- Mientras estén en tratamiento con betabloqueantes, los pacientes con antecedentes de atopía o historia de reacción anafiláctica grave a diversos alérgenos, pueden ser más reactivos a la exposición repetida a tales alérgenos y no responder a la dosis habitual de adrenalina que se emplea para tratar las reacciones anafilácticas.

Efectos oculares

- Travoprost puede cambiar gradualmente el color del ojo al aumentar el número de melanosomas (gránulos de pigmento) en los melanocitos. Antes del tratamiento es instituido, pacientes deben ser informados de la posibilidad de un cambio permanente en el color de los ojos. El cambio en el color del iris se produce lentamente y puede no ser apreciable durante meses o años.
- Oscurecimiento periorbital y/o de la piel del párpado se ha reportado en asociación con el uso de travoprost.
- Travoprost puede cambiar gradualmente las pestañas del ojo(s) tratado(s); estos cambios incluyen el aumento de la longitud, grosor, pigmentación y/o número de pestañas.
- Se ha reportado edema macular durante el tratamiento con análogos de prostaglandina F2. Utilice travoprost con precaución en pacientes afáquicos, pacientes pseudofáquicos con cápsula posterior del cristalino desgarrada o lentes de cámara anterior, o en pacientes con factores de riesgo conocidos de edema macular.
- Duotrav* solución oftálmica se debe utilizar con precaución en pacientes con inflamación intraocular activa, así como en pacientes con factores de riesgo que predisponen a la uveítis.
- Cambios periorbitales y del párpado, incluyendo hundimiento del surco del párpado se han observado con análogos de la prostaglandina.
- Se ha reportado desprendimiento coroideo con la administración de la terapia supresora acuosa (por ejemplo, timolol, acetazolamida) después de procedimientos de filtración.

Anestesia quirúrgica

- Los productos oftálmicos betabloqueadores pueden bloquear los efectos sistémicos beta-agonistas por ejemplo, de la adrenalina. El anestesiólogo debe ser informado cuando los pacientes estén recibiendo timolol.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

No existen datos sobre los efectos de Duotrav Solución Oftálmica sobre la fertilidad humana. Los estudios en animales no mostraron ningún efecto de travoprost o timolol sobre la fertilidad a dosis de más de 250 veces la dosis máxima recomendada ocular humano.

Embarazo

No hay o existe cantidad limitada de datos de la utilización de Duotrav Solución Oftálmica o los componentes individuales en las mujeres embarazadas.

Los estudios en animales con travoprost han mostrado toxicidad reproductiva. Los estudios epidemiológicos no han revelado efectos de malformaciones pero muestran un riesgo de retraso intrauterino en el crecimiento, cuando los beta-bloqueadores se administran por vía oral.

Además, los signos y síntomas del beta-bloqueo (por ejemplo, bradicardia, hipotensión, dificultad respiratoria e hipoglicemia) han sido observado en el neonato cuando los betabloqueadores sistémicos se han administrado a la madre hasta el parto.

Duotrav Solución Oftálmica no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Sin embargo, si Duotrav Solución Oftálmica se administra durante el embarazo hasta el momento del parto, el recién nacido debe sermonitoreado cuidadosamente durante los primeros días de vida.

Lactancia

Se desconoce si travoprost gotas para los ojos, se excreta en la leche materna humana. Los betabloqueadores se excretan en la leche materna y tienen el potencial de causar efectos adversos graves en el bebé lactante.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La visión borrosa transitoria y otras alteraciones visuales pueden afectar la capacidad de conducir o utilizar maquinas. Si aparece visión borrosa durante la instilación, el paciente debe esperar hasta que la visión sea nítida antes de conducir o utilizar maquinas

Nuevas interacciones y sobredosis:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

- potenciación del bloqueo beta sistémico (por ejemplo, disminución de la frecuencia cardiaca, depresión) se ha informado durante el tratamiento combinado con inhibidores de cyp2d6 (por ejemplo, quinidina, fluoxetina, Paroxetina) y timolol.

- existe la posibilidad de efectos aditivos que provocan hipotensión y/o bradicardia marcada cuando se administra una solución betabloqueadora oftálmica concomitante con Bloqueadores del canal de calcio por vía oral, agentes bloqueadores beta-adrenérgicos, antiarrítmicos (incluyendo amiodarona), glucósidos digitálicos, parasimpaticomiméticos.
- los beta-bloqueadores pueden disminuir la respuesta a la adrenalina que utiliza para tratar las reacciones anafilácticas. Debe tenerse especial precaución en pacientes con antecedentes de atopia o anafilaxia
- se ha reportado ocasionalmente midriasis, resultante del uso concomitante de betabloqueadores oftálmicos y la oftálmicos y la adrenalina (epinefrina)

Sobredosis

No se esperan reacciones específicas con una sobredosis ocular del producto. En el caso de ingestión accidental, los síntomas de sobredosis de bloqueo beta sistémico pueden incluir bradicardia, hipotensión, fallo cardíaco y bronco-espasmo.

El tratamiento de una ingestión accidental debe ser sintomático y de soporte.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación.**
- **Armonización de indicaciones.**
- **Armonización de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Armonización de interacciones y sobredosis.**

Nueva dosificación:

Posología y forma de administración

Posología

-Uso en adultos, incluidos ancianos:

La dosis es de una gota de Duotrav* solución oftálmica una vez al día en el saco conjuntival del (de los) ojo(s) afectado(s) por la mañana o por la noche. Debe administrarse cada día a la misma hora.

Si se olvida una dosis, debe continuarse el tratamiento con la siguiente dosis, tal como estaba planificado. La dosis no debe sobrepasar de una gota diaria en el (los) ojo(s) afectado(s).

-Poblaciones especiales:**Insuficiencia hepática y renal:**

No se han realizado estudios con Duotrav solución oftálmica ni con timolol 5 mg/ml solución oftálmica en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Travoprost se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática de leve a grave y en pacientes con insuficiencia renal de leve a grave (aclaramiento de creatinina de tan solo 14 ml/min).

No fue necesario un ajuste de la dosis en estos pacientes. Es poco probable que los pacientes con insuficiencia hepática o renal necesiten ajustar la dosis de Duotrav solución.

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Duotrav solución oftálmica en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles y por ello no se recomienda su utilización en estos pacientes hasta que se disponga de información adicional.

Forma de administración Vía oftálmica.

El paciente debe retirar el envoltorio protector inmediatamente antes de la primera utilización.

Para evitar la contaminación de la punta del cuentagotas y de la solución, debe tenerse la precaución de no tocar los párpados, áreas circundantes ni otras superficies con la punta del frasco.

Se recomienda la oclusión del conducto nasolagrimal o cerrar el párpado suavemente tras la administración, por 2 minutos. Esto puede reducir la absorción sistémica de los medicamentos administrados por vía oftálmica y provocar una disminución de las reacciones adversas sistémicas.

Si se estuviera utilizando más de un medicamento tópico, se deben administrar los medicamentos con una separación mínima de 5 minutos.

Cuando cambia otro medicamento oftálmico anti glaucomatoso por Duotrav solución oftálmica, se debe interrumpir la administración del otro medicamento y comenzar a utilizar Duotrav solución oftálmica al día siguiente

Nuevas indicaciones:

Alternativo en el tratamiento del glaucoma. Reducción de la presión intraocular (PIO) en pacientes adultos con glaucoma de Angulo abierto o hipertensión ocular

que responden de forma insuficiente a los betabloqueantes o análogos de prostaglandinas tópicos.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

- **Hipersensibilidad a los componentes,**
- **Embarazo**
- **Hiperactividad bronquial que incluye asma bronquial o historia de asma bronquial, o enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa.**
- **Bradicardia sinusal, segundo o tercer grado de bloqueo atrioventricular, falla cardíaca evidente, shock cardiogénico.**
- **Rinitis alérgica grave o hiperreactividad bronquial; distrofias oculares; hipersensibilidad a otros betabloqueantes.**

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Generales

- Al igual que otros agentes oftálmicos de aplicación tópica, travoprost y timolol se absorben por vía sistémica. Debido al componente bloqueador beta adrenérgico el timolol oftálmico, se pueden producir el mismo tipo de reacciones adversas cardiovasculares, pulmonares y otras reacciones adversas que se observan con los medicamentos betabloqueantes adrenérgicos sistémicos.

Desordenes Cardiacos

- En pacientes con enfermedades cardiovasculares (por ejemplo enfermedad coronaria, angina de Prinzmetal e insuficiencia cardíaca) e hipotensión, la terapia con bloqueadores beta se debe evaluar de manera crítica y la terapia con otras sustancias activas debe ser considerado. Los pacientes con enfermedades cardiovasculares deben ser vigilados para detectar signos de deterioro de estas enfermedades y de reacciones adversas.

Desordenes Vasculares

- Los pacientes con graves perturbaciones/ trastornos del sistema circulatorio periférico (es decir, las formas graves de la enfermedad de Raynaud o el síndrome de Raynaud) deben ser tratados con precaución.

Trastornos respiratorios

- Reacciones respiratorias, incluyendo la muerte debida a broncoespasmo en pacientes con asma se han reportado después de la administración de algunos betabloqueadores oftálmicos.

Hipoglicemia/diabetes

- Los betabloqueadores deben administrarse con precaución en pacientes propensos a hipoglicemia espontánea o pacientes con diabetes lábil, dado que betabloqueadores pueden enmascarar los signos y síntomas de hipoglicemia aguda.

Hipertiroidismo

- Los betabloqueadores también pueden enmascarar los signos de hipertiroidismo.

Debilidad muscular

- Se ha reportado que los agentes bloqueadores beta-adrenérgicos potencian la debilidad muscular consistente con ciertos síntomas de miastenia (por ejemplo, diplopía, ptosis y debilidad generalizada).

Otros agentes beta-bloqueantes

- El efecto sobre la presión intraocular o los conocidos efectos de bloqueo beta sistémico puede ser aumentada cuando se administra timolol a los pacientes que ya están recibiendo un agente bloqueador beta sistémico. La respuesta de estos pacientes debe ser monitoreada de cerca. No se recomienda el uso de dos agentes bloqueadores beta-adrenérgicos tópicos (sea Interacción con otros medicamentos y otras formas de Interacción).

Reacciones anafilácticas

- Mientras estén en tratamiento con betabloqueantes, los pacientes con antecedentes de atopia o historia de reacción anafiláctica grave a diversos alérgenos, pueden ser más reactivos a la exposición repetida a tales alérgenos y no responder a ladosis habitual de adrenalina que se emplea para tratar las reacciones anafilácticas.

Efectos oculares

- Travoprost puede cambiar gradualmente el color del ojo al aumentar el número de melanosomas (gránulos de pigmento) en los melanocitos. Antes del tratamiento es instituido, pacientes deben ser informados de la posibilidad de un cambio permanente en el color de los ojos. El cambio en el color del iris se produce lentamente y puede no ser apreciable durante meses o años.
- Oscurecimiento periorbital y/o de la piel del párpado se ha reportado en asociación con el uso de travoprost.
- Travoprost puede cambiar gradualmente las pestañas del ojo(s) tratado(s); estos cambios incluyen el aumento de la longitud, grosor, pigmentación y/o número de pestañas.
- Se ha reportado edema macular durante el tratamiento con análogos de prostaglandina F2. Utilice travoprost con precaución en pacientes afáquicos,

pacientes pseudofáquicos con cápsula posterior del cristalino desgarrada o lentes de cámara anterior, o en pacientes con factores de riesgo conocidos de edema macular.

- Duotrav* solución oftálmica se debe utilizar con precaución en pacientes con inflamación intraocular activa, así como en pacientes con factores de riesgo que predisponen a la uveítis.
- Cambios periorbitales y del párpado, incluyendo hundimiento del surco del párpado se han observado con análogos de la prostaglandina.
- Se ha reportado desprendimiento coroideo con la administración de la terapia supresora acuosa (por ejemplo, timolol, acetazolamida) después de procedimientos de filtración.

Anestesia quirúrgica

- Los productos oftálmicos betabloqueadores pueden bloquear los efectos sistémicos beta-agonistas por ejemplo, de la adrenalina. El anestesiólogo debe ser informado cuando los pacientes estén recibiendo timolol.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

No existen datos sobre los efectos de Duotrav Solución Oftálmica sobre la fertilidad humana. Los estudios en animales no mostraron ningún efecto de travoprost o timolol sobre la fertilidad a dosis de más de 250 veces la dosis máxima recomendada ocular humano.

Embarazo

No hay o existe cantidad limitada de datos de la utilización de Duotrav Solución Oftálmica o los componentes individuales en las mujeres embarazadas.

Los estudios en animales con travoprost han mostrado toxicidad reproductiva. Los estudios epidemiológicos no han revelado efectos de malformaciones pero muestran un riesgo de retraso intrauterino en el crecimiento, cuando los beta-bloqueadores se administran por vía oral.

Además, los signos y síntomas del beta-bloqueo (por ejemplo, bradicardia, hipotensión, dificultad respiratoria e hipoglicemia) han sido observado en el neonato cuando los betabloqueadores sistémicos se han administrado a la madre hasta el parto.

Duotrav Solución Oftálmica no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Sin embargo, si Duotrav Solución Oftálmica se administra durante el embarazo hasta el momento del parto, el recién nacido debe sermonitoreado cuidadosamente durante los primeros días de vida.

Lactancia

Se desconoce si travoprost gotas para los ojos, se excreta en la leche materna humana. Los betabloqueadores se excretan en la leche materna y tienen el potencial de causar efectos adversos graves en el bebé lactante.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La visión borrosa transitoria y otras alteraciones visuales pueden afectar la capacidad de conducir o utilizar maquinas. Si aparece visión borrosa durante la instilación, el paciente debe esperar hasta que la visión sea nítida antes de conducir o utilizar maquinas

Nuevas interacciones y sobredosis:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

- potenciación del bloqueo beta sistémico (por ejemplo, disminución de la frecuencia cardiaca, depresión) se ha informado durante el tratamiento combinado con inhibidores de cyp2d6 (por ejemplo, quinidina, fluoxetina, Paroxetina) y timolol.

- existe la posibilidad de efectos aditivos que provocan hipotensión y/o bradicardia marcada cuando se administra una solución betabloqueadora oftálmica concomitante con

Bloqueadores del canal de calcio por vía oral, agentes bloqueadores beta-adrenérgicos, antiarrítmicos (incluyendo amiodarona), glucósidos digitálicos, parasimpaticomiméticos.

- los beta-bloqueadores pueden disminuir la respuesta a la adrenalina que utiliza para tratar las reacciones anafilácticas. Debe tenerse especial precaución en pacientes con antecedentes de atopia o anafilaxia

- se ha reportado ocasionalmente midriasis, resultante del uso concomitante de betabloqueadores oftálmicos y la oftálmicos y la adrenalina (epinefrina)

Sobredosis

No se esperan reacciones específicas con una sobredosis ocular del producto. En el caso de ingestión accidental, los síntomas de sobredosis de bloqueo beta sistémico pueden incluir bradicardia, hipotensión, fallo cardíaco y broncoespasmo.

El tratamiento de una ingestión accidental debe ser sintomático y de soporte.

3.3.11 EMTHEXATE 50 mg

Expediente : 201952
 Radicado : 2016165441
 Fecha : 21/11/2016
 Interesado : AL Pharma S.A.

Composición: Cada vial por 2 mL contiene 50mg de Metotrexato

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de tumores de trofoblasto, tumores testiculares, coriocarcinoma y mola hidatidiforme y en el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda, linfossarcoma, soriasis, tratamiento de leucemia meníngea. tratamiento de leucemia linfocítica aguda, linfossarcoma y soriasis. tratamiento de leucemia meníngea

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

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

Nuevas indicaciones:

Coadyuvante en el tratamiento de tumores de trofoblasto, tumores testiculares, coriocarcinoma y mola hidatidiforme y en el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda, linfossarcoma, soriasis, tratamiento de leucemia meníngea. Tratamiento de leucemia linfocítica aguda, linfossarcoma y soriasis. tratamiento de leucemia meníngea, uso pediátrico específicamente en linfoma no hodking.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa que la carta allegada por el INVIMA consistía en una invitación a instar a los titulares de productos con ciertos principios activos con el fin de recolectar información y soportes de las indicaciones mencionadas y surtir al trámite pertinente ante este instituto.

3.3.12 PATANOL 0.1% SOLUCIÓN OFTÁLMICA

Expediente : 216497

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Acta No. 05 de 2017 SEMPB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



Radicado : 2016165682
Fecha : 21/11/2016
Interesado : Laboratorios Alcon de Colombia S.A.

Composición: Cada mL de solución oftálmica contiene 1mg de Clorhidrato de Olopatadina equivalente a Olopatadina Base

Forma farmacéutica: Solución Oftálmica

Indicaciones: Antihistamínico para uso tópico conjuntival.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto. Embarazo, lactancia, niños menores de tres años de edad.

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

- Modificación de dosificación.
- Armonización de indicaciones.
- Armonización de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas.
- Modificación de interacciones y sobredosis.

Nueva dosificación:

La dosis recomendada es una gota en cada ojo afectado dos veces al día.

Nuevas indicaciones:

Patanol (clorhidrato de olopatadina solución oftálmica) 0,1% está indicado para el tratamiento de los signos y síntomas de la conjuntivitis alérgica.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto (0.1%), embarazo, lactancia, niños menores de 3 años de edad.

Advertencias y precauciones

Patanol* (clorhidrato de olopatadina solución oftálmica) 0,1% contiene cloruro de benzalconio que puede causar irritación ocular y se conoce que decolora los lentes de contacto blandos. Evite el contacto con lentes blandos. Se debe informar a los pacientes sobre la remoción de los lentes de contacto antes de la aplicación de Patanol* (clorhidrato

de olopatadina solución oftálmica) 0,1% y esperar por lo menos 15 minutos antes de reinsertarlos.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia:

- Fertilidad:

No se han llevado a cabo estudios para evaluar el efecto de administración ocular tópica de olopatadina sobre la fertilidad humana. Los efectos en los estudios de fertilidad no clínicos en animales machos y hembras sólo se observaron en dosis consideradas su-cientemente superiores a la exposición máxima en humanos, lo que indica poca relevancia para su uso clínico. No efectos sobre la fertilidad humana se anticipan ya que la exposición sistémica a olopatadina es insigni-cante por vía tópica ocular (AUC₀₋₆ de 9,7 ng.h/ml en los seres humanos se administra 1 gota de 0,77% de olopatadina en ambos ojos una vez al día durante 6,5 días). La olopatadina puede ser utilizada por las mujeres en edad fértil.

- Embarazo:

No existe, ni de forma limitada, información sobre el uso oftálmico de olopatadina en mujeres embarazadas. Los efectos en los estudios no clínicos de reproducción y toxicidad del desarrollo se observaron sólo con exposiciones consideradas su-cientemente superiores a la exposición máxima en humanos lo que indica poca relevancia para su uso clínico. No tiene efectos durante el embarazo se anticipan ya que la exposición sistémica a olopatadina es insigni-cante por vía tópica ocular (AUC₀₋₆ de 9,7 ng.h/ml en los seres humanos se administra 1 gota de 0,77% de olopatadina en ambos ojos una vez al día durante 6,5 días).

- Lactancia:

Datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han demostrado la excreción de olopatadina/metabolitos en la leche después de altas dosis de administración sistémica de olopatadina. La radiactividad se ha identi-cado en la leche de ratas lactantes en concentraciones de 0,33 a 4,28 veces la de las concentraciones plasmáticas (1184 ng.hr/mL AUC₀₋₂₄ en plasma de rata lactante) después de 1 mg/kg de la administración oral de ¹⁴C-olopatadina. Con base en el bajo nivel de olopatadina presente en el plasma humano después de la administración ocular tópica (AUC₀₋₆ de 9,7 ng.h/ml en humanos administrados 1 gota de 0,77% de olopatadina en ambos ojos una vez al día durante 6,5 días), la concentración de olopatadina potencialmente presente en la leche materna se espera que sea insigni-cante. Sin embargo, como no hay datos disponibles sobre la concentración de olopatadina/metabolitos en la leche humana después de la administración ocular tópica, un riesgo para el lactante no puede excluirse. Los pacientes deben ser informados de que los antihistamínicos pueden afectar la producción de leche de una madre lactante.

Efectos sobre la habilidad de guiar y uso de maquinaria

La olopatadina es un antihistamínico no sedativo. Visión borrosa temporaria después de instilación u otros disturbios visuales pueden afectar la habilidad de manejar o usar maquinaria. En caso que ocurra visión borrosa después de la instilación, el paciente deberá esperar hasta que su visión vuelve a la normalidad antes de manejar o usar maquinaria.

Nuevas reacciones adversas:

Lista tabulada de reacciones adversas las siguientes reacciones adversas han sido notificadas durante ensayos clínicos con PATANOL* (clorhidrato de olopatadina solución oftálmica) 0,1% y son clasificadas de acuerdo a la subsecuente convención: muy común (- 1/10), común (- 1/100 a < 1/10), poco común (- 1/1.000 a < 1/100), raro (- 1/10.000 a < 1/1.000) y muy raro (< 1/10.000). Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas son presentadas en orden decreciente de gravedad.

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones adversas Términos Preferidos MedDRA (v. 17.0)
Trastornos del sistema nervioso	Poco común: dolor de cabeza, disgeusia Raro: Mareo
Trastornos oculares	Poco común: queratitis punteada, queratitis, dolor ocular, sequedad ocular, edema palpebral, prurito ocular, secreción ocular, hiperemia ocular, formación de costras en el margen palpebral, malestar ocular Raro: fotofobia, visión borrosa, eritema palpebral
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco común: sequedad nasal
Trastornos gastrointestinales	Raro: boca seca
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo	Raro: Dermatitis por contacto
Trastornos generales y condiciones del local de la administración	Poco común: Fatiga

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas adicionales identificadas en la vigilancia post-mercadeo incluyen lo siguiente. Las frecuencias no pueden ser estimadas a través de los datos disponibles. Dentro de cada clase de órgano sistema, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones adversas Términos Preferidos MedDRA (v.17.0)
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad
Trastornos oculares	Aumento del lagrimeo
Trastornos gastrointestinales	Náusea

Nuevas interacciones y sobredosis.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han descritos interacciones clínicas relevantes.

Sobredosis

Dado las características de esta preparación, no se espera ningún efecto tóxico en caso de que haya una sobredosis ocular de este producto, ni en el evento de ingestión accidental del contenido de una botella.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación.**
- **Armonización de indicaciones.**
- **Armonización de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Modificación de reacciones adversas.**
- **Modificación de interacciones y sobredosis.**

Nueva dosificación:

La dosis recomendada es una gota en cada ojo afectado dos veces al día.

Nuevas indicaciones:

Patanol (clorhidrato de olopatadina solución oftálmica) 0,1% está indicado para el tratamiento de los signos y síntomas de la conjuntivitis alérgica.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto (0.1%), embarazo, lactancia, niños menores de 3 años de edad.

Advertencias y precauciones

Patanol* (clorhidrato de olopatadina solución oftálmica) 0,1% contiene cloruro de benzalconio que puede causar irritación ocular y se conoce que decolora los lentes de contacto blandos. Evite el contacto con lentes blandos. Se debe informar a los pacientes sobre la remoción de los lentes de contacto antes de la aplicación de Patanol* (clorhidrato de olopatadina solución oftálmica) 0,1% y esperar por lo menos 15 minutos antes de reinsertarlos.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia:

- Fertilidad:

No se han llevado a cabo estudios para evaluar el efecto de administración ocular tópica de olopatadina sobre la fertilidad humana. Los efectos en los estudios de fertilidad no clínicos en animales machos y hembras sólo se observaron en dosis consideradas su-cientemente superiores a la exposición máxima en humanos, lo que indica poca relevancia para su uso clínico. No efectos sobre la fertilidad humana se anticipan ya que la exposición sistémica a olopatadina es insigni-cante por vía tópica ocular (AUC₀₋₆ de 9,7 ng.h/ml en los seres humanos se administra 1 gota de 0,77% de olopatadina en ambos ojos una vez al día durante 6,5 días). La olopatadina puede ser utilizada por las mujeres en edad fértil.

- Embarazo:

No existe, ni de forma limitada, información sobre el uso oftálmico de olopatadina en mujeres embarazadas. Los efectos en los estudios no clínicos de reproducción y toxicidad del desarrollo se observaron sólo con exposiciones consideradas su-cientemente superiores a la exposición máxima en humanos lo que indica poca relevancia para su uso clínico. No tiene efectos durante el embarazo se anticipan ya que la exposición sistémica a olopatadina es insigni-cante por vía tópica ocular (AUC₀₋₆ de 9,7 ng.h/ml en los seres humanos se administra 1 gota de 0,77% de olopatadina en ambos ojos una vez al día durante 6,5 días).

- Lactancia:

Datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han demostrado la excreción de olopatadina/metabolitos en la leche después de altas dosis de administración sistémica de olopatadina. La radiactividad se ha identi-cado en la leche de ratas lactantes en concentraciones de 0,33 a 4,28 veces la de las concentraciones plasmáticas (1184 ng.hr/mL AUC₀₋₂₄ en plasma de rata lactante) después de 1 mg/kg de la administración oral de 14C-olopatadina. Con base en el

bajo nivel de olopatadina presente en el plasma humano después de la administración ocular tópica (AUC₀₋₆ de 9,7 ng.h/ml en humanos administrados 1 gota de 0,77% de olopatadina en ambos ojos una vez al día durante 6,5 días), la concentración de olopatadina potencialmente presente en la leche materna se espera que sea insignificante. Sin embargo, como no hay datos disponibles sobre la concentración de olopatadina/metabolitos en la leche humana después de la administración ocular tópica, un riesgo para el lactante no puede excluirse. Los pacientes deben ser informados de que los antihistamínicos pueden afectar la producción de leche de una madre lactante.

Efectos sobre la habilidad de guiar y uso de maquinaria

La olopatadina es un antihistamínico no sedativo. Visión borrosa temporaria después de instilación u otros disturbios visuales pueden afectar la habilidad de manejar o usar maquinaria. En caso que ocurra visión borrosa después de la instilación, el paciente deberá esperar hasta que su visión vuelve a la normalidad antes de manejar o usar maquinaria.

Nuevas reacciones adversas:

Lista tabulada de reacciones adversas las siguientes reacciones adversas han sido notificadas durante ensayos clínicos con PATANOL* (clorhidrato de olopatadina solución oftálmica) 0,1% y son clasificadas de acuerdo a la subsecuente convención: muy común (- 1/10), común (- 1/100 a < 1/10), poco común (- 1/1.000 a < 1/100), raro (- 1/10.000 a < 1/1.000) y muy raro (< 1/10.000). Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas son presentadas en orden decreciente de gravedad.

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones adversas Términos Preferidos MedDRA (v. 17.0)
Trastornos del sistema nervioso	Poco común: dolor de cabeza, disgeusia Raro: Mareo
Trastornos oculares	Poco común: queratitis punteada, queratitis, dolor ocular, sequedad ocular, edema palpebral, prurito ocular, secreción ocular, hiperemia ocular, formación de costras en el margen palpebral, malestar

	ocular Raro: fotofobia, visión borrosa, eritema palpebral
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco común: sequedad nasal
Trastornos gastrointestinales	Raro: boca seca
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo	Raro: Dermatitis por contacto
Trastornos generales y condiciones del local de la administración	Poco común: Fatiga

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas adicionales identificadas en la vigilancia post-mercadeo incluyen lo siguiente. Las frecuencias no pueden ser estimadas a través de los datos disponibles. Dentro de cada clase de órgano sistema, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones adversas Términos Preferidos MedDRA (v.17.0)
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad
Trastornos oculares	Aumento del lagrimeo
Trastornos gastrointestinales	Náusea

Nuevas interacciones y sobredosis.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han descritos interacciones clínicas relevantes.

Sobredosis

Dado las características de esta preparación, no se espera ningún efecto tóxico en caso de que haya una sobredosis ocular de este producto, ni en el evento de ingestión accidental del contenido de una botella.

3.3.13 EMTHEXATE

Expediente : 19966223
 Radicado : 2016165438
 Fecha : 21/11/2016
 Interesado : AL Pharma S.A.

Composición: Cada tableta contiene 2.5mg de Metotrexato Disodico

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de tumores de trofoblasto, tumores testiculares, coriocarcinoma y mola hidatidiforme y en el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda, linfossarcoma y soriasis.

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

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

Nuevas indicaciones:

Coadyuvante en el tratamiento de tumores de trofoblasto, tumores testiculares, coriocarcinoma y mola hidatidiforme y en el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda, linfossarcoma y soriasis, uso pediátrico específicamente en linfoma no hodking.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa que la carta allegada por el INVIMA consistía en una invitación a instar a los titulares de productos con ciertos principios activos con el fin de recolectar información y soportes de las indicaciones mencionadas y surtir al trámite pertinente ante este instituto.

3.3.14 HALOPIDOL® TABLETAS de 5mg HALOPIDOL® TABLETAS de 10mg HALOPIDOL® SOLUCIÓN 2mg/mL HALOPIDOL® SOLUCIÓN INYECTABLE HALOPIDOL® FORTE GOTAS

Expediente : 33537 / 33536 / 214659 / 215076 / 223400
Radicado : 2016028419 / 2016179024 / 2016028415 / 2016179046 / 2016028407 /
2016179043 / 2016028422 / 2016179040 / 2016028413 / 2016179039
Fecha : 13/12/2016
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 5mg de Haloperidol
Cada tableta contiene 10mg de Haloperidol
Cada mL solución oral contiene 2mg de Haloperidol
Cada mL solución oral contiene 10mg de Haloperidol
Cada mL solución inyectable contiene 5mg de Haloperidol

Forma farmacéutica: Tabletas, solución oral y solución inyectable

Indicaciones: Neuroleptico

Contraindicaciones: Depresión central o coma producido por depresiones del sistema nervioso central. Administración concomitante con medicamentos que produzcan leucopenia, adminístrese con precaución a pacientes con afecciones cardiovasculares o hepáticas, feocromocitoma, taquicardia o parkinsonismo.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a los Autos No. 2016010322, 2016010004, 2016010320, 2016013056, 2016010318 en con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Modificación de dosificación.
- Modificación de grupo etario.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Información para prescribir versión Octubre 23 de 2015

Nueva dosificación:

Dosis - Adultos

Como agente neuroléptico

Fase aguda: episodios agudos de esquizofrenia, delirium tremens, paranoia, confusión aguda, síndrome de Korsakoff, paranoia aguda.

- 5 mg por vía intramuscular puede ser repetida cada hora hasta conseguir un control suficiente de los síntomas o hasta un máximo de 20 mg/día.
- En caso de administración oral, dosis entre 2 y 20 mg/día deben ser administradas en una dosis única o dividido en varias dosis.

Fase crónica: esquizofrenia crónica, alcoholismo crónico, trastornos crónicos de la personalidad.

- De 1 a 3 mg por vía oral tres veces al día, que puede aumentarse hasta 20 mg al día dividida en dosis, según la respuesta.

Pacientes pediátricos (3 a 17 años de edad)

Como agente neuroléptico

La dosis recomendada a continuación proporciona una dosis total en el rango de aproximadamente 0.03 a 0.15mg/kg/día, cuando se administra oralmente en dosis divididas (dos o tres veces al día).

Niños de 3 a 12 años de edad

- La dosis de inicio recomendada es un total de 0.5mg/día oralmente, de preferencia en dosis divididas.
- El rango de dosis objetivo recomendado es un total de 1 a 4 mg//día oralmente, en dosis divididas.
- La dosis máxima recomendada es un total de 6mg/día oralmente, dividida en dosis.

Adolescentes de 13 a 17 años

- La dosis de inicio recomendada es un total de 0.5mg/día oralmente, de preferencia en dosis divididas.
- El rango de dosis objetivo recomendado es un total de 1 a 6 mg//día oralmente, en dosis divididas.
- La dosis máxima recomendada es un total de 10mg/día oralmente, dividida en dosis.

En ancianos

El tratamiento de pacientes adultos mayores se debe iniciar con la mitad de la dosis establecida para los adultos y se adaptará en caso necesario en función de los resultados.

Nuevo grupo etario:

Dosis - Adultos

Como agente neuroléptico

Fase aguda: episodios agudos de esquizofrenia, delirium tremens, paranoia, confusión aguda, síndrome de Korsakoff, paranoia aguda.

- 5 mg por vía intramuscular puede ser repetida cada hora hasta conseguir un control suficiente de los síntomas o hasta un máximo de 20 mg/día.
- En caso de administración oral, dosis entre 2 y 20 mg/día deben ser administradas en una dosis única o dividido en varias dosis.

Fase crónica: esquizofrenia crónica, alcoholismo crónico, trastornos crónicos de la personalidad.

- De 1 a 3 mg por vía oral tres veces al día, que puede aumentarse hasta 20 mg al día dividida en dosis, según la respuesta.

Pacientes pediátricos (3 a 17 años de edad)

Como agente neuroléptico

La dosis recomendada a continuación proporciona una dosis total en el rango de aproximadamente 0.03 a 0.15mg/kg/día, cuando se administra oralmente en dosis divididas (dos o tres veces al día).

Niños de 3 a 12 años de edad

- La dosis de inicio recomendada es un total de 0.5mg/día oralmente, de preferencia en dosis divididas.
- El rango de dosis objetivo recomendado es un total de 1 a 4 mg//día oralmente, en dosis divididas.
- La dosis máxima recomendada es un total de 6mg/día oralmente, dividida en dosis.

Adolescentes de 13 a 17 años

- La dosis de inicio recomendada es un total de 0.5mg/día oralmente, de preferencia en dosis divididas.
- El rango de dosis objetivo recomendado es un total de 1 a 6 mg//día oralmente, en dosis divididas.
- La dosis máxima recomendada es un total de 10mg/día oralmente, dividida en dosis.

En ancianos

El tratamiento de pacientes adultos mayores se debe iniciar con la mitad de la dosis establecida para los adultos y se adaptará en caso necesario en función de los resultados

Nuevas indicaciones:

Como agente neuroléptico en:

- Delirios y alucinaciones por:
- Esquizofrenia aguda y crónica.
- Paranoia.
- Estado confusional agudo, alcoholismo (síndrome de Korsakoff).
- Delirios hipocondríacos

Trastornos de la personalidad: Personalidades paranoicas, esquizoides, esquizotípicas, personas antisociales, algunas personalidades “fronterizas” y otras.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

- Estado comatoso

- Sistema nervioso central (SNC): Depresión del SNC debida a la ingestión de alcohol y fármacos depresivos
- Enfermedad de Parkinson
- Hipersensibilidad conocida al Halopidol®
- Lesión de los ganglios basales

Advertencias especiales y precauciones de uso

Mortalidad

Se han descrito casos raros de muerte súbita en enfermos psiquiátricos tratados con fármacos antipsicóticos, entre ellos Halopidol®.

Los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia tratada con fármacos antipsicóticos presentan un mayor riesgo de muerte. Los análisis de diecisiete ensayos controlados mediante placebo (duración modal de 10 semanas), principalmente en pacientes que tomaban fármacos antipsicóticos atípicos, revelaron un riesgo de muerte en pacientes tratados con el medicamento de 1,6 a 1,7 veces superior al riesgo de muerte en pacientes tratados con placebo. Durante el transcurso de un ensayo típico controlado de 10 semanas de duración, la incidencia de mortalidad en pacientes tratados con el medicamento fue de un 4,5% frente al 2,6% en el grupo placebo. Aunque los pacientes fallecieron debido a diferentes causas, la mayoría de las muertes resultaron ser de naturaleza cardiovascular (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciosa (por ejemplo, neumonía). Estudios observacionales sugieren que, al igual que sucede con los fármacos antipsicóticos atípicos, el tratamiento con fármacos antipsicóticos convencionales puede aumentar la incidencia de mortalidad. El grado en que se puede atribuir a los fármacos antipsicóticos el aumento de mortalidad concluido en los estudios observacionales en contraposición con algunas características de los pacientes, no está claro.

Efectos cardiovasculares

Se han registrado algunos casos aislados de prolongación del intervalo QT y/o arritmias ventriculares con haloperidol, así como algunos casos raros de muerte súbita. Pueden darse con mayor frecuencia cuando la dosis es elevada y en pacientes propensos.

Al observarse una prolongación del QT durante el tratamiento con Halopidol®, se recomienda prudencia en pacientes con estados asociados a una prolongación del intervalo QT (síndrome del intervalo QT, hipocalcemia, alteración del equilibrio de electrolitos, fármacos que prolongan el intervalo QT, enfermedades cardiovasculares, antecedentes familiares de prolongación del intervalo QT), especialmente si Halopidol® se administra por vía parenteral (consulte Interacciones). Las dosis elevadas (consulte Reacciones adversas y Sobredosis) o la administración parenteral, en particular por vía intravenosa, pueden aumentar el riesgo de aparición de prolongación del QT y/o arritmias ventriculares. Cuando el Halopidol® se administra por vía intravenosa, debería realizarse

una continua monitorización mediante ECG, debido a la posible aparición de prolongación del intervalo QT y de disritmias cardíacas severas.

Halopidol® inyectable no debe ser administrado por vía intravenosa. También se han registrado casos de taquicardia e hipotensión en pacientes ocasionales.

Eventos cerebrovasculares

En estudios clínicos aleatorizados, controlados con placebo en la población con demencia, hubo un riesgo aproximadamente 3 veces mayor de eventos adversos cerebrovasculares con algunos antipsicóticos atípicos. Los estudios de observación que compararon la tasa de accidentes cerebrovasculares en pacientes de la tercera edad expuestos a cualquier antipsicótico con la tasa de accidentes cerebrovasculares en aquellos no expuestos a dichos productos medicinales reportaron una tasa de accidentes cerebrovasculares aproximadamente 1.6 a 1.8 veces mayor entre los pacientes expuestos. Este incremento puede ser mayor con todas las butirofenonas, incluyendo haloperidol. Se desconoce el mecanismo para este riesgo elevado. No se puede excluir un riesgo elevado para otras poblaciones de pacientes. Halopidol® se debe utilizar con precaución en pacientes con factores de riesgo para accidentes cerebrovasculares.

Síndrome neuroléptico maligno

Al igual que ocurre con otros antipsicóticos, Halopidol® se ha relacionado con el síndrome neuroléptico maligno: una respuesta idiosincrásica rara caracterizada por hipertermia, rigidez muscular generalizada, inestabilidad autónoma y alteración de la consciencia. La hipertermia constituye a menudo el signo inicial de este síndrome. Se suspenderá inmediatamente el tratamiento antipsicótico y se establecerá una terapia de apoyo apropiada y una cuidadosa observación.

Disquinesia tardía

Como ocurre con todos los antipsicóticos, se puede presentar una disquinesia tardía en algunos pacientes sometidos a un tratamiento prolongado o después de interrumpirlo. El síndrome se caracteriza principalmente por movimientos rítmicos involuntarios de la lengua, el rostro, la boca o las mandíbulas. En algunos pacientes, estas manifestaciones pueden ser de carácter permanente. El síndrome podría enmascarse al reanudar el tratamiento, al aumentar la dosis o al administrar un antipsicótico diferente. El tratamiento debe interrumpirse lo antes posible.

Síntomas extrapiramidales

Como sucede con todos los antipsicóticos, pueden aparecer síntomas extrapiramidales de tipo temblor, rigidez, hypersalivación, bradiquinesia, acatisia y distonía aguda.

En estos casos, se pueden prescribir fármacos antiparkinsonianos con actividad anticolinérgica, según sea necesario, pero nunca de modo preventivo. Si se requiere

simultáneamente medicación antiparkinsoniana, puede que sea necesario prolongarla una vez retirado Halopidol® si su excreción fuera más rápida que la de Halopidol®, con el fin de evitar la aparición o la agravación de síntomas extrapiramidales. El médico deberá tener presente el posible aumento de la presión intraocular cuando administre anticolinérgicos, incluyendo agentes antiparkinsonianos, en combinación con Halopidol®

Crisis/convulsiones

Se ha señalado que Halopidol® puede desencadenar ataques. Asimismo, se recomienda cautela en los pacientes con epilepsia u otras enfermedades que predisponen a las crisis convulsivas (por ejemplo, abstinencia de alcohol y lesiones cerebrales).

Problemas hepatobiliares

Como Halopidol® se metaboliza en el hígado, se recomienda precaución en pacientes con hepatopatías. Se conocen casos aislados de anomalías de la función hepática o hepatitis, habitualmente colestásica.

Problemas del sistema endocrino

La tiroxina puede potenciar la toxicidad de Halopidol®. El tratamiento antipsicótico debe usarse con el máximo cuidado en pacientes con hipertiroidismo y siempre deberá ir acompañado de un tratamiento para mantener una adecuada función tiroidea.

Los efectos hormonales de los fármacos antipsicóticos incluyen la hiperprolactinemia, que a su vez puede producir galactorrea, ginecomastia y oligorrea o amenorrea. Se han registrado casos aislados de hipoglucemia y del síndrome de secreción inapropiada de ADH.

Tromboembolismo venoso

Casos de tromboembolismo venoso (TEV) han sido reportados con fármacos antipsicóticos. Debido a que los pacientes tratados con antipsicóticos presentan frecuentemente factores de riesgo adquiridos para (TEV), todos los factores de riesgo para (TEV) deben ser identificados antes y durante el tratamiento con Halopidol® y acciones preventivas deben ser tomadas.

Consideraciones adicionales

En casos de esquizofrenia, la respuesta al tratamiento con antipsicóticos puede ser lenta. Así mismo, al suspender su administración, es posible que los síntomas no vuelvan a manifestarse hasta pasadas varias semanas o meses. Tras la suspensión repentina de dosis altas de antipsicóticos, se han descrito muy raras veces síntomas agudos de abstinencia como náuseas, vómitos e insomnio. Asimismo, pueden darse recidivas, y se recomienda una suspensión gradual.

Al igual que con todos los agentes antipsicóticos, cuando predomina la depresión no debe usarse únicamente Halopidol®. Se puede combinar con antidepresivos para tratar los casos en que coexistan la depresión y la psicosis

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

- **Modificación de dosificación.**
- **Modificación de grupo etario.**
- **Modificación de indicaciones.**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**

Nueva dosificación:

Dosis - Adultos

Como agente neuroléptico

Fase aguda: episodios agudos de esquizofrenia, delirium tremens, paranoia, confusión aguda, síndrome de Korsakoff, paranoia aguda.

- 5 mg por vía intramuscular puede ser repetida cada hora hasta conseguir un control suficiente de los síntomas o hasta un máximo de 20 mg/día.
- En caso de administración oral, dosis entre 2 y 20 mg/día deben ser administradas en una dosis única o dividido en varias dosis.

Fase crónica: esquizofrenia crónica, alcoholismo crónico.

- De 1 a 3 mg por vía oral tres veces al día, que puede aumentarse hasta 20 mg al día dividida en dosis, según la respuesta.

Pacientes pediátricos (3 a 17 años de edad)

Como agente neuroléptico

La dosis recomendada a continuación proporciona una dosis total en el rango de aproximadamente 0.03 a 0.15mg/kg/día, cuando se administra oralmente en dosis divididas (dos o tres veces al día).

Niños de 3 a 12 años de edad

- La dosis de inicio recomendada es un total de 0.5mg/día oralmente, de preferencia en dosis divididas.
- El rango de dosis objetivo recomendado es un total de 1 a 4 mg//día oralmente, en dosis divididas.
- La dosis máxima recomendada es un total de 6mg/día oralmente, dividida en dosis.

Adolescentes de 13 a 17 años

- La dosis de inicio recomendada es un total de 0.5mg/día oralmente, de preferencia en dosis divididas.
- El rango de dosis objetivo recomendado es un total de 1 a 6 mg//día oralmente, en dosis divididas.
- La dosis máxima recomendada es un total de 10mg/día oralmente, dividida en dosis.

En ancianos

El tratamiento de pacientes adultos mayores se debe iniciar con la mitad de la dosis establecida para los adultos y se adaptará en caso necesario en función de los resultados.

Nuevo grupo etario:

Dosis - Adultos

Como agente neuroléptico

Fase aguda: episodios agudos de esquizofrenia, delirium tremens, paranoia, confusión aguda, síndrome de Korsakoff, paranoia aguda.

- 5 mg por vía intramuscular puede ser repetida cada hora hasta conseguir un control suficiente de los síntomas o hasta un máximo de 20 mg/día.
- En caso de administración oral, dosis entre 2 y 20 mg/día deben ser administradas en una dosis única o dividido en varias dosis.

Fase crónica: esquizofrenia crónica, alcoholismo crónico.

- De 1 a 3 mg por vía oral tres veces al día, que puede aumentarse hasta 20 mg al día dividida en dosis, según la respuesta.

Pacientes pediátricos (3 a 17 años de edad)

Como agente neuroléptico

La dosis recomendada a continuación proporciona una dosis total en el rango de aproximadamente 0.03 a 0.15mg/kg/día, cuando se administra oralmente en dosis divididas (dos o tres veces al día).

Niños de 3 a 12 años de edad

- La dosis de inicio recomendada es un total de 0.5mg/día oralmente, de preferencia en dosis divididas.
- El rango de dosis objetivo recomendado es un total de 1 a 4 mg//día oralmente, en dosis divididas.
- La dosis máxima recomendada es un total de 6mg/día oralmente, dividida en dosis.

Adolescentes de 13 a 17 años

- La dosis de inicio recomendada es un total de 0.5mg/día oralmente, de preferencia en dosis divididas.
- El rango de dosis objetivo recomendado es un total de 1 a 6 mg/día oralmente, en dosis divididas.
- La dosis máxima recomendada es un total de 10mg/día oralmente, dividida en dosis.

En ancianos

El tratamiento de pacientes adultos mayores se debe iniciar con la mitad de la dosis establecida para los adultos y se adaptará en caso necesario en función de los resultados

Nuevas indicaciones:

Como agente neuroléptico en:

- Delirios y alucinaciones por:
- Esquizofrenia aguda y crónica.
- Paranoia.
- Estado confusional agudo, alcoholismo (síndrome de Korsakoff).

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

- Estado comatoso
- Sistema nervioso central (SNC): Depresión del SNC debida a la ingestión de alcohol y fármacos depresivos
- Enfermedad de Parkinson
- Hipersensibilidad conocida al Halopidol®
- Lesión de los ganglios basales

Advertencias especiales y precauciones de uso

Mortalidad

Se han descrito casos raros de muerte súbita en enfermos psiquiátricos tratados con fármacos antipsicóticos, entre ellos Halopidol®.

Los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia tratada con fármacos antipsicóticos presentan un mayor riesgo de muerte. Los análisis de diecisiete ensayos controlados mediante placebo (duración modal de 10 semanas), principalmente en pacientes que tomaban fármacos antipsicóticos atípicos, revelaron un riesgo de muerte en pacientes tratados con el medicamento de 1,6 a 1,7 veces superior al riesgo de muerte en pacientes tratados con placebo. Durante el transcurso de un ensayo típico controlado de 10 semanas de duración, la incidencia de mortalidad en pacientes tratados con el medicamento fue de un 4,5%

frente al 2,6% en el grupo placebo. Aunque los pacientes fallecieron debido a diferentes causas, la mayoría de las muertes resultaron ser de naturaleza cardiovascular (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciosa (por ejemplo, neumonía). Estudios observacionales sugieren que, al igual que sucede con los fármacos antipsicóticos atípicos, el tratamiento con fármacos antipsicóticos convencionales puede aumentar la incidencia de mortalidad. El grado en que se puede atribuir a los fármacos antipsicóticos el aumento de mortalidad concluido en los estudios observacionales en contraposición con algunas características de los pacientes, no está claro.

Efectos cardiovasculares

Se han registrado algunos casos aislados de prolongación del intervalo QT y/o arritmias ventriculares con haloperidol, así como algunos casos raros de muerte súbita. Pueden darse con mayor frecuencia cuando la dosis es elevada y en pacientes propensos.

Al observarse una prolongación del QT durante el tratamiento con Halopidol®, se recomienda prudencia en pacientes con estados asociados a una prolongación del intervalo QT (síndrome del intervalo QT, hipocalemia, alteración del equilibrio de electrolitos, fármacos que prolongan el intervalo QT, enfermedades cardiovasculares, antecedentes familiares de prolongación del intervalo QT), especialmente si Halopidol® se administra por vía parenteral (consulte Interacciones). Las dosis elevadas (consulte Reacciones adversas y Sobredosis) o la administración parenteral, en particular por vía intravenosa, pueden aumentar el riesgo de aparición de prolongación del QT y/o arritmias ventriculares. Cuando el Halopidol® se administra por vía intravenosa, debería realizarse una continua monitorización mediante ECG, debido a la posible aparición de prolongación del intervalo QT y de disritmias cardíacas severas.

Halopidol® inyectable no debe ser administrado por vía intravenosa. También se han registrado casos de taquicardia e hipotensión en pacientes ocasionales.

Eventos cerebrovasculares

En estudios clínicos aleatorizados, controlados con placebo en la población con demencia, hubo un riesgo aproximadamente 3 veces mayor de eventos adversos cerebrovasculares con algunos antipsicóticos atípicos. Los estudios de observación que compararon la tasa de accidentes cerebrovasculares en pacientes de la tercera edad expuestos a cualquier antipsicótico con la tasa de accidentes cerebrovasculares en aquellos no expuestos a dichos productos medicinales reportaron una tasa de accidentes cerebrovasculares aproximadamente 1.6 a 1.8 veces mayor entre los pacientes expuestos. Este incremento puede ser mayor con

todas las butirofenonas, incluyendo haloperidol. Se desconoce el mecanismo para este riesgo elevado. No se puede excluir un riesgo elevado para otras poblaciones de pacientes. Halopidol® se debe utilizar con precaución en pacientes con factores de riesgo para accidentes cerebrovasculares.

Síndrome neuroléptico maligno

Al igual que ocurre con otros antipsicóticos, Halopidol® se ha relacionado con el síndrome neuroléptico maligno: una respuesta idiosincrásica rara caracterizada por hipertermia, rigidez muscular generalizada, inestabilidad autónoma y alteración de la consciencia. La hipertermia constituye a menudo el signo inicial de este síndrome. Se suspenderá inmediatamente el tratamiento antipsicótico y se establecerá una terapia de apoyo apropiada y una cuidadosa observación.

Disquinesia tardía

Como ocurre con todos los antipsicóticos, se puede presentar una disquinesia tardía en algunos pacientes sometidos a un tratamiento prolongado o después de interrumpirlo. El síndrome se caracteriza principalmente por movimientos rítmicos involuntarios de la lengua, el rostro, la boca o las mandíbulas. En algunos pacientes, estas manifestaciones pueden ser de carácter permanente. El síndrome podría enmascarse al reanudar el tratamiento, al aumentar la dosis o al administrar un antipsicótico diferente. El tratamiento debe interrumpirse lo antes posible.

Síntomas extrapiramidales

Como sucede con todos los antipsicóticos, pueden aparecer síntomas extrapiramidales de tipo temblor, rigidez, hipersalivación, bradiquinesia, acatisia y distonía aguda.

En estos casos, se pueden prescribir fármacos antiparkinsonianos con actividad anticolinérgica, según sea necesario, pero nunca de modo preventivo. Si se requiere simultáneamente medicación antiparkinsoniana, puede que sea necesario prolongarla una vez retirado Halopidol® si su excreción fuera más rápida que la de Halopidol®, con el fin de evitar la aparición o la agravación de síntomas extrapiramidales. El médico deberá tener presente el posible aumento de la presión intraocular cuando administre anticolinérgicos, incluyendo agentes antiparkinsonianos, en combinación con Halopidol®.

Crisis/convulsiones

Se ha señalado que Halopidol® puede desencadenar ataques. Asimismo, se recomienda cautela en los pacientes con epilepsia u otras enfermedades que predisponen a las crisis convulsivas (por ejemplo, abstinencia de alcohol y lesiones cerebrales).

Problemas hepatobiliares

Como Halopidol® se metaboliza en el hígado, se recomienda precaución en pacientes con hepatopatías. Se conocen casos aislados de anomalías de la función hepática o hepatitis, habitualmente colestásica.

Problemas del sistema endocrino

La tiroxina puede potenciar la toxicidad de Halopidol®. El tratamiento antipsicótico debe usarse con el máximo cuidado en pacientes con hipertiroidismo y siempre deberá ir acompañado de un tratamiento para mantener una adecuada función tiroidea.

Los efectos hormonales de los fármacos antipsicóticos incluyen la hiperprolactinemia, que a su vez puede producir galactorrea, ginecomastia y oligorrea o amenorrea. Se han registrado casos aislados de hipoglucemia y del síndrome de secreción inapropiada de ADH.

Tromboembolismo venoso

Casos de tromboembolismo venoso (TEV) han sido reportados con fármacos antipsicóticos. Debido a que los pacientes tratados con antipsicóticos presentan frecuentemente factores de riesgo adquiridos para (TEV), todos los factores de riesgo para (TEV) deben ser identificados antes y durante el tratamiento con Halopidol® y acciones preventivas deben ser tomadas.

Consideraciones adicionales

En casos de esquizofrenia, la respuesta al tratamiento con antipsicóticos puede ser lenta. Así mismo, al suspender su administración, es posible que los síntomas no vuelvan a manifestarse hasta pasadas varias semanas o meses. Tras la suspensión repentina de dosis altas de antipsicóticos, se han descrito muy raras veces síntomas agudos de abstinencia como náuseas, vómitos e insomnio. Asimismo, pueden darse recidivas, y se recomienda una suspensión gradual.

Al igual que con todos los agentes antipsicóticos, cuando predomina la depresión no debe usarse únicamente Halopidol®. Se puede combinar con antidepresivos para tratar los casos en que coexistan la depresión y la psicosis

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar la información para prescribir al anterior concepto.

3.3.15 VIGAMOX SOLUCIÓN OFTÁLMICA ESTÉRIL

Expediente : 19941675
Radicado : 2016159328
Fecha : 09/11/2016
Interesado : Laboratorios Alcon de Colombia S.A

Composición: Cada mL de solución oftálmica estéril contiene 5mg de moxifloxacina clorhidrato 5,45 mg equivalente a moxifloxacina

Forma farmacéutica: solución oftálmica

Indicaciones: Tratamiento de la conjuntivitis bacteriana. La moxifloxacina es un agente antibacteriano fluoroquinolónico de cuarta generación que es activo contra un amplio espectro de patógenos oculares gram-positivos y gram-negativos, microorganismos atípicos y anaerobios.

Contraindicaciones: Este producto está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la moxifloxacina, a otras quinolonas, o a cualquiera de los componentes de este medicamento.

Advertencias: se han reportado reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) graves y ocasionales fatales en pacientes que estaban siendo tratados sistémicamente con quinolonas; algunas de estas reacciones se produjeron después de la primera dosis. Algunas reacciones estuvieron acompañadas de colapso cardiovascular, pérdida del conocimiento, angioedema (incluyendo edema laríngeo, faríngeo o facial), obstrucción de las vías aéreas, disnea, urticaria y prurito. Si ocurre una reacción alérgica a la moxifloxacina, suspenda el uso del fármaco. Las reacciones de hipersensibilidad agudas y graves pueden requerir tratamiento de emergencia inmediato. El oxígeno y manejo de las vías aéreas debe regirse según la indicación clínica.

Precauciones:

General: al igual que con otros antiinfecciosos, el uso prolongado puede producir sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles, incluyendo a los hongos. Si ocurre una superinfección, suspenda el uso e inicie un tratamiento alternativo. Cuando la opinión clínica así lo indique, se debe examinar al paciente con la ayuda de magnificación (aumento), como por ejemplo con biomicroscopia con la lámpara de hendidura y en los casos apropiados, con tinción con fluoresceína. Se les debe indicar a los pacientes que no usen lentes de contacto si presentan signos y síntomas de conjuntivitis bacteriana.

Información para los pacientes: evite contaminar la punta del aplicador con material proveniente de los ojos, dedos, u otras fuentes. Las quinolonas administradas sistémicamente se han asociado con reacciones de hipersensibilidad, incluso después

de una dosis única suspenda el uso inmediatamente y contacte a su médico el primer signo de una erupción cutánea o reacción alérgica.

Interacciones medicamentosas: a pesar de que no se han realizado estudios sobre interacciones medicamentosas con vigamox® solución, este tipo de estudios si se realizaron con el producto oral y exposiciones sistémicas mucho mayores que las que se logran por la vía ocular tópica. A diferencia de algunas otras fluoroquinolonas, no se han observado interacciones medicamentosas clínicamente significativas entre la moxifloxacina administrada sistémicamente y el itraconazol, teofilina, warfarina, digoxina, anticonceptivos orales, probenid, ranitidina o gliburida. Los estudios in vitro indican que la moxifloxacina no inhibe a cyp3a4, cyp2d6, cyp2c9, cyp2c19 o cyp1a2, lo que indica la poca probabilidad de que la moxifloxacina altere la farmacocinética de los fármacos metabolizados por estas isoenzimas del citocromo p450.

Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad: la moxifloxacina no fue mutagénica en cuanto a cepas bacterianas que se usaron en el ensayo de ames de mutación inversa en salmonella. Al igual que con otras quinolonas, la respuesta positiva que se observó con la moxifloxacina en la cepa ta 102 usando el mismo ensayo, puede deberse a la inhibición de la adn girasa. La moxifloxacina no fue mutagénica en el ensayo de mutación genética en células de mamífero con cho/hrprt. Se obtuvo un resultado equivoco en el mismo ensayo cuando se usaron células v79. La moxifloxacina fue clastogénica en el ensayo de aberraciones cromosómicas en v79, pero no indujo síntesis no programada de adn en cultivos de hepatocitos de rata. No hubo evidencias de genotoxicidad in vivo en una prueba de micronúcleos o en una prueba letal dominante en ratones.

La moxifloxacina no tuvo efecto sobre la fertilidad en ratas machos y hembras a dosis orales tan altas como de 500mg/kg/día, aproximadamente 21.700 veces la dosis oftálmica total más alta que se recomienda para uso diario en humanos.

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para determinar el potencial de carcinogenicidad de la moxifloxacina. Sin embargo, en un estudio acelerado con iniciadores y promotores, la moxifloxacina no fue carcinogénica después de hasta 38 semanas de dosificación oral con 500mg/kg/día.

Embarazo: efectos teratogénicos.

Categoría c de embarazo: la moxifloxacina no fue teratogénica cuando se administró a ratas preñadas durante la organogénesis en dosis orales tan altas como 500 mg/kg/día (aproximadamente 21.700 veces la dosis oftálmica total más alta que se recomienda para uso diario en humanos); sin embargo, se observó disminución del peso corporal fetal y desarrollo esquelético fetal ligeramente retardado. No hubo evidencias de teratogenicidad cuando a monos cynomolgus hembras que estaban preñadas se les administró dosis orales tan altas como 100 mg/kg/día (aproximadamente 4.300 veces la dosis oftálmica

total más alta que se recomienda para uso diario en humanos). Se observó una mayor incidencia de fetos de menor tamaño con la dosis de 100 mg/kg/día.

Como no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, vigamox® solución sólo debe usarse durante el embarazo si los beneficios potenciales justifican los riesgos potenciales para el feto.

Lactancia: no se ha medido la moxifloxacin en la leche humana, aunque se puede suponer que e excreta en ésta. Se debe tener precaución cuando se administre vigamox® solución a madres que estén en un período de lactancia.

Uso pediátrico: se ha demostrado que vigamox® solución es seguro y eficaz en pacientes pediátricos, incluyendo a los neonatos, no existen evidencias de que la administración oftálmica de vigamox solución tenga algún efecto sobre las articulaciones que soportan peso, aún cuando se ha demostrado que la administración oral de algunas quinolonas produce artropatía en animales inmaduros.

Uso geriátrico: no se han observado diferencias generales en la seguridad y eficacia entre los pacientes ancianos y otros pacientes adultos

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto versión TDOC-0012135_version 2.0, Effective Date 20.mar.13
- Información para prescribir versión TDOC-0012135_version 2.0, Effective Date 20.mar.13

Nueva dosificación:

Dosificación y administración: Para uso ocular únicamente. No para Inyección. Vigamox* Solución no debe ser inyectado a nivel subconjuntival ó introducido directamente dentro de la cámara anterior del ojo. Instilar una gota en el ojo afectado 3 veces al día durante 4 días

Nuevas indicaciones:

Vigamox* Solución está indicada para el tratamiento de la conjuntivitis bacteriana. La moxifloxacin es una agente antibacteriano fluoroquinolónico de cuarta generación es activo a infecciones producidas por cepas sensibles de los siguientes microorganismos: Bacterias Gram-positivas:

Especies de *Corynebacterium**

Especies de *Microbacterium*

*Micrococcus luteus** [incluyendo a las cepas resistentes a la eritromicina, gentamicina, tetraciclina, y/o trimetoprim]

Staphylococcus aureus [incluyendo a las cepas resistentes a la meticilina, eritromicina, gentamicina, ofloxacina, tetraciclina, y/o trimetoprim]

Staphylococcus epidermidis [incluyendo a las cepas resistentes a la meticilina, eritromicina, gentamicina, ofloxacina, tetraciclina, y/o trimetoprim]

Staphylococcus haemolyticus [incluyendo a las cepas resistentes a la meticilina, eritromicina, gentamicina, ofloxacina, tetraciclina, y/o trimetoprim]

*Staphylococcus hominis** [incluyendo a las cepas resistentes a la meticilina, eritromicina, gentamicina, ofloxacina, tetraciclina, y/o trimetoprim]

*Staphylococcus warneri** [incluyendo a las cepas resistentes a la eritromicina]

*Streptococcus mitis** [incluyendo a las cepas resistentes a la penicilina, eritromicina, tetraciclina y/o trimetoprim]

Streptococcus pneumoniae [incluyendo a las cepas resistentes a la penicilina, eritromicina, gentamicina, tetraciclina y/o trimetoprim]

Streptococcus viridans [incluyendo a las cepas resistentes a la penicilina, eritromicina, tetraciclina y/o trimetoprim]

Bacterias Gram-negativas:

Especies de *Acinetobacter*

Haemophilus "alconae" [incluyendo a las cepas resistentes a la ampicilina]

Haemophilus influenzae [incluyendo a las cepas resistentes a la ampicilina]

*Klebsiella pneumoniae**

*Moraxella catarrhalis**

*Pseudomonas aeruginosa**

Otros microorganismos:

Chlamydia trachomatis

*La eficacia para este microorganismo se estudió en menos de 10 infecciones.

Nuevas reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas durante los ensayos clínicos con VIGAMOX* Solución y se clasifican de acuerdo con el siguiente criterio: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$). Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Clasificación de órganos y sistemas	Reacciones adversas Términos Preferidos MedDRA (v. 15.1)
Trastornos en la Sangre y Sistema Linfático	Rara: Hemoglobina disminuida
Desordenes del sistema nervioso	Poco frecuentes: Dolor de cabeza

	Rara: Parestesia
Desordenes Oculares	Común: Dolor Ocular, Irritación Ocular. Poco frecuentes: Queratitis punteada, ojo seco, hemorragia conjuntival, hiperemia ocular, prurito ocular, edema palpebral, discomfort ocular Raras: defecto del epitelio corneal, trastorno de la córnea, conjuntivitis, blefaritis, hinchazón ocular, edema conjuntival, visión borrosa, disminución de la agudeza visual, astenopia, eritema del párpado
Desordenes Respiratorios, Torácicos y Mediastinales	Rara: molestias nasales, dolor faringolaríngeo, sensación de cuerpo extraño (garganta)
Desordenes gastrointestinales	Poco frecuentes: Disgeusia Rara: Vómito
Desordenes hepatobiliares	Rara: alanina aminotransferasa aumentado, gamaglutamiltransferasa aumentado

Reacciones adversas adicionales identificados a partir de vigilancia post-comercialización incluyen los siguientes.

Las frecuencias no pueden estimarse a partir de los datos disponibles. Dentro de cada clasificación de sistema y órgano, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de seriedad:

Clasificación de órganos y sistemas	Reacciones adversas Términos Preferidos MedDRA (v.15.1)

Desordenes del sistema inmune	Hipersensibilidad
Desordenes del sistema nervioso	Mareo
Desordenes Oculares	Queratitis ulcerativa, queratitis, lagrimación aumentada, fotofobia, secreción ocular
Desordenes Cardiacos	Palpitaciones
Desordenes Respiratorios, Torácicos, Mediastinales	Disnea
Desordenes Gastrointestinales	Nauseas
Desordenes en la Piel y tejidos Subcutaneos	Eritema, prurito, rash, urticaria

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación.**
- **Modificación de indicaciones.**
- **Modificación de reacciones adversas.**
- **Inserto versión TDOC-0012135_version 2.0, Effective Date 20.mar.13**
- **Información para prescribir versión TDOC-0012135_version 2.0, Effective Date 20.mar.13**

Nueva dosificación:

Dosificación y administración: Para uso ocular únicamente. No para Inyección. Vigamox* Solución no debe ser inyectado a nivel subconjuntival ó introducido directamente dentro de la cámara anterior del ojo. Instilar una gota en el ojo afectado 3 veces al día durante 4 días

Nuevas indicaciones:

Vigamox* Solución está indicada para el tratamiento de la conjuntivitis bacteriana. La moxifloxacin es un agente antibacteriano fluoroquinolónico de cuarta generación es activo a infecciones producidas por cepas sensibles de los siguientes microorganismos:

Bacterias Gram-positivas:

Especies de Corynebacterium*

Especies de Microbacterium

Micrococcus luteus* [incluyendo a las cepas resistentes a la eritromicina, gentamicina, tetraciclina, y/o trimetoprim]
Staphylococcus aureus [incluyendo a las cepas resistentes a la meticilina, eritromicina, gentamicina, ofloxacina, tetraciclina, y/o trimetoprim]
Staphylococcus epidermidis [incluyendo a las cepas resistentes a la meticilina, eritromicina, gentamicina, ofloxacina, tetraciclina, y/o trimetoprim]
Staphylococcus haemolyticus [incluyendo a las cepas resistentes a la meticilina, eritromicina, gentamicina, ofloxacina, tetraciclina, y/o trimetoprim]
Staphylococcus hominis* [incluyendo a las cepas resistentes a la meticilina, eritromicina, gentamicina, ofloxacina, tetraciclina, y/o trimetoprim]
Staphylococcus warneri* [incluyendo a las cepas resistentes a la eritromicina]
Streptococcus mitis* [incluyendo a las cepas resistentes a la penicilina, eritromicina, tetraciclina y/o trimetoprim]
Streptococcus pneumoniae [incluyendo a las cepas resistentes a la penicilina, eritromicina, gentamicina, tetraciclina y/o trimetoprim]
Streptococcus viridans [incluyendo a las cepas resistentes a la penicilina, eritromicina, tetraciclina y/o trimetoprim]
Bacterias Gram-negativas:
Especies de Acinetobacter
Haemophilus “alconae” [incluyendo a las cepas resistentes a la ampicilina]
Haemophilus influenzae [incluyendo a las cepas resistentes a la ampicilina]
Klebsiella pneumoniae*
Moraxella catarrhalis*
Pseudomonas aeruginosa*
Otros microorganismos:
Chlamydia trachomatis
 *La eficacia para este microorganismo se estudió en menos de 10 infecciones.

Nuevas reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas durante los ensayos clínicos con VIGAMOX* Solución y se clasifican de acuerdo con el siguiente criterio: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$). Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Clasificación de órganos y sistemas	Reacciones adversas Términos Preferidos MedDRA (v. 15.1)
Trastornos en la Sangre y Sistema Linfático	Rara: Hemoglobina disminuida

Desordenes del sistema nervioso	Poco frecuentes: Dolor de cabeza Rara: Parestesia
Desordenes Oculares	Común: Dolor Ocular, Irritación Ocular. Poco frecuentes: Queratitis punteada, ojo seco, hemorragia conjuntival, hiperemia ocular, prurito ocular, edema palpebral, discomfort ocular Raras: defecto del epitelio corneal, trastorno de la córnea, conjuntivitis, blefaritis, hinchazón ocular, edema conjuntival, visión borrosa, disminución de la agudeza visual, astenopia, eritema del párpado
Desordenes Respiratorios, Torácicos y Mediastinales	Rara: molestias nasales, dolor faringolaríngeo, sensación de cuerpo extraño (garganta)
Desordenes gastrointestinales	Poco frecuentes: Disgeusia Rara: Vómito
Desordenes hepatobiliares	Rara: alanina aminotransferasa aumentado,

	gamaglutamiltrans ferasa aumentado
--	---------------------------------------

Reacciones adversas adicionales identificados a partir de vigilancia post-comercialización incluyen los siguientes.

Las frecuencias no pueden estimarse a partir de los datos disponibles. Dentro de cada clasificación de sistema y órgano, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de seriedad:

Clasificación de órganos y sistemas	Reacciones adversas Términos Preferidos MedDRA (v.15.1)
Desordenes del sistema inmune	Hipersensibilidad
Desordenes del sistema nervioso	Mareo
Desordenes Oculares	Queratitis ulcerativa, queratitis, lagrimación aumentada, fotofobia, secreción ocular
Desordenes Cardiacos	Palpitaciones
Desordenes Respiratorios, Torácicos, Mediastinales	Disnea
Desordenes Gastrointestinales	Nauseas
Desordenes en la Piel y tejidos Subcutaneos	Eritema, prurito, rash, urticaria

3.3.16. DAUNORUBICINA CLORHIDRATO 20 mg

Expediente : 19905590
Radicado : 2016167549
Fecha : 23/11/2016
Interesado : Al Pharma S.A.

Composición: Cada vial contiene 20mg de Daunorubicina clorhidrato equivalente a Daunorubicina

Forma Farmacéutica: Polvo Liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de carcinoma transicional (sarcoma, neuroblastoma, carcinoma de mama, ovario, tiroides y gástrico, tumor de Wilms, leucemia linfoblástica aguda, linfomas, neoplasma maligno de pulmón y sangre)

Contraindicaciones: Cardiopatía e insuficiencia miocárdica, depresión de la medula ósea, embarazo y lactancia.

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

- Modificación de Indicaciones

Nuevas Indicaciones:

Coadyuvante en el tratamiento de carcinoma transicional (Sarcoma, neuroblastoma, carcinoma de mama, ovario, tiroides y gástrico, tumor de Wilms, Leucemia Linfoblástica aguda, Linfomas, Neoplasma maligno de pulmón y sangre), Leucemia Linfocítica en Población pediátrica, tumor de Wilms, Tumor de Erwing, Reticulosarcoma y Linfomasarcoma.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa que la carta allegada por el INVIMA consistía en una invitación a instar a los titulares de productos con ciertos principios activos con el fin de recolectar información y soportes de las indicaciones mencionadas y surtir al trámite pertinente ante este instituto.

3.3.17. ONICIT[®] SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 19956714
Radicado : 2016167301

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Acta No. 05 de 2017 SEMPB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



Fecha : 23/11/2016
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición: Cada vial contiene 0.05mL de Palonosetrón Clorhidrato equivalente a Palonosetrón

Forma Farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Prevención de la náusea y el vómito agudo o tardío asociado con los cursos iniciales y repetidos de quimioterapia contra el cáncer moderada y altamente emetizante. Prevención de las náuseas y el vómito post-operatorio hasta 24 horas después de la cirugía.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al palonosetrón o a cualquiera de los componentes, embarazo, lactancia y menores de 18 años. Úsese con precaución en pacientes con riesgo de prolongación del intervalo QT y en aquellos con hipersensibilidad a antagonistas selectivos 5HT-3

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

- Modificación de Dosificación
- Modificación de Grupo Etario
- Modificación de Indicaciones
- Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias
- Modificación de Eventos Adversos
- Aprobación de la Información Para Prescribir Versión 05-2015

Nueva Dosificación:

Dosificación en adultos

Náuseas y vómito inducidos por quimioterapia (CINV)

La dosis recomendada de ONICIT® es de 0,25 mg administrada en una dosis única aproximadamente 30 minutos antes del inicio de la quimioterapia.

Niños y adolescentes (de 1 mes a 17 años de edad)

20 microgramos/Kg (la dosis total máxima no debe exceder los 1500 microgramos) de Palonosetrón administrado como una sola infusión intravenosa de 15 minutos comenzando aproximadamente 30 minutos antes del inicio de la quimioterapia.

Náuseas y vómito postoperatorio (PONV):

Adultos:

La dosis recomendada de ONICIT® es 0,075 mg administrado como dosis única inmediatamente antes de la inducción de la anestesia.

Uso en pacientes geriátricos y en pacientes con insuficiencia renal o hepática: No se requiere ajustar la dosis.

Administración:

Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia: ONICIT® debe administrarse por vía intravenosa durante 30 segundos.

Náuseas y vómitos postoperatorios: ONICIT® debe administrarse por vía intravenosa durante 10 segundos.

Instrucciones de uso/manejo:

Se debe irrigar el equipo de venoclisis con solución salina normal antes y después de la administración de ONICIT®.

Poblaciones especiales:

Uso pediátrico: No se han establecido la seguridad y eficacia de ONICIT® en niños menores de 1 mes. No hay datos disponibles. Existen datos limitados sobre el uso de ONICIT® en la prevención de náuseas y vómito en niños menores de 2 años de edad.

Ancianos: Los análisis de farmacocinética poblacional y los datos de eficacia y seguridad clínica no revelaron diferencias entre los pacientes con cáncer ≥ 65 años de edad y los pacientes más jóvenes (18 a 64 años). No se requiere ajustar la dosis en esta población.

Raza: La farmacocinética del Palonosetrón endovenoso se estudió en 24 sujetos japoneses sanos con rango de dosis de 3 – 90 $\mu\text{g/kg}$. La depuración total corporal fue un 25% más alta en los sujetos japoneses que en la población caucásica; sin embargo, no se requiere ajustar la dosis. La farmacocinética de Palonosetrón en pacientes de raza negra no se ha determinado adecuadamente.

Insuficiencia Renal: La insuficiencia renal leve a moderada no afecta significativamente los parámetros de farmacocinética del Palonosetrón. La exposición total sistémica se aumentó en aproximadamente 28% en insuficiencia renal severa comparado con sujetos sanos. La modificación de la dosis no es necesaria en pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática: La insuficiencia hepática no afecta significativamente la depuración total corporal del Palonosetrón comparado con sujetos sanos. No es necesaria la modificación de la dosis en pacientes con cualquier grado de insuficiencia hepática.

Nuevo Grupo Etario:

Grupo Etario: Niños y adolescentes (de 1 mes a 17 años de edad) y Adultos

Nuevas Indicaciones:

Náuseas y vómito inducido por quimioterapia en adultos

ONICIT® está indicado en:

Quimioterapia contra el cáncer moderadamente emetogénica - prevención de las náuseas y el vómito agudo y tardío asociado con los cursos iniciales y repetidos de quimioterapia.

Quimioterapia contra el cáncer altamente emetogénica - prevención de las náuseas y el vómito agudo asociado con los cursos iniciales y repetidos de quimioterapia.

Náuseas y vómito inducidos por quimioterapia en pacientes pediátricos desde 1 mes de edad hasta menores de 17 años:

ONICIT® está indicado para la prevención de las náuseas y el vómito agudos asociados con ciclos iniciales y repetidos de quimioterapia contra el cáncer, incluyendo quimioterapia contra el cáncer altamente emetogénica

Náuseas y vómito postoperatorio en adultos

ONICIT® está indicado para la prevención de las náuseas y el vómito postoperatorios (de su sigla en inglés, PONV) en adultos hasta 24 horas después de la cirugía. La eficacia más allá de las 24 horas no ha sido demostrada.

Como con otros antieméticos, la profilaxis de rutina no es recomendada en pacientes en los que hay pocas expectativas de que las náuseas y/o el vómito ocurrirán en el postoperatorio. En pacientes donde las náuseas y el vómito deben ser evitados durante el periodo postoperatorio, se recomienda ONICIT® incluso cuando la incidencia de las náuseas y/o el vómito postoperatorios es baja.

Nuevas Contraindicaciones, precauciones y Advertencias:

Contraindicaciones: ONICIT® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al medicamento o a alguno de sus componentes.

Advertencias y Precauciones:

Se han presentado reportes de síndrome serotoninérgico con el uso de antagonistas 5-HT₃ ya sean solos o en combinación con otros medicamentos serotoninérgicos incluyendo los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (de su sigla en Inglés SSRI) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (de su sigla en Inglés SNRIs).

General: Reacciones de hipersensibilidad pueden presentarse en pacientes que han presentado hipersensibilidad a otros antagonistas selectivos del receptor 5-HT₃.

Efectos sobre la capacidad de conducir y operar maquinaria: No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad de conducir y operar maquinaria.

Nuevos Efectos Adversos:

Nausea y vómitos inducidos por quimioterapia:

En Adultos:

En los estudios clínicos para la prevención de náusea y vómito inducidos por quimioterapia alta o moderadamente emetogénica, 1.374 pacientes adultos recibieron Palonosetrón. Las reacciones adversas fueron similares en frecuencia y severidad con ONICIT® que con Ondansetron o Dolasetron. A continuación se enumeran las reacciones adversas reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes de estos estudios:

Reacciones Adversas de estudios de náusea y vómito inducidos por quimioterapia, $\geq 2\%$ en cualquier grupo de tratamiento

<u>Evento</u>	ONICIT® 0.25 mg (N=633)	Ondansetron 32 mg IV (N=410)	<u>Dolasetron</u> 100 mg IV (N=194)
Cefalea	60 (9%)	34 (8%)	32 (16%)
Estreñimiento	29 (5%)	8 (2%)	12 (6%)
Diarrea	8 (1%)	7 (2%)	4 (2%)
Mareo	8 (1%)	9 (2%)	4 (2%)
Fatiga	3 (< 1%)	4 (1%)	4 (2%)
Dolor abdominal	1 (< 1%)	2 (< 1%)	3 (2%)
Insomnio	1 (< 1%)	3 (1%)	3 (2%)

En otros estudios, 2 sujetos experimentaron estreñimiento severo luego de una dosis única de Palonosetrón de 0,75 mg, tres veces la dosis recomendada. Un paciente recibió una dosis oral de 10µg/kg en un estudio de náusea y vómito postoperatorio y un sujeto sano recibió una dosis de 0.75 mg IV en un estudio de farmacocinética.

En estudios clínicos se reportaron las siguientes reacciones adversas poco frecuentes, que ocurrieron luego de la administración de ONICIT® en pacientes adultos que recibieron quimioterapia concomitante para cáncer, consideradas por los investigadores como relacionadas con el tratamiento o de causalidad desconocida:

- Cardiovascular: 1%: taquicardia no sostenida, bradicardia, hipotensión; <1%: hipertensión, isquemia miocárdica, extrasístoles, taquicardia sinusal, arritmia sinusal, extrasístoles supraventriculares y prolongación del QT. En muchos casos, la relación con ONICIT® no fue clara.
- Dermatológicos: <1%: dermatitis alérgica, rash prurítico.
- Audición y visión: <1%: mareo, tinnitus, irritación ocular y ambliopía.
- Sistema gastrointestinal: 1%: diarrea; <1%: dispepsia, dolor abdominal superior, boca seca, hipo y flatulencia.

- General: 1%: debilidad, astenia; <1%: fatiga, fiebre, calores, síndrome “flu-like”.
- Hígado: <1% elevaciones transitorias y asintomáticas en AST y/o ALT y bilirrubina. Estos cambios ocurrieron principalmente en pacientes que recibieron quimioterapia altamente emetogénica.
- Metabólicos: 1%: hipercalemia; <1%: fluctuaciones de los electrolitos, hipocalcemia, hiperglicemia, acidosis metabólica, glicosuria, disminución del apetito, anorexia.
- Musculoesquelético: <1%: artralgias.
- Sistema nervioso: 1%: mareo; <1%: somnolencia, insomnio, hipersomnia, parestesias y neuropatía sensorial periférica.
- Psiquiátrico: 1%: ansiedad; <1%: ánimo eufórico.
- Sistema urinario: <1%: retención urinaria.
- Vascular: <1%: decoloración venosa, distensión venosa.

Población pediátrica

Perfil de evento adverso (EA) en el escenario CINV

Los eventos enumerados a continuación ocurrieron en pacientes pediátricos con cáncer tratados con Palonosetrón 20 mcg/Kg que se sometieron a ciclos repetidos de quimioterapia.

Clasificación por sistema/órgano	Reacciones adversas
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, mareo, <u>discinesia</u>
Trastornos generales y condiciones del lugar de la administración	Dolor en el lugar de infusión
Trastornos de piel y tejido subcutáneo	Dermatitis alérgica, trastorno de la piel

Náuseas y vómitos postoperatorios:

Las reacciones adversas citadas en la Tabla 8 se informaron en $\geq 2\%$ de los adultos que recibieron ONICIT® IV 0,075 mg inmediatamente antes de la inducción de la anestesia en un estudio controlado fase 2 y 2 estudios controlados, con placebo, fase 3, aleatorizados. Las tasas de eventos entre los grupos Palonosetrón y placebo fueron indistinguibles. Se sabe que algunos eventos se asocian o pueden exacerbarse con los medicamentos perioperatorios e intraoperatorios concomitantes administrados en esta población quirúrgica. Consulte la sección de FARMACOLOGÍA CLÍNICA, los resultados completos del estudio QT/ QTc, para los datos definitivos que demuestren la falta de efecto Palonosetrón sobre QT / QTc.

Tabla Reacciones adversas de náuseas y vómitos postoperatorios. Estudios $\geq 2\%$ en cualquier grupo de tratamiento

Evento	ONICIT® 0.075 mg (N=336)	Placebo (N=369)
Electrocardiograma	16 (5%)	11 (3%)
Prolongación QT		
Bradicardia	13 (4%)	16 (4%)
Dolor de cabeza	11 (3%)	14 (4%)
Estreñimiento	8 (2%)	11 (3%)

En estos ensayos clínicos, las siguientes reacciones adversas notificadas, evaluadas por los investigadores como relacionadas con el tratamiento o causalidad desconocida, ocurrieron después de la administración de ONICIT® a pacientes adultos que recibieron medicamentos perioperatorios e intraoperatorios concomitantes, incluyendo aquellos asociados con anestesia.

- Cardiovascular: 1% Electrocardiograma prolongación QTc, bradicardia sinusal, taquicardia; <1%: disminución de la presión arterial, hipotensión, hipertensión, arritmia, extrasístoles ventriculares, edema generalizado; la amplitud de la onda T del ECG disminuyó, el recuento de plaquetas disminuyó. La frecuencia de estos efectos adversos no parecía ser diferente del placebo.
- Dermatológico: 1%: prurito.
- Sistema gastrointestinal: 1%: flatulencia, <1%: boca seca, dolor abdominal superior, hipersecreción salival, dispepsia, diarrea, hipomotilidad intestinal, anorexia.
- General: <1%: escalofríos.
- Hígado: 1%: Aumentos en AST y/o ALT <1%: aumento de la enzima hepática.
- Metabólico: <1%: hipocalcemia, anorexia.
- Sistema nervioso: <1%: mareos.
- Respiratorio: <1%: hipoventilación, laringoespasma.
- Sistema Urinario: 1%: retención urinaria.

Experiencia postcomercialización: Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso post-aprobación de ONICIT®. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible establecer de manera fiable una relación causal con la exposición al fármaco.

Se informaron casos muy raros (<1/ 10.000) de reacciones de hipersensibilidad, (incluyendo anafilaxia, reacciones anafilácticas/ anafilactoides y choque) y reacciones en el sitio de inyección (quemazón, induración, molestias y dolor) de la experiencia postcomercialización

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:

Nueva Dosificación:

Dosificación en adultos

Náuseas y vómito inducidos por quimioterapia (CINV)

La dosis recomendada de Onicit® es de 0,25 mg administrada en una dosis única aproximadamente 30 minutos antes del inicio de la quimioterapia.

Niños y adolescentes (de 1 mes a 17 años de edad)

20 microgramos/Kg (la dosis total máxima no debe exceder los 1500 microgramos) de Palonosetrón administrado como una sola infusión intravenosa de 15 minutos comenzando aproximadamente 30 minutos antes del inicio de la quimioterapia.

Náuseas y vómito postoperatorio (PONV):

Adultos:

La dosis recomendada de Onicit® es 0,075 mg administrado como dosis única inmediatamente antes de la inducción de la anestesia.

Uso en pacientes geriátricos y en pacientes con insuficiencia renal o hepática: No se requiere ajustar la dosis.

Administración:

Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia: Onicit® debe administrarse por vía intravenosa durante 30 segundos.

Náuseas y vómitos postoperatorios: Onicit® debe administrarse por vía intravenosa durante 10 segundos.

Instrucciones de uso/manejo:

Se debe irrigar el equipo de venoclisis con solución salina normal antes y después de la administración de Onicit®.

Poblaciones especiales:

Uso pediátrico: No se han establecido la seguridad y eficacia de ONICIT® en niños menores de 1 mes. No hay datos disponibles. Existen datos limitados sobre el uso de Onicit® en la prevención de náuseas y vómito en niños menores de 2 años de edad.

Ancianos: Los análisis de farmacocinética poblacional y los datos de eficacia y seguridad clínica no revelaron diferencias entre los pacientes con cáncer ≥ 65 años de edad y los pacientes más jóvenes (18 a 64 años). No se requiere ajustar la dosis en esta población.

Raza: La farmacocinética del Palonosetrón endovenoso se estudió en 24 sujetos japoneses sanos con rango de dosis de 3 – 90 $\mu\text{g/kg}$. La depuración total corporal fue un 25% más alta en los sujetos japoneses que en la población caucásica; sin

embargo, no se requiere ajustar la dosis. La farmacocinética de Palonosetrón en pacientes de raza negra no se ha determinado adecuadamente.

Insuficiencia Renal: La insuficiencia renal leve a moderada no afecta significativamente los parámetros de farmacocinética del Palonosetrón. La exposición total sistémica se aumentó en aproximadamente 28% en insuficiencia renal severa comparado con sujetos sanos. La modificación de la dosis no es necesaria en pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática: La insuficiencia hepática no afecta significativamente la depuración total corporal del Palonosetrón comparado con sujetos sanos. No es necesaria la modificación de la dosis en pacientes con cualquier grado de insuficiencia hepática.

Nuevo Grupo Etario:

Grupo Etario: Niños y adolescentes (de 1 mes a 17 años de edad) y Adultos

Nuevas Indicaciones:

Náuseas y vómito inducido por quimioterapia en adultos

Onicit® está indicado en:

Quimioterapia contra el cáncer moderadamente emetogénica - prevención de las náuseas y el vómito agudo y tardío asociado con los cursos iniciales y repetidos de quimioterapia.

Quimioterapia contra el cáncer altamente emetogénica - prevención de las náuseas y el vómito agudo asociado con los cursos iniciales y repetidos de quimioterapia.

Náuseas y vómito inducidos por quimioterapia en pacientes pediátricos desde 1 mes de edad hasta menores de 17 años:

ONICIT® está indicado para la prevención de las náuseas y el vómito agudos asociados con ciclos iniciales y repetidos de quimioterapia contra el cáncer, incluyendo quimioterapia contra el cáncer altamente emetogénica

Náuseas y vómito postoperatorio en adultos

ONICIT® está indicado para la prevención de las náuseas y el vómito postoperatorios (de su sigla en inglés, PONV) en adultos hasta 24 horas después de la cirugía. La eficacia más allá de las 24 horas no ha sido demostrada.

Como con otros antieméticos, la profilaxis de rutina no es recomendada en pacientes en los que hay pocas expectativas de que las náuseas y/o el vómito ocurrirán en el postoperatorio. En pacientes donde las náuseas y el vómito deben

ser evitados durante el periodo postoperatorio, se recomienda ONICIT® incluso cuando la incidencia de las náuseas y/o el vómito postoperatorios es baja.

Nuevas Contraindicaciones, precauciones y Advertencias:

Contraindicaciones: ONICIT® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al medicamento o a alguno de sus componentes.

Advertencias y Precauciones:

Se han presentado reportes de síndrome serotoninérgico con el uso de antagonistas 5-HT₃ ya sean solos o en combinación con otros medicamentos serotoninérgicos incluyendo los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (de su sigla en Inglés SSRI) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (de su sigla en Inglés SNRIs).

General: Reacciones de hipersensibilidad pueden presentarse en pacientes que han presentado hipersensibilidad a otros antagonistas selectivos del receptor 5-HT₃.

Efectos sobre la capacidad de conducir y operar maquinaria: No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad de conducir y operar maquinaria.

Riesgo de arritmia por prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma.

Nuevos Efectos Adversos:

Nausea y vómitos inducidos por quimioterapia:

En Adultos:

En los estudios clínicos para la prevención de náusea y vómito inducidos por quimioterapia alta o moderadamente emetogénica, 1.374 pacientes adultos recibieron Palonosetrón. Las reacciones adversas fueron similares en frecuencia y severidad con ONICIT® que con Ondansetron o Dolasetron. A continuación se enumeran las reacciones adversas reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes de estos estudios:

Reacciones Adversas de estudios de náusea y vómito inducidos por quimioterapia, $\geq 2\%$ en cualquier grupo de tratamiento

Evento	ONICIT® 0.25 mg (N=633)	Ondansetron 32 mg IV (N=410)	Dolasetron 100 mg IV (N=194)
Cefalea	60 (9%)	34 (8%)	32 (16%)
Estreñimiento	29 (5%)	8 (2%)	12 (6%)
Diarrea	8 (1%)	7 (2%)	4 (2%)
Mareo	8 (1%)	9 (2%)	4 (2%)
Fatiga	3 (< 1%)	4 (1%)	4 (2%)
Dolor abdominal	1 (< 1%)	2 (< 1%)	3 (2%)
Insomnio	1 (< 1%)	3 (1%)	3 (2%)

En otros estudios, 2 sujetos experimentaron estreñimiento severo luego de una dosis única de Palonosetrón de 0,75 mg, tres veces la dosis recomendada. Un paciente recibió una dosis oral de 10µg/kg en un estudio de náusea y vómito postoperatorio y un sujeto sano recibió una dosis de 0,75 mg IV en un estudio de farmacocinética.

En estudios clínicos se reportaron las siguientes reacciones adversas poco frecuentes, que ocurrieron luego de la administración de ONICIT® en pacientes adultos que recibieron quimioterapia concomitante para cáncer, consideradas por los investigadores como relacionados con el tratamiento o de causalidad desconocida:

- Cardiovascular: 1%: taquicardia no sostenida, bradicardia, hipotensión; <1%: hipertensión, isquemia miocárdica, extrasístoles, taquicardia sinusal, arritmia sinusal, extrasístoles supraventriculares y prolongación del QT. En muchos casos, la relación con ONICIT® no fue clara.
- Dermatológicos: <1%: dermatitis alérgica, rash prurítico.
- Audición y visión: <1%: mareo, tinnitus, irritación ocular y ambliopía.
- Sistema gastrointestinal: 1%: diarrea; <1%: dispepsia, dolor abdominal superior, boca seca, hipo y flatulencia.
- General: 1%: debilidad, astenia; <1%: fatiga, fiebre, calores, síndrome “flu-like”.
- Hígado: <1% elevaciones transitorias y asintomáticas en AST y/o ALT y bilirrubina. Estos cambios ocurrieron principalmente en pacientes que recibieron quimioterapia altamente emetogénica.
- Metabólicos: 1%: hipercalcemia; <1%: fluctuaciones de los electrolitos, hipocalcemia, hiperglicemia, acidosis metabólica, glicosuria, disminución del apetito, anorexia.
- Musculoesquelético: <1%: artralgias.
- Sistema nervioso: 1%: mareo; <1%: somnolencia, insomnio, hypersomnia, parestesias y neuropatía sensorial periférica.
- Psiquiátrico: 1%: ansiedad; <1%: ánimo eufórico.
- Sistema urinario: <1%: retención urinaria.

- Vascular: <1%: decoloración venosa, distensión venosa.

La Sala considera que se debe retirar la siguiente frase: “La frecuencia de estos efectos adversos no parecía ser diferente del placebo.”

Población pediátrica

Perfil de evento adverso (EA) en el escenario CINV

Los eventos enumerados a continuación ocurrieron en pacientes pediátricos con cáncer tratados con Palonosetrón 20 mcg/Kg que se sometieron a ciclos repetidos de quimioterapia.

Clasificación por sistema/órgano	Reacciones adversas
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, mareo, <u>discinesia</u>
Trastornos generales y condiciones del lugar de la administración	Dolor en el lugar de infusión
Trastornos de piel y tejido subcutáneo	Dermatitis alérgica, trastorno de la piel

Náuseas y vómitos postoperatorios:

Las reacciones adversas citadas en la Tabla 8 se informaron en $\geq 2\%$ de los adultos que recibieron ONICIT® IV 0,075 mg inmediatamente antes de la inducción de la anestesia en un estudio controlado fase 2 y 2 estudios controlados, con placebo, fase 3, aleatorizados. Las tasas de eventos entre los grupos Palonosetrón y placebo fueron indistinguibles. Se sabe que algunos eventos se asocian o pueden exacerbarse con los medicamentos perioperatorios e intraoperatorios concomitantes administrados en esta población quirúrgica. Consulte la sección de FARMACOLOGÍA CLÍNICA, los resultados completos del estudio QT/ QTc, para los datos definitivos que demuestren la falta de efecto Palonosetrón sobre QT / QTc.

Tabla Reacciones adversas de náuseas y vómitos postoperatorios. Estudios $\geq 2\%$ en cualquier grupo de tratamiento

Evento	ONICIT® 0.075 mg (N=336)	Placebo (N=369)
Electrocardiograma Prolongación QT	16 (5%)	11 (3%)
Bradicardia	13 (4%)	16 (4%)
Dolor de cabeza	11 (3%)	14 (4%)
Estreñimiento	8 (2%)	11 (3%)

En estos ensayos clínicos, las siguientes reacciones adversas notificadas, evaluadas por los investigadores como relacionadas con el tratamiento o causalidad desconocida, ocurrieron después de la administración de ONICIT® a pacientes adultos que recibieron medicamentos perioperatorios e intraoperatorios concomitantes, incluyendo aquellos asociados con anestesia.

- **Cardiovascular: 1%** Electrocardiograma prolongación QTc, bradicardia sinusal, taquicardia; <1%: disminución de la presión arterial, hipotensión, hipertensión, arritmia, extrasístoles ventriculares, edema generalizado; la amplitud de la onda T del ECG disminuyó, el recuento de plaquetas disminuyó.
- **Dermatológico: 1%: prurito.**
- **Sistema gastrointestinal: 1%: flatulencia, <1%: boca seca, dolor abdominal superior, hipersecreción salival, dispepsia, diarrea, hipomotilidad intestinal, anorexia.**
- **General: <1%: escalofríos.**
- **Hígado: 1%: Aumentos en AST y/o ALT <1%: aumento de la enzima hepática.**
- **Metabólico: <1%: hipocalcemia, anorexia.**
- **Sistema nervioso: <1%: mareos.**
- **Respiratorio: <1%: hipoventilación, laringoespasmo.**
- **Sistema Urinario: 1%: retención urinaria.**

Experiencia postcomercialización: Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso post-aprobación de ONICIT®. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible establecer de manera fiable una relación causal con la exposición al fármaco.

Se informaron casos muy raros (<1/ 10.000) de reacciones de hipersensibilidad, (incluyendo anafilaxia, reacciones anafilácticas/ anafilactoides y choque) y reacciones en el sitio de inyección (quemazón, induración, molestias y dolor) de la experiencia postcomercialización

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar la información para prescribir al anterior concepto.

3.3.18. ILEVRO® 0.3% SUSPENSIÓN OFTÁLMICA

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

Composición: Cada mL contiene 3mg de Nepafenaco

Forma farmacéutica: Suspensión oftálmica

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

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

Advertencias y precauciones: aumento del tiempo de sangrado: con algunos fármacos antiinflamatorios no esteroides, incluido ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 %, existe el potencial de aumento del tiempo de sangrado debido a interferencia con la agregación trombocítica. Ha habido informes que indican que los fármacos antiinflamatorios no esteroides aplicados en los ojos pueden causar un aumento del sangrado de los tejidos oculares (incluido hipema) junto con la cirugía ocular. Se recomienda usar ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 % con precaución en pacientes con tendencias conocidas al sangrado o que están recibiendo otros medicamentos que puedan prolongar el tiempo de sangrado. Demora de la cicatrización: los fármacos antiinflamatorios no esteroides (Aine) tópicos, incluido ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 %, pueden retardar o demorar la cicatrización. También se sabe que los corticosteroides tópicos retardan o demoran la cicatrización. El uso concomitante de fármacos aine tópicos y corticosteroides tópicos puede aumentar el potencial de problemas de cicatrización. Efectos corneales: el uso de fármacos aine tópicos puede ocasionar queratitis. En algunos pacientes susceptibles, el uso continuado de fármacos aine tópicos puede ocasionar ruptura del epitelio, adelgazamiento corneal, erosión corneal, ulceración corneal o perforación corneal. Estos eventos pueden constituir una amenaza para la vista. Los pacientes con indicios de ruptura del epitelio corneal deben interrumpir inmediatamente el uso de fármacos aine tópicos, incluido ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 %, y se debe hacer un control cuidadoso de la salud de la córnea. La experiencia posterior a la comercialización con fármacos aine tópicos indica que es posible que los pacientes con cirugías oculares complicadas, denervación corneal, defectos del epitelio corneal, diabetes mellitus, enfermedades de la superficie ocular (p. Ej., síndrome de ojo seco), artritis reumatoide o repetidas cirugías oculares en un período corto tengan un mayor riesgo de eventos adversos corneales que pueden llegar a constituir una amenaza para la vista. Los fármacos aine tópicos deben usarse con precaución en estos pacientes. La experiencia posterior a la comercialización con fármacos aine tópicos también indica que el uso más de 1 día antes de la cirugía o el uso posterior a los 14 días después de la cirugía puede aumentar el riesgo del paciente y la gravedad de los eventos adversos corneales. Uso de lentes de contacto: ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 % no debe administrarse mientras se usan lentes de contacto. Uso en poblaciones específicas: embarazo: efectos teratógenos.

Categoría c para el embarazo: los estudios de reproducción realizados con nepafenaco en conejos y ratas en dosis orales de hasta 10 mg/kg/día no han revelado indicios de

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

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

Nuevas indicaciones:

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

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

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

3.10. DERECHOS DE PETICIÓN

3.10.1 RADIESSE

Radicado : 17011118
Fecha : 01/02/2017
Interesado : Raisbeck & Castro S.A.S.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evaluar la información allegada mediante el presente derecho de petición para reconsiderar el concepto emitido en el numeral 3.11.2 del Acta No. 24 primera parte de 2016 y se emita un nuevo concepto en el sentido de establecer si el producto Radiesse (+) Lidocaine es considerado como medicamento. Adicionalmente, en caso de que este producto no sea considerado medicamento se solicita la devolución de trámite a la Dirección de Dispositivos Médicos y Otras Tecnologías, para dar continuidad al trámite de solicitud de Registro Sanitario bajo radicado inicial No. 2016043382.

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.

3.17. AUDIENCIAS

3.17.1. TRINOMIA 100 mg/20 mg/10 mg CÁPSULAS DURAS TRINOMIA 100 mg/20 mg/5 mg CÁPSULAS DURAS TRINOMIA 100 mg/20 mg/2,5 mg CÁPSULAS DURAS

Expediente : 20088260
Radicado : 16130088
Fecha : 02/12/2016
Interesado : Ferrer Colombia S.A.S

La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en la sesiones de Febrero de 2017 al interesado Ferrer Colombia S.A.S. con el fin de escuchar los argumentos en razón a los conceptos emitidos en Acta No. 41 de 2012, numeral 3.1.4.1., Acta No. 18 de 2013., numeral 3.1.4.1., Acta No. 06 de 2015, numeral 3.1.4.2. y Acta No. 17 de 2015, numeral 3.8.3.

Para dar cumplimiento al artículo 15 de la Resolución 2014033531 de 2014 se deja constancia en la presente acta que los asuntos relacionados con los numerales del 3.1.1., al 3.17, corresponden a casos relacionados con el otorgamiento, modificación, renovación, llamado revisión de oficio y o cualquier otro trámite asociado a registros sanitarios que requieren de la expedición del correspondiente acto administrativo por parte de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, lo anterior sin perjuicio de la revisión integral de la presente acta, que deberá surtirse al interior de dicha Dependencia.

Siendo las 13:00 del día 23 de Febrero de 2017, se da por terminada la sesión ordinaria – presencial.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

LUCÍA DEL ROSARIO ARTEAGA DE GARCÍA
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MARIO FRANCISCO GUERRERO PABÓN
Miembro SEMPB Comisión Revisora

FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL GUTIERREZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria Ejecutiva SEMPB Comisión Revisora

FRANCISCO JAVIER ESTEBAN SIERRA
Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos (E)
Secretario Técnico de la Sala Especializada de Medicamentos
y Productos Biológicos de la Comisión Revisora