

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 13 SEGUNDA PARTE

SESIÓN ORDINARIA - VIRTUAL

25 Y 26 DE MAYO DE 2017

ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
 - 3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES
 - 3.12. ACLARACIONES
 - 3.13. INSERTO
 - 3.14. INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR
 - 3.16. UNIFICACIONES

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

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

NA

3. TEMAS A TRATAR

3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES

A) PRODUCTOS BIOLÓGICOS/ BIOTECNOLÓGICOS

3.4.1. PREGNYL® INYECTABLE 5000 U.I.

Expediente : 55338
Radicado : 2017039486
Fecha : 23/03/2017
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición: Cada ampolla contiene 5000 UI de gonadotropina corionica

Forma Farmacéutica: Polvo Liofilizado para reconstituir a Solución Inyectable

Indicaciones: En la mujer: inducción de la ovulación en la infertilidad debida a anovulación o maduración inadecuada de los folículos. Preparación de folículos para punción en programas de hiperestimulación ovárica controlada (para técnicas médicas de reproducción asistida). Soporte durante la fase luteínica. En el hombre: hipogonadismo hipogonadotrópico (también casos de dispermias idiopáticas han mostrado una respuesta positiva a las gonadotropinas). Pubertad tardía asociada con función gonadotrópica insuficiente de la pituitaria. Criptorquidia, no debida a obstrucción anatómica.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las gonadotropinas humanas o a cualquiera de los excipientes de Pregnyl®. Sospecha o conocimiento de tumores dependientes de hormonas sexuales, como cáncer de ovario, mama o útero en la mujer, carcinoma prostático o carcinoma de mama en el hombre. Malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo. Tumores fibroides del útero incompatibles con el embarazo.

Precauciones y advertencias:

En la mujer: en embarazos que ocurran después de inducción de la ovulación con preparaciones gonadotrópicas, existe un aumento del riesgo de embarazos múltiples. Ya que las mujeres infértiles sometidas a reproducción asistida, y particularmente a ivf (fertilización in-vitro), con frecuencia tienen anormalidades tubales, la incidencia de embarazos ectópicos puede estar aumentada. Por lo tanto, es importante realizar una confirmación temprana con ultrasonido de que el embarazo sea intrauterino. Las tasas de pérdida de embarazo en las mujeres sometidas a art (técnicas de reproducción asistida) son más altas que las de la población normal. La presencia de endocrinopatías no gonadales no controladas (v.g., alteraciones tiroideas, adrenales o pituitarias) debe ser descartada. La incidencia de malformaciones congénitas después de art puede ser un poco más alta que después de una concepción espontánea. Esta ligera alta incidencia se piensa que está relacionada con la diferencia en las características de los padres (p.ej., edad de la madre, características del espermatozoides) y a la incidencia alta de múltiples gestaciones después del art. no hay evidencia de que el uso de gonadotropinas durante la art esté asociado con un riesgo incrementado de malformaciones congénitas. Hiperestimulación ovárica indeseada: en pacientes tratadas por subfertilidad debido a anovulación o alteración en la maduración folicular, la administración previa de una preparación que contenga fsh puede llevar a una hiperestimulación ovárica indeseada. Por lo tanto, se debe realizar evaluación ultrasónica del desarrollo folicular y determinación de los niveles de estradiol antes del tratamiento con fsh y en intervalos regulares durante el tratamiento con fsh. los niveles de estradiol pueden elevarse muy rápidamente, p.ej., más de dos veces al día durante dos o tres días consecutivos, y posiblemente alcanzar valores excesivamente altos. el diagnóstico de hiperestimulación ovárica indeseada puede ser confirmado mediante un examen con ultrasonido. Si se presenta esta hiperestimulación ovárica indeseada (esto es., no como parte de un tratamiento preparatorio para ivf/et, gift (transferencia intrafalopiana de gametos) o icsi (inyección intracitoplasmática de espermatozoides)), la administración de la preparación que contenga fsh debe ser suspendida inmediatamente. En ese caso el embarazo debe ser evitado y pregnyl® no debe ser administrado, porque la administración de una gonadotropina lh-activa en esta fase puede inducir, además de la ovulación múltiple, a un síndrome de hiperestimulación ovárica (ohss). Esta advertencia es particularmente importante con respecto a pacientes con enfermedad poliquística de los ovarios. Los síntomas clínicos de un síndrome de hiperestimulación ovárica leve incluyen problemas gastro-intestinales (dolor, náusea, diarrea), dolor en los senos, y crecimiento leve o moderado de los ovarios y quistes ováricos. Anormalidades en pruebas transitorias de la función hepática que sugieren una disfunción hepática, pueden estar acompañadas por un cambio morfológico en biopsia hepática, han sido reportadas en asociación con el síndrome de hiperestimulación ovárica. En casos raros puede ocurrir un síndrome de hiperestimulación ovárica severo, que puede ser letal. Este se caracteriza por quistes ováricos grandes (susceptibles de ruptura), ascitis, aumento de peso, con frecuencia hidrotórax y ocasionalmente fenómenos tromboembólicos. Mujeres con factores de riesgo generalmente reconocidos para trombosis, como historia personal o familiar,

obesidad severa (índice de masa corporal $> 30 \text{ kg/m}^2$) o trombofilia, puede tener un riesgo elevado de eventos tromboembólicos venosos o arteriales, durante o después del tratamiento con gonadotropinas. En estas mujeres, los beneficios del tratamiento ivf deben ser sopesados contra los riesgos. Sin embargo, debe anotarse que el embarazo por sí mismo también tiene un riesgo elevado de trombosis. Pregnyl® no debe ser utilizado para reducción del peso corporal. La hcg no tiene ningún efecto sobre el metabolismo de las grasas, la distribución de la grasa o el apetito. En el hombre: el tratamiento con hcg lleva a un aumento en la producción de andrógenos. Por lo tanto: los pacientes con insuficiencia cardíaca latente o manifiesta, disfunción renal, hipertensión, epilepsia o migraña (o historia de alguna de estas condiciones) deben ser mantenidos bajo supervisión médica cercana, ya que ocasionalmente se puede inducir empeoramiento o recurrencia como resultado del aumento de la producción de andrógenos. La hcg debe ser utilizada con precaución en niños pre-púberes para evitar cierre temprano de las epífisis o desarrollo sexual precoz. La maduración esquelética debe ser monitorizada en forma regular.

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

- Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias
- Aprobación de la Información Para Prescribir Versión 01-2017

Nuevas Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a las gonadotropinas humanas o a cualquiera de los excipientes de Pregnyl®.
- Sospecha o conocimiento de tumores dependientes de hormonas sexuales, como cáncer de ovario, mama o útero en la mujer, carcinoma prostático o carcinoma de mama en el hombre.
- Malformaciones de los órganos reproductivos incompatibles con el embarazo.
- Tumores fibroides del útero incompatibles con el embarazo.
- Sangrado vaginal anormal (no menstrual) sin una causa conocida / diagnosticada.

Nuevas advertencias especiales y precauciones de uso:

Para hombres y mujeres:

Reacciones de hipersensibilidad:

Reacciones de hipersensibilidad, tanto generalizadas como locales; anafilaxia; y angioedema han sido reportadas. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad, suspenda Pregnyl® y evalúe otras posibles causas del evento.

General:

- Los pacientes deben ser evaluados para endocrinopatías no gonadales incontroladas (por ejemplo, trastornos tiroideos, suprarrenales o hipofisarios) y debe ser administrado un tratamiento específico apropiado.
- Pregnyl® no debe usarse para reducir el peso corporal. La HCG no tiene efecto sobre el metabolismo y la distribución de las grasas o el apetito.

En la mujer:

Gestación y nacimientos múltiples

- En embarazos que ocurran después de inducción de la ovulación con preparaciones gonadotrópicas, existe un aumento del riesgo de embarazos múltiples.

Embarazo ectópico:

- Las mujeres infértiles sometidas a tecnologías de reproducción asistida (ART por sus siglas en inglés) tienen una incidencia aumentada de embarazo ectópico. Por lo tanto, es importante realizar una confirmación temprana con ultrasonido de que el embarazo sea intrauterino.

Pérdida del embarazo:

- Las tasas de pérdida de embarazo en las mujeres sometidas a ART (Técnicas de Reproducción Asistida) son más altas que las de la población normal.

Malformaciones congénitas:

- La incidencia de malformaciones congénitas después de ART puede ser un poco más alta que después de una concepción espontánea. Esta ligera alta incidencia se piensa que está relacionada con la diferencia en las características de los padres (p.ej., edad de la madre, características del espermatozoides) y a la incidencia alta de múltiples gestaciones después de la ART. No hay evidencia de que el uso de gonadotropinas durante la ART esté asociada con un riesgo incrementado de malformaciones congénitas.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS por sus siglas en inglés):

- OHSS es un evento médico distinto del agrandamiento ovárico no complicado. Los signos y síntomas clínicos de OHSS leve y moderado son dolor abdominal, náuseas, diarrea, aumento leve a moderado del tamaño de los ovarios y quistes ováricos. El OHSS severo puede poner en peligro la vida. Los signos y síntomas clínicos de OHSS grave son quistes ováricos grandes, dolor abdominal agudo, ascitis, derrame pleural, hidrotórax, disnea, oliguria, anomalías hematológicas y aumento de peso. En raros casos, el tromboembolismo venoso o arterial puede ocurrir en asociación con OHSS. También se han reportado anomalías transitorias de la función hepática sugestivas de disfunción hepática con o sin cambios morfológicos en la biopsia hepática en asociación con OHSS.

El OHSS puede ser causado por la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG) y por embarazo (hCG endógena). El OHSS temprano usualmente ocurre dentro de 10 días después de la administración de hCG y puede estar asociado con una respuesta ovárica excesiva a la estimulación con gonadotropina. El OHSS tardío se produce más de 10 días después de la administración de hCG, como consecuencia de los cambios hormonales con el embarazo. Debido al riesgo de desarrollar OHSS, los pacientes deben ser monitorizados por lo menos dos semanas después de la administración de hCG.

Las mujeres con factores de riesgo conocidos para una respuesta ovárica alta pueden ser especialmente propensas al desarrollo de OHSS durante o después del tratamiento con Pregnyl. Para las mujeres que tienen su primer ciclo de estimulación ovárica, para quienes los factores de riesgo son sólo parcialmente conocidos, se recomienda una estrecha observación de los signos y síntomas tempranos del OHSS.

Para reducir el riesgo de OHSS, se deben realizar evaluaciones ultrasonográficas del desarrollo folicular antes del tratamiento y a intervalos regulares durante el tratamiento. La determinación simultánea de los niveles séricos de estradiol también puede ser útil. En ART, existe un riesgo aumentado de OHSS con 18 o más folículos de 11 mm o más de diámetro. Cuando hay 30 o más folículos en total, se aconseja retener la administración de hCG.

Dependiendo de la respuesta ovárica, se pueden considerar las siguientes medidas para reducir el riesgo de OHSS:

- Retener la estimulación adicional con una gonadotropina durante un máximo de 3 días (aclaramiento);
- Retener hCG y cancelar el ciclo de tratamiento;
- Administrar una dosis inferior a 10.000 UI de hCG urinaria para desencadenar la maduración final del ovocito, Por ejemplo 5,000 UI de hCG urinaria o 250 microgramos de rec-hCG (que es equivalente a aproximadamente 6,500 UI de hCG urinaria);
- Cancelar la transferencia de embriones frescos y embriones criopreservados;
- Evitar la administración de hCG para el soporte de la fase lútea.

La adherencia a la dosis recomendada de Pregnyl y el régimen de tratamiento y el monitoreo cuidadoso de la respuesta ovárica son importantes para reducir el riesgo de OHSS. Si se desarrolla la OHSS, se debe implementar y seguir una gestión estándar y apropiada del OHSS.

Torsión ovárica:

- La torsión ovárica ha sido reportada después del tratamiento con gonadotropinas, incluyendo Pregnyl. La torsión ovárica puede estar relacionada

con otras condiciones, tales como OHSS, embarazo, cirugía abdominal previa, antecedentes de torsión ovárica y quistes ováricos previos o actuales. El daño al ovario debido al suministro reducido de sangre puede ser limitado por el diagnóstico temprano y la detorsión inmediata.

Complicaciones vasculares:

Se han descrito eventos tromboembólicos, tanto en asociación como separados de OHSS, después del tratamiento con gonadotropinas, incluyendo Pregnyl. La trombosis intravascular, que puede originarse en vasos venosos o arteriales, puede resultar en una reducción del flujo sanguíneo a los órganos vitales o a las extremidades. Mujeres con factores de riesgo generalmente reconocidos para trombosis, como historia personal o familiar, obesidad severa o trombofilia, puede tener un riesgo elevado de eventos tromboembólicos venosos o arteriales, durante o después del tratamiento con gonadotropinas. En estas mujeres, los beneficios del tratamiento IVF (fertilización in vitro por sus siglas en inglés) deben ser sopesados contra los riesgos. Sin embargo, debe anotarse que el embarazo por sí mismo también tiene un riesgo elevado de trombosis.

En el hombre:

Formación de anticuerpos:

- La administración de hCG puede provocar la formación de anticuerpos contra hCG. En raros casos, esto puede resultar en un tratamiento inefectivo.

El tratamiento con hCG lleva a un aumento en la producción de andrógenos. Por lo tanto:

- Los pacientes con insuficiencia cardíaca latente o manifiesta, disfunción renal, hipertensión, epilepsia o migraña (o historia de alguna de estas condiciones) deben ser mantenidos bajo supervisión médica cercana, ya que ocasionalmente se puede inducir empeoramiento o recurrencia como resultado del aumento de la producción de andrógenos.
- La hCG debe ser utilizada con precaución en niños pre-púberes para evitar cierre temprano de las epífisis o desarrollo sexual precoz. La maduración esquelética debe ser monitorizada en forma regular.”

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 Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias**
- **Aprobación de la Información Para Prescribir Versión 01-2017**

Nuevas Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a las gonadotropinas humanas o a cualquiera de los excipientes de Pregnyl®.
- Sospecha o conocimiento de tumores dependientes de hormonas sexuales, como cáncer de ovario, mama o útero en la mujer, carcinoma prostático o carcinoma de mama en el hombre.
- Malformaciones de los órganos reproductivos incompatibles con el embarazo.
- Tumores fibroides del útero incompatibles con el embarazo.
- Sangrado vaginal anormal (no menstrual) sin una causa conocida / diagnósticada.

Nuevas advertencias especiales y precauciones de uso:

Para hombres y mujeres:

Reacciones de hipersensibilidad:

Reacciones de hipersensibilidad, tanto generalizadas como locales; anafilaxia; y angioedema han sido reportadas. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad, suspenda Pregnyl® y evalúe otras posibles causas del evento.

General:

- Los pacientes deben ser evaluados para endocrinopatías no gonadales incontroladas (por ejemplo, trastornos tiroideos, suprarrenales o hipofisarios) y debe ser administrado un tratamiento específico apropiado.
- Pregnyl® no debe usarse para reducir el peso corporal. La HCG no tiene efecto sobre el metabolismo y la distribución de las grasas o el apetito.

En la mujer:

Gestación y nacimientos múltiples

- En embarazos que ocurran después de inducción de la ovulación con preparaciones gonadotrópicas, existe un aumento del riesgo de embarazos múltiples.

Embarazo ectópico:

- Las mujeres infértiles sometidas a tecnologías de reproducción asistida (ART por sus siglas en inglés) tienen una incidencia aumentada de embarazo ectópico. Por lo tanto, es importante realizar una confirmación temprana con ultrasonido de que el embarazo sea intrauterino.

Pérdida del embarazo:

- Las tasas de pérdida de embarazo en las mujeres sometidas a ART (Técnicas de Reproducción Asistida) son más altas que las de la población normal.

Malformaciones congénitas:

- La incidencia de malformaciones congénitas después de ART puede ser un poco más alta que después de una concepción espontánea. Esta ligera alta incidencia se piensa que está relacionada con la diferencia en las características de los padres (p.ej., edad de la madre, características del espermatozoides) y a la incidencia alta de múltiples gestaciones después de la ART. No hay evidencia de que el uso de gonadotropinas durante la ART esté asociada con un riesgo incrementado de malformaciones congénitas.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS por sus siglas en inglés):

- OHSS es un evento médico distinto del agrandamiento ovárico no complicado. Los signos y síntomas clínicos de OHSS leve y moderado son dolor abdominal, náuseas, diarrea, aumento leve a moderado del tamaño de los ovarios y quistes ováricos. El OHSS severo puede poner en peligro la vida. Los signos y síntomas clínicos de OHSS grave son quistes ováricos grandes, dolor abdominal agudo, ascitis, derrame pleural, hidrotórax, disnea, oliguria, anomalías hematológicas y aumento de peso. En raros casos, el tromboembolismo venoso o arterial puede ocurrir en asociación con OHSS. También se han reportado anomalías transitorias de la función hepática sugestivas de disfunción hepática con o sin cambios morfológicos en la biopsia hepática en asociación con OHSS.

El OHSS puede ser causado por la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG) y por embarazo (hCG endógena). El OHSS temprano usualmente ocurre dentro de 10 días después de la administración de hCG y puede estar asociado con una respuesta ovárica excesiva a la estimulación con gonadotropina. El OHSS tardío se produce más de 10 días después de la administración de hCG, como consecuencia de los cambios hormonales con el embarazo. Debido al riesgo de desarrollar OHSS, los pacientes deben ser monitorizados por lo menos dos semanas después de la administración de hCG.

Las mujeres con factores de riesgo conocidos para una respuesta ovárica alta pueden ser especialmente propensas al desarrollo de OHSS durante o después del tratamiento con Pregnyl. Para las mujeres que tienen su primer ciclo de estimulación ovárica, para quienes los factores de riesgo son sólo parcialmente conocidos, se recomienda una estrecha observación de los signos y síntomas tempranos del OHSS.

Para reducir el riesgo de OHSS, se deben realizar evaluaciones ultrasonográficas del desarrollo folicular antes del tratamiento y a intervalos regulares durante el tratamiento. La determinación simultánea de los niveles séricos de estradiol también puede ser útil. En ART, existe un riesgo aumentado de OHSS con 18 o

más folículos de 11 mm o más de diámetro. Cuando hay 30 o más folículos en total, se aconseja retener la administración de hCG.

Dependiendo de la respuesta ovárica, se pueden considerar las siguientes medidas para reducir el riesgo de OHSS:

- Retener la estimulación adicional con una gonadotropina durante un máximo de 3 días (aclaramiento);
- Retener hCG y cancelar el ciclo de tratamiento;
- Administrar una dosis inferior a 10.000 UI de hCG urinaria para desencadenar la maduración final del ovocito, Por ejemplo 5,000 UI de hCG urinaria o 250 microgramos de rec-hCG (que es equivalente a aproximadamente 6,500 UI de hCG urinaria);
- Cancelar la transferencia de embriones frescos y embriones criopreservados;
- Evitar la administración de hCG para el soporte de la fase lútea.

La adherencia a la dosis recomendada de Pregnyl y el régimen de tratamiento y el monitoreo cuidadoso de la respuesta ovárica son importantes para reducir el riesgo de OHSS. Si se desarrolla la OHSS, se debe implementar y seguir una gestión estándar y apropiada del OHSS.

Torsión ovárica:

- La torsión ovárica ha sido reportada después del tratamiento con gonadotropinas, incluyendo Pregnyl. La torsión ovárica puede estar relacionada con otras condiciones, tales como OHSS, embarazo, cirugía abdominal previa, antecedentes de torsión ovárica y quistes ováricos previos o actuales. El daño al ovario debido al suministro reducido de sangre puede ser limitado por el diagnóstico temprano y la detorsión inmediata.

Complicaciones vasculares:

Se han descrito eventos tromboembólicos, tanto en asociación como separados de OHSS, después del tratamiento con gonadotropinas, incluyendo Pregnyl. La trombosis intravascular, que puede originarse en vasos venosos o arteriales, puede resultar en una reducción del flujo sanguíneo a los órganos vitales o a las extremidades. Mujeres con factores de riesgo generalmente reconocidos para trombosis, como historia personal o familiar, obesidad severa o trombofilia, puede tener un riesgo elevado de eventos tromboembólicos venosos o arteriales, durante o después del tratamiento con gonadotropinas. En estas mujeres, los beneficios del tratamiento IVF (fertilización in vitro por sus siglas en inglés) deben ser sopesados contra los riesgos. Sin embargo, debe anotarse que el embarazo por sí mismo también tiene un riesgo elevado de trombosis.

En el hombre:

Formación de anticuerpos:

- La administración de hCG puede provocar la formación de anticuerpos contra hCG. En raros casos, esto puede resultar en un tratamiento inefectivo.

El tratamiento con hCG lleva a un aumento en la producción de andrógenos. Por lo tanto:

- Los pacientes con insuficiencia cardíaca latente o manifiesta, disfunción renal, hipertensión, epilepsia o migraña (o historia de alguna de estas condiciones) deben ser mantenidos bajo supervisión médica cercana, ya que ocasionalmente se puede inducir empeoramiento o recurrencia como resultado del aumento de la producción de andrógenos.
- La hCG debe ser utilizada con precaución en niños pre-púberes para evitar cierre temprano de las epífisis o desarrollo sexual precoz. La maduración esquelética debe ser monitorizada en forma regular.”

3.4.2. NEULASTIM® SOLUCIÓN INYECTABLE 6 mg/0,6 mL

Expediente : 19959519
 Radicado : 2017036909
 Fecha : 17/03/2017
 Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S.

Composición: Cada Jeringa prellenada con 0.6mL contiene 6mg de Pegfilgrastim

Forma Farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de neutropenia febril en pacientes adultos con tumores malignos tratados con quimioterapia citotóxica (con excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a pegfilgrastim, filgrastim, proteínas producidas por e. coli o a alguno de los excipientes.

Advertencias y precauciones especiales para su uso: datos clínicos obtenidos a partir de un número limitado de pacientes sugieren que pegfilgrastim tiene un efecto comparable a filgrastim en el tiempo de recuperación de la neutropenia grave en

pacientes con leucemia mieloide aguda de novo. Sin embargo, no se han establecido los efectos a largo plazo de neulastim en la leucemia mieloide aguda; por lo tanto, se debe usar con precaución en esta población de pacientes. Los factores estimulantes de colonias de granulocitos pueden estimular el crecimiento de células mieloides in vitro y podrían observarse efectos similares en algunas células no mieloides in vitro. No se ha investigado la seguridad y eficacia de neulastim en pacientes con síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide crónica, ni en pacientes con leucemia mieloide aguda (lma) secundaria; por lo tanto no debe utilizarse en estos pacientes. Se debe tener especial precaución al distinguir el diagnóstico de la transformación blástica de la leucemia mieloide crónica de una leucemia mieloide aguda. No se ha establecido la seguridad y eficacia de neulastim administrado en pacientes < 55 años con leucemia mieloide aguda de novo con citogenética t (15; 17). No se ha investigado la seguridad y eficacia de neulastim en pacientes tratados con dosis altas de quimioterapia. Este medicamento no debe utilizarse para incrementar las dosis de la quimioterapia citotóxica por encima de los regímenes posológicos establecidos. Eventos adversos pulmonares: se han notificado reacciones adversas pulmonares poco frecuentes (>0 igual 1/1.000 a < 1/100), tras la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos (fec-g), en particular neumonía intersticial. Pacientes con antecedente reciente de infiltrados pulmonares o neumonía pueden estar en mayor riesgo. la aparición de síntomas respiratorios tales como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltración y deterioro de la función pulmonar, junto con un aumento en la cuenta de neutrófilos pueden ser signos preliminares del síndrome de distrés respiratorio agudo (sdra). En estos casos, se deberá suspender la administración de neulastim, a discreción del médico, y administrar el tratamiento apropiado. Glomerulonefritis: se ha notificado glomerulonefritis en pacientes que reciben filgrastim y pegfilgrastim. Los eventos de glomerulonefritis se resuelven generalmente después de la reducción de la dosis o la discontinuación de filgrastim y pegfilgrastim. Se recomienda monitorizar los análisis de orina. Síndrome de fuga capilar: se ha notificado síndrome de fuga capilar tras la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos, que se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración. Los pacientes que desarrollan síntomas del síndrome de fuga capilar deben monitorearse cuidadosamente y deben recibir tratamiento de soporte estándar, que puede incluir la necesidad de cuidados intensivos. Esplenomegalia y ruptura esplénica: se han notificado casos poco frecuentes y generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos poco frecuentes de ruptura esplénica después de la administración de pegfilgrastim, incluyendo algunos casos mortales. Por lo tanto, el tamaño del bazo debe evaluarse cuidadosamente (p.ej., examen clínico, ultrasonido). Se deberá considerar el diagnóstico de ruptura esplénica en pacientes que reporten dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el extremo del hombro. Trombocitopenia y anemia: el tratamiento con neulastim solo, no evita la trombocitopenia ni la anemia debidas al mantenimiento de dosis completas de quimioterapia mielosupresora en el esquema prescrito. Se recomienda evaluar regularmente la cuenta de plaquetas y el hematocrito. Se debe tener especial cuidado

cuando se administran agentes quimioterapéuticos en monoterapia o combinación que se conocen por causar trombocitopenia grave. Anemia de células falciformes: las crisis de anemia de células falciformes se asocian con la utilización de pegfilgrastim en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes. Por tanto, los médicos deben tener precaución al prescribir neulastim a pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes, se deben monitorizar los parámetros clínicos y de laboratorio y estar alerta sobre la posible asociación de este medicamento con el aumento del tamaño del bazo y una crisis vaso-oclusiva. Leucocitosis: se han observado cuentas en los glóbulos blancos iguales o superiores a 100×10^9 a la $9/l$ en menos del 1% de los pacientes tratados con neulastim. No se han notificado eventos adversos directamente atribuibles a este grado de leucocitosis. Dichas elevaciones de los glóbulos blancos son pasajeros, normalmente ocurren de 24 a 48 horas después de la administración y son consistentes con los efectos farmacodinámicos de este medicamento. En consistencia con los efectos clínicos y del potencial para leucocitosis, se deben realizar cuentas de leucocitos a intervalos regulares durante el tratamiento. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con este medicamento, si la cuenta de leucocitos supera los 50×10^9 a la $9/l$ tras el punto mínimo esperado. Hipersensibilidad: se ha notificado hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, que ocurrieron durante el tratamiento inicial o subsecuente en pacientes tratados con neulastim. Suspender definitivamente neulastim en pacientes con hipersensibilidad clínica significativa. No administre neulastim en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a pegfilgrastim o filgrastim. Ante una reacción alérgica grave, se debe administrar un tratamiento adecuado, con estrecho seguimiento del paciente durante varios días. Inmunogenicidad: como con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. Las tasas de generación de anticuerpos contra pegfilgrastim son generalmente bajas. Como con todos los biológicos, se generan anticuerpos de unión; sin embargo, hasta el momento no se han asociado con actividad neutralizante. La seguridad y eficacia de neulastim para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes o donantes sanos no ha sido evaluada adecuadamente. La cubierta de la aguja de la jeringa precargada contiene caucho natural (un derivado del látex) que puede provocar reacciones alérgicas. El aumento de la actividad hematopoyética en la médula ósea en respuesta a la terapia con factores de crecimiento, se ha asociado con cambios transitorios de positividad ósea observables por imagen. Esto debe considerarse cuando se interpreten resultados de imágenes óseas. neulastim contiene sorbitol. Pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la fructosa, no deberían ser tratados con este medicamento. neulastim contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por 6 mg de dosis, por lo que se considera libre de sodio. El dispositivo on-body injector de neulastim usa adhesivo acrílico. Para aquellos pacientes que presentan reacciones al adhesivo acrílico, el uso de este producto puede resultar en una reacción significativa. Para mejorar la trazabilidad de los factores estimulantes de colonias de granulocitos (fec-g), la marca comercial del producto administrado debe estar correctamente registrada en la historia clínica del paciente.

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

- Modificación de Advertencias y Precauciones
- Aprobación de la Información para prescribir e Inserto Versión 3 de Febrero de 2017
- Aprobación de Instrucciones de Uso para el paciente e Instrucciones de Uso para el profesional de la salud Versión 2 de Febrero de 2017

Nuevas Advertencias y precauciones especiales para su uso:

Datos clínicos limitados sugieren que pegfilgrastim tiene un efecto comparable a filgrastim en el tiempo de recuperación de la neutropenia grave en pacientes con leucemia mieloide aguda de novo. Sin embargo, no se han establecido los efectos a largo plazo de Neulastim en la leucemia mieloide aguda; por lo tanto, se debe usar con precaución en esta población de pacientes.

Los factores estimulantes de colonias de granulocitos pueden estimular el crecimiento de células mieloides in vitro y podrían observarse efectos similares en algunas células no mieloides in vitro.

No se ha investigado la seguridad y eficacia de Neulastim en pacientes con síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide crónica, ni en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) secundaria; por lo tanto no debe utilizarse en estos pacientes. Se debe tener especial precaución al distinguir el diagnóstico de la transformación blástica de la leucemia mieloide crónica de una leucemia mieloide aguda.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Neulastim administrado en pacientes < 55 años con LMA de novo con citogenética t (15; 17).

No se ha investigado la seguridad y eficacia de Neulastim en pacientes tratados con dosis altas de quimioterapia. Este medicamento no debe utilizarse para incrementar las dosis de la quimioterapia citotóxica por encima de los regímenes posológicos establecidos.

Eventos adversos pulmonares

Se han notificado reacciones adversas pulmonares poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), en particular neumonía intersticial, tras la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos (FEC-G). Pacientes con antecedente reciente de infiltrados pulmonares o neumonía pueden estar en mayor riesgo.

La aparición de síntomas respiratorios tales como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltración y deterioro de la función pulmonar, junto con un aumento en la cuenta de neutrófilos pueden ser signos preliminares del Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA). En estos casos, se deberá suspender la administración de Neulastim, a discreción del médico, y administrar el tratamiento apropiado.

Glomerulonefritis

Se ha notificado glomerulonefritis en pacientes que reciben filgrastim y pegfilgrastim. Los eventos de glomerulonefritis se resuelven generalmente después de la reducción de la dosis o la discontinuación de filgrastim y pegfilgrastim. Se recomienda monitorizar los análisis de orina.

Síndrome de fuga capilar

Se ha notificado síndrome de fuga capilar tras la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos, que se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración. Los pacientes que desarrollan síntomas del síndrome de fuga capilar deben monitorearse cuidadosamente y recibir tratamiento sintomático estándar, que puede incluir la necesidad de cuidados intensivos.

Esplenomegalia y ruptura esplénica

Se han notificado casos poco frecuentes y generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos poco frecuentes de ruptura esplénica después de la administración de pegfilgrastim, incluyendo algunos casos mortales. Por lo tanto, el tamaño del bazo debe evaluarse cuidadosamente (p.ej., examen clínico, ultrasonido). Se deberá considerar el diagnóstico de ruptura esplénica en pacientes que reporten dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el extremo del hombro.

Trombocitopenia y anemia

El tratamiento con Neulastim solo, no evita la trombocitopenia y la anemia debidas al mantenimiento de dosis completas de quimioterapia mielosupresora en el esquema prescrito. Se recomienda evaluar regularmente la cuenta de plaquetas y el hematocrito. Se debe tener especial cuidado cuando se administran agentes quimioterapéuticos en monoterapia o combinación que se conocen por causar trombocitopenia grave.

Anemia de células falciformes

Las crisis de anemia de células falciformes han sido asociadas con la utilización de pegfilgrastim en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes. Por lo tanto, los médicos deben tener precaución al prescribir Neulastim a pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes, se deben monitorizar los parámetros clínicos apropiados y el estatus de laboratorio y estar alerta

sobre la posible asociación de este medicamento con el aumento del tamaño del bazo y una crisis vaso-oclusiva.

Leucocitosis

Se han observado recuentos de glóbulos blancos iguales o superiores a $100 \times 10^9/L$ en menos del 1% de los pacientes tratados con Neulastim. No se han notificado eventos adversos directamente atribuibles a este grado de leucocitosis. Dichas elevaciones de los glóbulos blancos son transitorias, normalmente ocurren de 24 a 48 horas después de la administración y son consistentes con los efectos farmacodinámicos de este medicamento. En consistencia con los efectos clínicos y del potencial para leucocitosis, se deben realizar recuentos de glóbulos blancos a intervalos regulares durante el tratamiento. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con este medicamento, si la cuenta de leucocitos supera los $50 \times 10^9/L$ tras el punto mínimo esperado.

Hipersensibilidad

Se ha notificado hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, que ocurrieron durante el tratamiento inicial o subsecuente en pacientes tratados con Neulastim. Suspenda definitivamente Neulastim en pacientes con hipersensibilidad clínica significativa. No administre Neulastim en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a pegfilgrastim o filgrastim. Ante una reacción alérgica grave, se debe administrar un tratamiento adecuado, con estrecho seguimiento del paciente durante varios días.

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. Las tasas de generación de anticuerpos contra pegfilgrastim son generalmente bajas. Como con todos los biológicos, se generan anticuerpos de unión; sin embargo, hasta el momento no se han asociado con actividad neutralizante.

La seguridad y eficacia de Neulastim para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes o donantes sanos no ha sido evaluada adecuadamente. La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada contiene caucho natural seco (un derivado del látex), que puede provocar reacciones alérgicas.

El aumento de la actividad hematopoyética en la médula ósea en respuesta a la terapia con factores de crecimiento, se ha asociado con hallazgos imagenológicos óseos transitorios positivos. Esto debe considerarse cuando se interpreten resultados imagenológicos óseos.

Neulastim contiene sorbitol. Pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, no deberían ser tratados con este medicamento.

Neulastim contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por 6 mg de dosis, es decir, esencialmente “libre de sodio”.

El On-body Injector de Neulastim usa adhesivo acrílico. Para aquellos pacientes que presentan reacciones al adhesivo acrílico, el uso de este producto puede resultar en una reacción significativa.

Para mejorar la trazabilidad de los factores estimulantes de colonias de granulocitos (FEC-G), la marca comercial del producto administrado debe estar correctamente registrada en la historia clínica del paciente.

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 Advertencias y Precauciones
- Información para prescribir e Inserto versión 3 de Febrero de 2017
- Aprobación de Instrucciones de Uso para el paciente e Instrucciones de Uso para el profesional de la salud Versión 2 de Febrero de 2017

Nuevas Advertencias y precauciones especiales para su uso:

Datos clínicos limitados sugieren que pegfilgrastim tiene un efecto comparable a filgrastim en el tiempo de recuperación de la neutropenia grave en pacientes con leucemia mieloide aguda de novo. Sin embargo, no se han establecido los efectos a largo plazo de Neulastim en la leucemia mieloide aguda; por lo tanto, se debe usar con precaución en esta población de pacientes.

Los factores estimulantes de colonias de granulocitos pueden estimular el crecimiento de células mieloides in vitro y podrían observarse efectos similares en algunas células no mieloides in vitro.

No se ha investigado la seguridad y eficacia de Neulastim en pacientes con síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide crónica, ni en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) secundaria; por lo tanto no debe utilizarse en estos pacientes. Se debe tener especial precaución al distinguir el diagnóstico de la transformación blástica de la leucemia mieloide crónica de una leucemia mieloide aguda.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Neulastim administrado en pacientes < 55 años con LMA de novo con citogenética t (15; 17).

No se ha investigado la seguridad y eficacia de Neulastim en pacientes tratados con dosis altas de quimioterapia. Este medicamento no debe utilizarse para

incrementar las dosis de la quimioterapia citotóxica por encima de los regímenes posológicos establecidos.

Eventos adversos pulmonares

Se han notificado reacciones adversas pulmonares poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), en particular neumonía intersticial, tras la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos (FEC-G). Pacientes con antecedente reciente de infiltrados pulmonares o neumonía pueden estar en mayor riesgo.

La aparición de síntomas respiratorios tales como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltración y deterioro de la función pulmonar, junto con un aumento en la cuenta de neutrófilos pueden ser signos preliminares del Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA). En estos casos, se deberá suspender la administración de Neulastim, a discreción del médico, y administrar el tratamiento apropiado.

Glomerulonefritis

Se ha notificado glomerulonefritis en pacientes que reciben filgrastim y pegfilgrastim. Los eventos de glomerulonefritis se resuelven generalmente después de la reducción de la dosis o la discontinuación de filgrastim y pegfilgrastim. Se recomienda monitorizar los análisis de orina.

Síndrome de fuga capilar

Se ha notificado síndrome de fuga capilar tras la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos, que se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración. Los pacientes que desarrollan síntomas del síndrome de fuga capilar deben monitorearse cuidadosamente y recibir tratamiento sintomático estándar, que puede incluir la necesidad de cuidados intensivos.

Esplenomegalia y ruptura esplénica

Se han notificado casos poco frecuentes y generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos poco frecuentes de ruptura esplénica después de la administración de pegfilgrastim, incluyendo algunos casos mortales. Por lo tanto, el tamaño del bazo debe evaluarse cuidadosamente (p.ej., examen clínico, ultrasonido). Se deberá considerar el diagnóstico de ruptura esplénica en pacientes que reporten dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el extremo del hombro.

Trombocitopenia y anemia

El tratamiento con Neulastim solo, no evita la trombocitopenia y la anemia debidas al mantenimiento de dosis completas de quimioterapia mielosupresora en el esquema prescrito. Se recomienda evaluar regularmente la cuenta de

plaquetas y el hematocrito. Se debe tener especial cuidado cuando se administran agentes quimioterapéuticos en monoterapia o combinación que se conocen por causar trombocitopenia grave.

Anemia de células falciformes

Las crisis de anemia de células falciformes han sido asociadas con la utilización de pegfilgrastim en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes. Por lo tanto, los médicos deben tener precaución al prescribir Neulastim a pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes, se deben monitorizar los parámetros clínicos apropiados y el estatus de laboratorio y estar alerta sobre la posible asociación de este medicamento con el aumento del tamaño del bazo y una crisis vaso-oclusiva.

Leucocitosis

Se han observado recuentos de glóbulos blancos iguales o superiores a $100 \times 10^9/L$ en menos del 1% de los pacientes tratados con Neulastim. No se han notificado eventos adversos directamente atribuibles a este grado de leucocitosis. Dichas elevaciones de los glóbulos blancos son transitorias, normalmente ocurren de 24 a 48 horas después de la administración y son consistentes con los efectos farmacodinámicos de este medicamento. En consistencia con los efectos clínicos y del potencial para leucocitosis, se deben realizar recuentos de glóbulos blancos a intervalos regulares durante el tratamiento. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con este medicamento, si la cuenta de leucocitos supera los $50 \times 10^9/L$ tras el punto mínimo esperado.

Hipersensibilidad

Se ha notificado hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, que ocurrieron durante el tratamiento inicial o subsecuente en pacientes tratados con Neulastim. Suspenda definitivamente Neulastim en pacientes con hipersensibilidad clínica significativa. No administre Neulastim en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a pegfilgrastim o filgrastim. Ante una reacción alérgica grave, se debe administrar un tratamiento adecuado, con estrecho seguimiento del paciente durante varios días.

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. Las tasas de generación de anticuerpos contra pegfilgrastim son generalmente bajas. Como con todos los biológicos, se generan anticuerpos de unión; sin embargo, hasta el momento no se han asociado con actividad neutralizante.

La seguridad y eficacia de Neulastim para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes o donantes sanos no ha sido evaluada adecuadamente.

La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada contiene caucho natural seco (un derivado del látex), que puede provocar reacciones alérgicas.

El aumento de la actividad hematopoyética en la médula ósea en respuesta a la terapia con factores de crecimiento, se ha asociado con hallazgos imagenológicos óseos transitorios positivos. Esto debe considerarse cuando se interpreten resultados imagenológicos óseos.

Neulastim contiene sorbitol. Pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, no deberían ser tratados con este medicamento.

Neulastim contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por 6 mg de dosis, es decir, esencialmente “libre de sodio”.

El On-body Injector de Neulastim usa adhesivo acrílico. Para aquellos pacientes que presentan reacciones al adhesivo acrílico, el uso de este producto puede resultar en una reacción significativa.

Para mejorar la trazabilidad de los factores estimulantes de colonias de granulocitos (FEC-G), la marca comercial del producto administrado debe estar correctamente registrada en la historia clínica del paciente.

3.4.3. NEUPOGEN® SOLUCION INYECTABLE 30 MU/0,5 mL NEUPOGEN® SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mcg/1 mL

Expediente : 19906434/ 46041
Radicado : 2017037109/ 2017037111
Fecha : 17/03/2017
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S.

Composición:

- Cada Jeringa prellenada con 0.5 mL contiene 0.5 MU filgrastim equivalente a 300 µg
- Cada 1mL contiene 300 µg filgrastim ADNr (factor metioil recombinante estimulador de las colonias de granulocitos humanos (r-methug-csf) obtenido en e.coli K12)

Forma Farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Neupogen está indicado para reducir la duración de la neutropenia y la incidencia de neutropenia febril en pacientes tratados con quimioterapia citotóxica convencional con enfermedades malignas (con la excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos) y en la reducción de la duración de la neutropenia en los pacientes sometidos a tratamiento mieloablativo seguido de trasplante de médula ósea y que se considere presenten un mayor riesgo de experimentar neutropenia grave prolongada.

Neupogen está indicado para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas en sangre periférica.

En pacientes, tanto niños como adultos, con neutropenia congénita grave, cíclica o idiopática con una cuenta absoluta de neutrófilos (can) = $0,5 \times 10^9/\text{l}$, y antecedentes de infecciones graves o recurrentes, la administración prolongada de neupogen está indicada para aumentar la cuenta de neutrófilos y reducir la incidencia y duración de episodios infecciosos.

Neupogen está indicado para el tratamiento de la neutropenia persistente (can igual o inferior a $1,0 \times 10^9/\text{l}$) en pacientes con infección avanzada por el VIH, para reducir el riesgo de desarrollar infecciones bacterianas cuando otras opciones para tratar la neutropenia no sean adecuadas.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Advertencias y precauciones especiales para el uso:

Neupogen no debe aplicarse para incrementar la dosis de la quimioterapia citotóxica más allá de los esquemas de dosificación establecidos.

Neupogen no debe administrarse a pacientes con neutropenia congénita grave que desarrollen leucemia o tengan evidencia de evolución leucémica.

Se ha reportado hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, en pacientes tratados con neupogen, tanto con tratamientos iniciales o subsecuentes. Suspender permanentemente neupogen en pacientes con hipersensibilidad clínica significativa. No administre neupogen a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a filgrastim o pegfilgrastim.

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe potencial para inmunogenecidad. La frecuencia de generación de anticuerpos en contra de filgrastim es generalmente baja. Pueden producirse anticuerpos de unión como es esperado con todos los tratamientos biológicos, sin embargo, no se han asociado con actividad neutralizante.

Crecimiento de células malignas:

El factor estimulante de colonias de granulocitos puede promover el crecimiento in vitro de las células mieloides y se han observado efectos similares en algunas células no mieloides in vitro.

La seguridad y eficacia de la administración de neupogen en pacientes con síndromes mielodisplásicos o leucemia mieloide crónica no se conoce todavía.

El uso de neupogen no está indicado en estas enfermedades. Se debe poner atención especial para distinguir el diagnóstico de leucemia mieloide crónica en transformación blástica del de leucemia mieloide aguda.

Debido a los pocos datos disponibles sobre la seguridad y eficacia en pacientes con leucemia mieloide aguda (lma) secundaria, neupogen debe administrarse con precaución.

No se ha determinado la seguridad y eficacia de la administración de neupogen en pacientes con lma de novo <55 años y con citogenética favorable (t (8; 21), t (15; 17) e inv (16)) .

Otras precauciones especiales:

El monitoreo de la densidad ósea puede estar indicado en pacientes que presenten enfermedad osteoporótica de base y sean tratados con neupogen durante más de 6 meses.

Se han notificado efectos adversos pulmonares, en particular, enfermedad pulmonar intersticial, tras la administración de g-csf. Pacientes con antecedente reciente de infiltrados pulmonares o neumonía pueden presentar mayor riesgo. La aparición de síntomas respiratorios tales como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltración y deterioro en la función pulmonar, pueden ser los síntomas Preliminares del síndrome de distrés respiratorio agudo. Se deberá suspender la administración de neupogen y administrar el tratamiento apropiado.

Se ha notificado síndrome de fuga capilar tras la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos, que se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración. Pacientes que desarrollen síntomas del síndrome de fuga capilar deben ser supervisados estrechamente y recibir tratamiento sintomático estándar, que puede incluir cuidados intensivos.

Neupogen 30 mu/0,5 ml en jeringa precargada:

La cubierta de la aguja de la jeringa precargada puede contener caucho natural (un derivado del látex) que puede provocar reacciones alérgicas.

Precauciones especiales en pacientes con cáncer:

Se han reportado casos poco frecuentes de esplenomegalia y ruptura esplénica tras la administración de filgrastim. Algunos casos de ruptura esplénica fueron fatales. debe considerarse el diagnóstico de esplenomegalia o ruptura esplénica en pacientes tratados con filgrastim que reporten dolor en la parte superior izquierda del abdomen y/o dolor en el extremo del hombro.

Leucocitosis:

Cuentas leucocitarias de $100 \times 10^9/l$ o superiores se han observado en menos del 5% de los pacientes recibiendo neupogen en dosis superiores a $0,3 \mu g/kg/día$ ($3 \mu g/kg/día$). No se ha observado ningún efecto adverso directamente atribuible a este grado de leucocitosis. Sin embargo, dada la posibilidad de que aparezcan reacciones asociadas con leucocitosis intensa, debe controlarse periódicamente la cuenta de leucocitos en intervalos regulares durante la terapia con neupogen. Si la cuenta leucocitaria supera $50 \times 10^9/l$ después del punto mínimo esperado, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con neupogen. Sin embargo, durante el período de administración de neupogen para movilización de células progenitoras hematopoyéticas en sangre periférica, la administración de neupogen debe suspenderse o reducir la dosis si la cuenta de leucocitos aumenta $> 70 \times 10^9/l$.

Riesgos asociados con el aumento de la dosis de quimioterapia:

se debe tener especial cuidado cuando se administran dosis altas de quimioterapia, ya que no se ha demostrado una mejoría en los resultados obtenidos sobre el tumor y la intensificación de la quimioterapia puede conducir a efectos de mayor toxicidad cardíaca, pulmonar, neurológica o dermatológica (consulte la información para prescribir de los distintos agentes quimioterapéuticos utilizados).

El tratamiento con neupogen solo, no evita la trombocitopenia y anemia secundaria a la quimioterapia mielosupresora. Pacientes tratados con quimioterapia en dosis altas (p.ej., dosis plenas del protocolo prescrito), pueden estar en mayor riesgo de trombocitopenia y anemia. Se recomienda vigilar periódicamente la cuenta plaquetaria y el valor hematocrito. Deben tomarse medidas de precaución especiales cuando se administren quimioterapéuticos como monoterapia o combinados que causan trombocitopenia grave.

Se ha demostrado que el uso de células progenitoras hematopoyéticas en sangre periférica movilizadas por neupogen reduce la intensidad y duración de la trombocitopenia tras la quimioterapia mieloablativa o mielosupresora.

Otras precauciones especiales:

Se desconocen aún los efectos de neupogen en pacientes con disminución considerable de los progenitores mieloides. neupogen actúa principalmente sobre los precursores de los neutrófilos, lo cual se traduce en un aumento del número de neutrófilos circulantes. Por eso, la respuesta al medicamento podría ser menor en los pacientes con disminución de las células precursoras (como aquellos sometidos a radioterapia o quimioterapia intensivas, o aquellos con infiltración neoplásica de la médula ósea).

Se han reportado ocasionalmente trastornos vasculares, incluyendo enfermedad venoclusiva y alteraciones en el volumen de los fluidos, en pacientes sometidos a altas dosis de quimioterapia seguida de trasplante.

Han sido reportados casos de enfermedad de injerto contra el huésped y muertes en pacientes que recibían g-CSF tras la realización de trasplante alogénico de médula ósea.

El aumento de la actividad hematopoyética de la médula ósea en respuesta a la terapia con factor de crecimiento, ha sido asociado con resultados anormales transitorios en escaneos óseos. Esto debe ser considerado cuando se interpreten resultados de imágenes óseas.

Precauciones especiales en pacientes sometidos a movilización de células progenitoras hematopoyéticas en sangre periférica:

Movilización:

No existen estudios comparativos, prospectivos, aleatorizados entre los dos métodos de movilización recomendados (neupogen solo, o en combinación con quimioterapia mielosupresora) dentro de la misma población de pacientes. Dada la variabilidad individual entre pacientes y la variabilidad interanalítica de las cuentas de células cd34+, resulta difícil establecer una comparación directa entre los diferentes estudios.

Es difícil, por lo tanto, recomendar un método óptimo. La elección del método de movilización debe de realizarse de acuerdo con los objetivos del tratamiento para cada paciente en particular.

Exposición previa a agentes citotóxicos:

Los pacientes que han sido sometidos a una terapia mielosupresora previa intensiva, pueden no presentar una movilización suficiente de células progenitoras

hematopoyéticas como para conseguir el rendimiento mínimo recomendado ($=2,0 \times 10^6 \text{cél cd34+ / kg}$) o aceleración en la recuperación plaquetaria, en el mismo grado.

Algunos agentes citotóxicos muestran toxicidad especial en el reservorio de células progenitoras hematopoyéticas y pueden afectar negativamente la movilización de las células progenitoras. Agentes tales como melfalán, carmustina (bcnu) y carboplatino administrados por periodos prolongados, antes de la movilización de las células progenitoras pueden reducir el rendimiento de este método. Sin embargo, si resulta eficaz para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas la administración de melfalán, carboplatino o bcnu junto con neupogen. Cuando se requiera efectuar trasplante de células progenitoras de sangre periférica, se recomienda planificar el procedimiento de movilización de células madre al comienzo del periodo de tratamiento del paciente. En estos pacientes, antes de administrar altas dosis de quimioterapia, se prestará especial atención al número de células progenitoras movilizadas. si los rendimientos no son adecuados, según el valor citado, se deben considerar otras formas alternativas de tratamiento que no requieran el soporte de células progenitoras.

Valoración del rendimiento de células progenitoras:

Se recomienda prestar especial atención al método de cuantificación para valorar el número de células progenitoras recolectadas en los pacientes tratados con neupogen. Los resultados de los análisis de la citometría de flujo para determinar el número de células cd34+ varían en función de la precisión de la metodología usada, debiéndose interpretar con precaución las recomendaciones numéricas basadas en estudios realizados en otros laboratorios.

Los análisis estadísticos de la relación entre el número de células cd34+ reinfundidas y la velocidad de recuperación plaquetaria tras altas dosis de quimioterapia indican que dicha relación es compleja pero continua.

La recomendación de un rendimiento mínimo de $=2,0 \times 10^6 \text{ célula cd34+ / kg}$ se basa en los datos publicados que consiguieron una recuperación hematológica suficiente. los rendimientos superiores parecen estar en correlación con una recuperación más rápida, y los inferiores con una recuperación más lenta.

Precauciones especiales en donantes sanos sometidos a movilización de células hematopoyéticas:

La movilización de células progenitoras hematopoyéticas periféricas no ofrece ningún beneficio clínico directo para los donantes sanos y solamente debe considerarse en el marco de un trasplante alogénico de células madre.

La movilización de células progenitoras hematopoyéticas periféricas solamente debe considerarse en donantes que cumplan los criterios de elegibilidad clínicos y de laboratorio para la donación de células madre prestando especial atención a los valores hematológicos y a las enfermedades infecciosas.

La seguridad y eficacia de neupogen en donantes sanos < de 16 años o > de 60 años no está establecida.

Se han reportado casos muy frecuentes de trombocitopenia en pacientes que reciben neupogen. Por lo tanto, la cuenta de plaquetas debe controlarse de manera cercana.

Después de la administración de filgrastim y los procesos de leucocitaféresis se ha observado trombocitopenia transitoria (plaquetas < 100 x 10⁹/l) en 35% de los pacientes estudiados. Entre ellos, se comunicaron dos casos con plaquetas < 50 x 10⁹/l que se atribuyeron al procedimiento de leucocitaféresis.

en caso de ser necesaria más de una leucocitaféresis, se debe prestar especial atención a los donantes que antes de la leucocitaféresis tengan plaquetas < 100 x 10⁹/l; en general no se recomienda hacer aféresis si las plaquetas están < 75 x 10⁹/l.

No deben realizarse leucocitaféresis a donantes tratados con anticoagulantes o con trastornos hemostáticos.

Debe suspenderse la administración de neupogen o reducirse la dosis si la cuenta de leucocitos es > 70 x 10⁹/l.

Los donantes tratados con g-csf para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas deben ser vigilados estrechamente hasta que sus valores hematológicos regresen a la normalidad.

En donantes sanos se han observado alteraciones citogenéticas transitorias después de recibir tratamiento con g-csf. Se desconoce la trascendencia de estos cambios. Aun así, no se puede descartar el riesgo de estimulación de alguna clona mieloide maligna. Se recomienda que el centro de aféresis lleve un control y seguimiento sistemático de los donantes de células madre durante al menos 10 años para asegurar el monitoreo de la seguridad a largo plazo.

Se han descrito casos frecuentes pero generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos poco frecuentes de ruptura esplénica en donadores sanos (y pacientes), tras la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos (g-csf). Algunos casos de ruptura esplénica fueron mortales. Por lo tanto, debe realizarse una cuidadosa monitorización clínica del tamaño del bazo (p. ej. examen clínico, ultrasonido). Debe considerarse el diagnóstico de ruptura esplénica en los donadores y/o pacientes que refieran dolor abdominal superior izquierdo o en el extremo del hombro.

En donadores sanos, se han reportado casos frecuentes de disnea y poco frecuentes de otras reacciones adversas pulmonares (hemoptisis, hemorragia pulmonar, infiltración pulmonar e hipoxia). En caso de sospecha o confirmación de reacciones adversas pulmonares, debería considerarse suspender la administración de neupogen y administrar el tratamiento apropiado.

Precauciones especiales en los receptores de células progenitoras hematopoyéticas periféricas alógenas movilizadas con neupogen:

Los datos disponibles indican que las interacciones inmunitarias entre células progenitoras hematopoyéticas periféricas alógenas trasplantadas y el receptor pueden asociarse a un aumento del riesgo de enfermedad aguda o crónica del injerto contra el huésped (eich) en comparación con el trasplante de médula ósea.

Precauciones especiales en pacientes con ncg:

Biometría hemática:

Se han notificado casos frecuentes de trombocitopenia en pacientes tratados con neupogen. La cuenta plaquetaria debe controlarse cuidadosamente, sobre todo durante las primeras semanas de tratamiento con neupogen. En pacientes que desarrollen trombocitopenia, es decir, en aquellos con una cuenta de plaquetas persistentemente $< 100.000/\text{mm}^3$ debe valorarse la posibilidad de suspender el tratamiento con neupogen de forma intermitente o, al menos, reducir la dosis.

Existen también otros cambios en la biometría hemática como la anemia y el aumento transitorio de los progenitores mieloides que obligan a vigilar cuidadosamente la cuenta celular.

Transformación hacia leucemia o síndrome mielodisplásico:

Se debe establecer cuidadosamente el diagnóstico de neutropenia crónica grave y diferenciarlo de otros trastornos hematopoyéticos como la anemia aplásica, mielodisplasia y leucemia mieloide. Antes del tratamiento debe realizarse una biometría hemática completa con fórmula leucocitaria y cuenta de plaquetas, así como un estudio morfológico de la médula ósea y cariotipo.

se han descrito casos poco frecuentes (aproximadamente 3%) de síndrome mielodisplásico (smd) o leucemia en pacientes con neutropenia crónica grave incluidos en ensayos clínicos y tratados con neupogen. esta observación sólo se ha hecho en pacientes con neutropenia congénita. el síndrome mielodisplásico y las leucemias son complicaciones naturales de la enfermedad y su relación con el tratamiento de

neupogen es incierta. un subgrupo de aproximadamente 12% de pacientes cuyas evaluaciones citogenéticas fueron normales a nivel basal, presentaron posteriormente anomalías, incluyendo monosomía 7, en la evaluación repetida de rutina. no está claro en la actualidad si el tratamiento mantenido de los pacientes con ncg predispone a éstos hacia anomalías citogenéticas, síndrome mielodisplásico o transformación leucémica. se recomienda efectuar a los pacientes exámenes morfológicos y citogénicos de la médula ósea a intervalos regulares (aproximadamente cada 12 meses).

Otras precauciones especiales:

Se deben excluir las causas que provoquen neutropenia transitoria, como es el caso de las infecciones virales.

Tras la administración de filgrastim se han reportado casos muy frecuentes de esplenomegalia, y casos frecuentes de ruptura esplénica. Debe considerarse el diagnóstico de esplenomegalia o ruptura esplénica en pacientes tratados con filgrastim que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen y/o dolor en el extremo del hombro.

La esplenomegalia es una consecuencia directa del tratamiento con neupogen. 31% de los pacientes incluidos en estudios clínicos presentaron esplenomegalia detectable por palpación. El aumento en el volumen del bazo, medido radiográficamente, se presentó al comienzo del tratamiento con neupogen y tendió a estabilizarse. La progresión de la esplenomegalia disminuyó o se detuvo al reducir la dosis, y sólo en 3% de los pacientes se requirió esplenectomía. Se debe evaluar de forma regular el tamaño del bazo. Para detectar un aumento anómalo del volumen esplénico basta con realizar palpación abdominal.

Hematuria fue reportada de manera frecuente y proteinuria ocurrió en un pequeño número de casos. Es necesario efectuar un análisis regular de orina para controlar estos acontecimientos.

La seguridad y la eficacia de neupogen no están establecidas en recién nacidos y en pacientes con neutropenia autoinmune.

Precauciones especiales en pacientes con infección por VIH:

Se han notificado de manera frecuente casos de esplenomegalia tras la administración de neupogen. Debe considerarse un diagnóstico de esplenomegalia o ruptura esplénica en individuos tratados con filgrastim que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen y/o en el extremo del hombro.

Biometría hemática:

La cuenta absoluta de neutrófilos (can) debe monitorizarse cuidadosamente, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento con neupogen. Algunos pacientes responden rápidamente a la dosis inicial de neupogen con un aumento considerable en la cuenta de neutrófilos. Se recomienda la evaluación diaria del can durante los 2-3 primeros días de la administración de neupogen. Después, se recomienda que el can se evalúe al menos dos veces por semana durante las dos primeras semanas y posteriormente, una vez a la semana o una vez cada dos semanas durante la terapia de mantenimiento. Durante la administración intermitente de 30 μ g (300 μ g)/día de neupogen pueden producirse amplias fluctuaciones en la can a lo largo del tiempo. Para determinar la cifra mínima de neutrófilos, se recomienda que se tomen muestras sanguíneas inmediatamente antes de cualquiera de las dosis pautadas de neupogen.

Riesgos asociados con dosis más altas de medicamentos mielosupresores:

El tratamiento con neupogen solo, no descarta la trombocitopenia ni la anemia causada por los medicamentos mielosupresores. Como resultado de la posibilidad de recibir dosis mayores o un número mayor de estos medicamentos con el tratamiento con neupogen, el riesgo de trombocitopenia y anemia puede ser mayor. se recomienda monitorear la biometría hemática periódicamente

mielodepresión de causa infecciosa o neoplásica:

La neutropenia puede deberse a infecciones oportunistas tales como el complejo mycobacterium avium o a neoplasias tales como linfomas malignos que infiltran la médula ósea. En los pacientes que se conoce tienen infiltraciones infecciosas en la médula ósea o malignidad, se debe considerar la administración de un tratamiento adecuado para dichas condiciones, además de la administración de neupogen para el tratamiento de la neutropenia. El efecto de neupogen sobre la ósea, no está bien establecido.

Precauciones especiales en pacientes con anemia de células falciformes:

Se han notificado crisis de anemia de células falciformes, en algunos casos fatales, en pacientes con anemia de células falciformes a los que se les ha administrado neupogen. El médico deberá actuar con precaución al considerar la administración de neupogen en pacientes con anemia de células falciformes.

En todos los pacientes:

neupogen contiene sorbitol (e420). Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben utilizar este medicamento.

neupogen contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por 0,6 mg/ml, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

Para mejorar la trazabilidad de los factores estimulantes de colonias de granulocitos (g-csf), debería registrarse claramente en el expediente del paciente la marca comercial del producto administrado.

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

- Modificación de Advertencias y Precauciones
- Información para prescribir e inserto versión 3, de febrero de 2017

Nuevas Advertencias y precauciones especiales para el uso:

Neupogen no debe aplicarse para incrementar la dosis de la quimioterapia citotóxica más allá de los esquemas de dosificación establecidos.

Neupogen no debe administrarse a pacientes con neutropenia congénita grave que desarrollen leucemia o tengan evidencia de evolución leucémica.

Se ha reportado hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, en pacientes tratados con Neupogen, tanto con tratamientos iniciales o subsecuentes. Suspender permanentemente Neupogen en pacientes con hipersensibilidad clínica significativa. No administre Neupogen a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a filgrastim o pegfilgrastim.

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe potencial para inmunogenecidad. La frecuencia de generación de anticuerpos en contra de filgrastim es generalmente baja. Pueden producirse anticuerpos de unión como es esperado con todos los tratamientos biológicos, sin embargo, no se han asociado con actividad neutralizante.

Crecimiento de células malignas

El factor estimulante de colonias de granulocitos puede promover el crecimiento in vitro de las células mieloides y se han observado efectos similares en algunas células no mieloides in vitro.

La seguridad y eficacia de la administración de Neupogen en pacientes con síndromes mielodisplásicos o leucemia mieloide crónica no se conoce todavía.

El uso de Neupogen no está indicado en estas enfermedades. Se debe poner atención especial para distinguir el diagnóstico de leucemia mieloide crónica en transformación blástica del de leucemia mieloide aguda.

Debido a los pocos datos disponibles sobre la seguridad y eficacia en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) secundaria, Neupogen debe administrarse con precaución.

No se ha determinado la seguridad y eficacia de la administración de Neupogen en pacientes con LMA *de novo* < 55 años y con citogenética favorable (t(8;21), t(15;17) e inv(16)).

Otras precauciones especiales

El monitoreo de la densidad ósea puede estar indicado en pacientes que presenten enfermedad osteoporótica de base y sean tratados con Neupogen durante más de 6 meses.

Se han notificado efectos adversos pulmonares, en particular, enfermedad pulmonar intersticial, tras la administración de G-CSF. Pacientes con antecedente reciente de infiltrados pulmonares o neumonía pueden presentar mayor riesgo. La aparición de síntomas respiratorios tales como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltración y deterioro en la función pulmonar, pueden ser los síntomas preliminares del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). Se deberá suspender la administración de Neupogen y administrar el tratamiento apropiado.

Se ha notificado síndrome de fuga capilar tras la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos, que se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración. Pacientes que desarrollen síntomas del síndrome de fuga capilar deben ser supervisados estrechamente y recibir tratamiento sintomático estándar, que puede incluir cuidados intensivos.

Se han notificado casos de glomerulonefritis en pacientes que recibieron filgrastim y pegfilgrastim. Generalmente, los eventos de glomerulonefritis se resolvieron después de la reducción de la dosis o la discontinuación de filgrastim y pegfilgrastim. Se recomienda el monitoreo por análisis de orina.

Neupogen 30 MU/0,5 mL en jeringa prellenada

La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada puede contener caucho natural (un derivado del látex) que puede provocar reacciones alérgicas.

Precauciones especiales en pacientes con cáncer

Se han reportado casos poco frecuentes de esplenomegalia y ruptura esplénica tras la administración de filgrastim. Algunos casos de ruptura esplénica fueron fatales. Debe considerarse el diagnóstico de esplenomegalia o ruptura esplénica en pacientes tratados con filgrastim que reporten dolor en la parte superior izquierda del abdomen y/o dolor en el extremo del hombro.

Leucocitosis

Cuentas leucocitarias de $100 \times 10^9/L$ o superiores se han observado en menos del 5% de los pacientes recibiendo Neupogen en dosis superiores a $0,3 \text{ MU/kg/día}$ (3 mcg/kg/día). No se ha observado ningún efecto adverso directamente atribuible a este grado de leucocitosis. Sin embargo, dada la posibilidad de que aparezcan reacciones asociadas con leucocitosis intensa, debe controlarse periódicamente la cuenta de leucocitos en intervalos regulares durante la terapia con Neupogen. Si la cuenta leucocitaria supera $50 \times 10^9/L$ después del punto mínimo esperado, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con Neupogen. Sin embargo, durante el período de administración de Neupogen para movilización de *PBPC*, la administración de Neupogen debe suspenderse o reducir la dosis si la cuenta de leucocitos aumenta $> 70 \times 10^9/L$.

Riesgos asociados con el aumento de la dosis de quimioterapia

Se debe tener especial cuidado cuando se administran dosis altas de quimioterapia, ya que no se ha demostrado una mejoría en los resultados obtenidos sobre el tumor y la intensificación de la quimioterapia puede conducir a efectos de mayor toxicidad cardíaca, pulmonar, neurológica o dermatológica (consulte la información para prescribir de los distintos agentes quimioterapéuticos utilizados).

El tratamiento con Neupogen solo, no evita la trombocitopenia y anemia secundaria a la quimioterapia mielosupresora. Pacientes tratados con quimioterapia en dosis altas (p.ej., dosis plenas del protocolo prescrito), pueden estar en mayor riesgo de trombocitopenia y anemia. Se recomienda vigilar periódicamente la cuenta plaquetaria y el valor hematocrito. Deben tomarse medidas de precaución especiales cuando se administren quimioterapéuticos como monoterapia o combinados que causan trombocitopenia grave.

Se ha demostrado que el uso de PBPCs movilizadas por Neupogen reduce la intensidad y duración de la trombocitopenia tras la quimioterapia mieloablativa o mielosupresora.

Otras precauciones especiales

Se desconocen aún los efectos de Neupogen en pacientes con disminución considerable de los progenitores mieloides. Neupogen actúa principalmente sobre los precursores de los neutrófilos, lo cual se traduce en un aumento del número de neutrófilos circulantes. Por eso, la respuesta al medicamento podría ser menor en los pacientes con disminución de las células precursoras (como aquellos sometidos a radioterapia o quimioterapia intensivas, o aquellos con infiltración neoplásica de la médula ósea).

Se han reportado ocasionalmente trastornos vasculares, incluyendo enfermedad venoclusiva y alteraciones en el volumen de los fluidos, en pacientes sometidos a altas dosis de quimioterapia seguida de trasplante.

Han sido reportados casos de enfermedad de injerto contra el huésped (GvHD por sus siglas en inglés) y muertes en pacientes que recibían G-CSF tras la realización de trasplante alogénico de médula ósea.

El aumento de la actividad hematopoyética de la médula ósea en respuesta a la terapia con factor de crecimiento, ha sido asociado con resultados anormales transitorios en escaneos óseos. Esto debe ser considerado cuando se interpreten resultados de imágenes óseas.

Precauciones especiales en pacientes sometidos a movilización de PBPC

Movilización

No existen estudios comparativos, prospectivos, aleatorizados entre los dos métodos de movilización recomendados (Neupogen solo, o en combinación con quimioterapia mielosupresora) dentro de la misma población de pacientes. Dada la variabilidad individual entre pacientes y la variabilidad interanalítica de las cuentas de células CD34⁺, resulta difícil establecer una comparación directa entre los diferentes estudios. Es difícil, por lo tanto, recomendar un método óptimo. La elección del método de movilización debe de realizarse de acuerdo con los objetivos del tratamiento para cada paciente en particular.

Exposición previa a agentes citotóxicos

Los pacientes que han sido sometidos a una terapia mielosupresora previa intensiva, pueden no presentar una movilización suficiente de *PBPC* como para conseguir el rendimiento mínimo recomendado ($\geq 2,0 \times 10^6$ cél. $CD34^+/kg$) o aceleración en la recuperación plaquetaria, en el mismo grado.

Algunos agentes citotóxicos muestran toxicidad especial en el reservorio de células progenitoras hematopoyéticas y pueden afectar negativamente la movilización de las células progenitoras. Agentes tales como melfalán, carmustina (BCNU) y carboplatino administrados por periodos prolongados, antes de la movilización de las células progenitoras pueden reducir el rendimiento de este método. Sin embargo, la administración de melfalán, carboplatino o BCNU junto con Neupogen, resulta eficaz para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas. Cuando se requiera efectuar trasplante de *PBPC*, se recomienda planificar el procedimiento de movilización de células madre al comienzo del periodo de tratamiento del paciente. Se debe prestar especial atención al número de células progenitoras movilizadas en estos pacientes, antes de administrar altas dosis de quimioterapia. Si los rendimientos no son adecuados, según el valor citado, se deben considerar otras formas alternativas de tratamiento que no requieran el soporte de células progenitoras.

Valoración del rendimiento de células progenitoras

Se recomienda prestar especial atención al método de cuantificación para valorar el número de células progenitoras recolectadas en los pacientes tratados con Neupogen. Los resultados de los análisis de la citometría de flujo para determinar el número de células $CD34^+$ varían en función de la precisión de la metodología usada, debiéndose interpretar con precaución las recomendaciones numéricas basadas en estudios realizados en otros laboratorios.

Los análisis estadísticos de la relación entre el número de células $CD34^+$ reinfundidas y la velocidad de recuperación plaquetaria tras altas dosis de quimioterapia indican que dicha relación es compleja pero continua.

La recomendación de un rendimiento mínimo de $\geq 2,0 \times 10^6$ célula $CD34^+/kg$ se basa en los datos publicados que consiguieron una recuperación hematológica suficiente. Los rendimientos superiores parecen estar en correlación con una recuperación más rápida, y los inferiores con una recuperación más lenta.

Precauciones especiales en donantes sanos sometidos a movilización de *PBPC*

La movilización de *PBPC* no ofrece ningún beneficio clínico directo para los donantes sanos y solamente debe considerarse en el marco de un trasplante alogénico de células madre.

La movilización de PBPC solamente debe considerarse en donantes que cumplan los criterios de elegibilidad clínicos y de laboratorio para la donación de células madre prestando especial atención a los valores hematológicos y a las enfermedades infecciosas.

La seguridad y eficacia de Neupogen en donantes sanos < de 16 años o > de 60 años no está establecida.

Se han reportado casos muy frecuentes de trombocitopenia en pacientes que reciben Neupogen. Por lo tanto, la cuenta de plaquetas debe controlarse de manera cercana.

Después de la administración de filgrastim y los procesos de leucocitaféresis se ha observado trombocitopenia transitoria (plaquetas < $100 \times 10^9/L$) en 35% de los pacientes estudiados. Entre ellos, se comunicaron dos casos con plaquetas < $50 \times 10^9/L$ que se atribuyeron al procedimiento de leucocitaféresis.

En caso de ser necesaria más de una leucocitaféresis, se debe prestar especial atención a los donantes que antes de la leucocitaféresis tengan plaquetas < $100 \times 10^9/L$; en general no se recomienda hacer aféresis si las plaquetas están < $75 \times 10^9/L$.

No deben realizarse leucocitaféresis a donantes tratados con anticoagulantes o con trastornos hemostáticos.

Debe suspenderse la administración de Neupogen o reducirse la dosis si la cuenta de leucocitos es > $70 \times 10^9/L$.

Los donantes tratados con G-CSF para la movilización de PBPC deben ser vigilados estrechamente hasta que sus valores hematológicos regresen a la normalidad.

En donantes sanos se han observado alteraciones citogenéticas transitorias después de recibir tratamiento con G-CSF. Se desconoce la trascendencia de estos cambios. Aun así, no se puede descartar el riesgo de estimulación de alguna clona mieloide maligna. Se recomienda que el centro de aféresis lleve un control y seguimiento sistemático de los donantes de células madre durante al menos 10 años para asegurar el monitoreo de la seguridad a largo plazo.

Se han descrito casos frecuentes pero generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos poco frecuentes de ruptura esplénica en donadores sanos (y pacientes), tras la administración de G-CSF. Algunos casos de ruptura esplénica fueron mortales. Por lo tanto, debe realizarse una cuidadosa monitorización clínica del tamaño del bazo (p. ej. examen clínico, ultrasonido). Debe considerarse el diagnóstico de ruptura esplénica en

los donadores y/o pacientes que refieran dolor abdominal superior izquierdo o en el extremo del hombro.

En donadores sanos, se han reportado casos frecuentes de disnea y poco frecuentes de otras reacciones adversas pulmonares (hemoptisis, hemorragia pulmonar, infiltración pulmonar e hipoxia). En caso de sospecha o confirmación de reacciones adversas pulmonares, debería considerarse suspender la administración de Neupogen y administrar el tratamiento apropiado.

Precauciones especiales en los receptores de PBPC alógenas movilizadas con Neupogen

Los datos disponibles indican que las interacciones inmunitarias entre PBPC alógenas trasplantadas y el receptor pueden asociarse a un aumento del riesgo de enfermedad aguda o crónica del injerto contra el huésped (EICH) en comparación con el trasplante de médula ósea.

Precauciones especiales en pacientes con NCG

Biometría hemática

Se han notificado casos frecuentes de trombocitopenia en pacientes tratados con Neupogen. La cuenta plaquetaria debe controlarse cuidadosamente, sobre todo durante las primeras semanas de tratamiento con Neupogen. En pacientes que desarrollen trombocitopenia, es decir, en aquellos con una cuenta de plaquetas persistentemente $< 100.000/\text{mm}^3$ debe valorarse la posibilidad de suspender el tratamiento con Neupogen de forma intermitente o, al menos, reducir la dosis.

Existen también otros cambios en la biometría hemática como la anemia y el aumento transitorio de los progenitores mieloides que obligan a vigilar cuidadosamente la cuenta celular.

Transformación hacia leucemia o síndrome mielodisplásico

Se debe establecer cuidadosamente el diagnóstico de NCG y diferenciarlo de otros trastornos hematopoyéticos como la anemia aplásica, mielodisplasia y leucemia mieloide. Antes del tratamiento debe realizarse una biometría hemática completa con fórmula leucocitaria y cuenta de plaquetas, así como un estudio morfológico de la médula ósea y cariotipo.

Se han descrito casos poco frecuentes (aproximadamente 3%) de síndromes mielodisplásicos (SMD) o leucemia en pacientes con NCG incluidos en ensayos clínicos y tratados con Neupogen. Esta observación sólo se ha hecho en pacientes con

neutropenia congénita. Los SMD y las leucemias son complicaciones naturales de la enfermedad y su relación con el tratamiento de Neupogen es incierta. Un subgrupo de aproximadamente 12% de pacientes cuyas evaluaciones citogenéticas fueron normales a nivel basal, presentaron posteriormente anomalías, incluyendo monosomía 7, en la evaluación repetida de rutina. No está claro en la actualidad si el tratamiento mantenido de los pacientes con NCG predispone a éstos hacia anomalías citogenéticas, SMD o transformación leucémica. Se recomienda efectuar a los pacientes exámenes morfológicos y citogénicos de la médula ósea a intervalos regulares (aproximadamente cada 12 meses).

Otras precauciones especiales

Se deben excluir las causas que provoquen neutropenia transitoria, como es el caso de las infecciones virales.

Tras la administración de filgrastim se han reportado casos muy frecuentes de esplenomegalia, y casos frecuentes de ruptura esplénica. Debe considerarse el diagnóstico de esplenomegalia o ruptura esplénica en pacientes tratados con filgrastim que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen y/o dolor en el extremo del hombro.

La esplenomegalia es una consecuencia directa del tratamiento con Neupogen. 31% de los pacientes incluidos en estudios clínicos presentaron esplenomegalia detectable por palpación. El aumento en el volumen del bazo, medido radiográficamente, se presentó al comienzo del tratamiento con Neupogen y tendió a estabilizarse. La progresión de la esplenomegalia disminuyó o se detuvo al reducir la dosis, y sólo en 3% de los pacientes se requirió esplenectomía. Se debe evaluar de forma regular el tamaño del bazo. Para detectar un aumento anómalo del volumen esplénico basta con realizar palpación abdominal.

Hematuria fue reportada de manera frecuente y proteinuria ocurrió en un pequeño número de casos. Es necesario efectuar un análisis regular de orina para controlar estos acontecimientos.

La seguridad y la eficacia de Neupogen no están establecidas en recién nacidos y en pacientes con neutropenia autoinmune.

Precauciones especiales en pacientes con infección por VIH

Se han notificado de manera frecuente casos de esplenomegalia tras la administración de Neupogen. Debe considerarse un diagnóstico de esplenomegalia o ruptura esplénica en individuos tratados con filgrastim que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen y/o en el extremo del hombro.

Biometría hemática

La cuenta absoluta de neutrófilos (CAN) debe monitorizarse cuidadosamente, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento con Neupogen. Algunos pacientes responden rápidamente a la dosis inicial de Neupogen con un aumento considerable en la cuenta de neutrófilos. Se recomienda la evaluación diaria de la CAN durante los 2 a 3 primeros días de la administración de Neupogen. Después, se recomienda que la CAN se evalúe al menos dos veces por semana durante las dos primeras semanas y posteriormente, una vez a la semana o una vez cada dos semanas durante la terapia de mantenimiento. Durante la administración intermitente de 30 MU (300 mcg)/día de Neupogen pueden producirse amplias fluctuaciones en la CAN a lo largo del tiempo. Para determinar la cifra mínima de neutrófilos, se recomienda que se tomen muestras sanguíneas inmediatamente antes de cualquiera de las dosis pautadas de Neupogen.

Riesgos asociados con dosis más altas de medicamentos mielosupresores

El tratamiento con Neupogen solo, no descarta la trombocitopenia ni la anemia causada por los medicamentos mielosupresores. Como resultado de la posibilidad de recibir dosis mayores o un número mayor de estos medicamentos con el tratamiento con Neupogen, el riesgo de trombocitopenia y anemia puede ser mayor. Se recomienda monitorear la biometría hemática periódicamente.

Mielodepresión de causa infecciosa o neoplásica

La neutropenia puede deberse a infecciones oportunistas tales como el complejo *Mycobacterium avium* o a neoplasias tales como linfomas malignos que infiltran la médula ósea. En los pacientes que se conoce tienen infiltraciones infecciosas en la médula ósea o malignidad, se debe considerar la administración de un tratamiento adecuado para dichas condiciones, además de la administración de Neupogen para el tratamiento de la neutropenia. El efecto de Neupogen sobre la neutropenia causada por tumores o por infecciones con infiltración de la médula ósea, no está bien establecido.

Precauciones especiales en pacientes con anemia de células falciformes

Se han notificado crisis de anemia de células falciformes, en algunos casos fatales, en pacientes con anemia de células falciformes a los que se les ha administrado Neupogen. El médico deberá actuar con precaución al considerar la administración de Neupogen en pacientes con anemia de células falciformes.

En todos los pacientes

Neupogen contiene sorbitol (E420). Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben utilizar este medicamento.

Neupogen 300 mcg/1 mL en viales contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por 0,3 mg/mL, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Neupogen 30 MU/0,5 mL en jeringa prellenada contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por 0,6 mg/mL, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

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 Advertencias y Precauciones
- Información para prescribir e inserto versión 3, de febrero de 2017

Nuevas Advertencias y precauciones especiales para el uso:

Neupogen no debe aplicarse para incrementar la dosis de la quimioterapia citotóxica más allá de los esquemas de dosificación establecidos.

Neupogen no debe administrarse a pacientes con neutropenia congénita grave que desarrollen leucemia o tengan evidencia de evolución leucémica.

Se ha reportado hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, en pacientes tratados con Neupogen, tanto con tratamientos iniciales o subsecuentes. Suspender permanentemente Neupogen en pacientes con hipersensibilidad clínica significativa. No administre Neupogen a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a filgrastim o pegfilgrastim.

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe potencial para inmunogenecidad. La frecuencia de generación de anticuerpos en contra de filgrastim es generalmente baja. Pueden producirse anticuerpos de unión como es esperado con todos los tratamientos biológicos, sin embargo, no se han asociado con actividad neutralizante.

Crecimiento de células malignas

El factor estimulante de colonias de granulocitos puede promover el crecimiento in vitro de las células mieloides y se han observado efectos similares en algunas células no mieloides in vitro.

La seguridad y eficacia de la administración de Neupogen en pacientes con síndromes mielodisplásicos o leucemia mieloide crónica no se conoce todavía.

El uso de Neupogen no está indicado en estas enfermedades. Se debe poner atención especial para distinguir el diagnóstico de leucemia mieloide crónica en transformación blástica del de leucemia mieloide aguda.

Debido a los pocos datos disponibles sobre la seguridad y eficacia en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) secundaria, Neupogen debe administrarse con precaución.

No se ha determinado la seguridad y eficacia de la administración de Neupogen en pacientes con LMA *de novo* < 55 años y con citogenética favorable (t(8;21), t(15;17) e inv(16)).

Otras precauciones especiales

El monitoreo de la densidad ósea puede estar indicado en pacientes que presenten enfermedad osteoporótica de base y sean tratados con Neupogen durante más de 6 meses.

Se han notificado efectos adversos pulmonares, en particular, enfermedad pulmonar intersticial, tras la administración de G-CSF. Pacientes con antecedente reciente de infiltrados pulmonares o neumonía pueden presentar mayor riesgo. La aparición de síntomas respiratorios tales como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltración y deterioro en la función pulmonar, pueden ser los síntomas preliminares del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). Se deberá suspender la administración de Neupogen y administrar el tratamiento apropiado.

Se ha notificado síndrome de fuga capilar tras la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos, que se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración. Pacientes que desarrollen síntomas del síndrome de fuga capilar deben ser supervisados estrechamente y recibir tratamiento sintomático estándar, que puede incluir cuidados intensivos.

Se han notificado casos de glomerulonefritis en pacientes que recibieron filgrastim y pegfilgrastim. Generalmente, los eventos de glomerulonefritis se resolvieron después de la reducción de la dosis o la discontinuación de filgrastim y pegfilgrastim.

Se recomienda el monitoreo por análisis de orina.

Neupogen 30 MU/0,5 mL en jeringa prellenada

La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada puede contener caucho natural (un derivado del látex) que puede provocar reacciones alérgicas.

Precauciones especiales en pacientes con cáncer

Se han reportado casos poco frecuentes de esplenomegalia y ruptura esplénica tras la administración de filgrastim. Algunos casos de ruptura esplénica fueron fatales. Debe considerarse el diagnóstico de esplenomegalia o ruptura esplénica en pacientes tratados con filgrastim que reporten dolor en la parte superior izquierda del abdomen y/o dolor en el extremo del hombro.

Leucocitosis

Cuentas leucocitarias de $100 \times 10^9/L$ o superiores se han observado en menos del 5% de los pacientes recibiendo Neupogen en dosis superiores a $0,3 \text{ MU/kg/día}$ (3 mcg/kg/día). No se ha observado ningún efecto adverso directamente atribuible a este grado de leucocitosis. Sin embargo, dada la posibilidad de que aparezcan reacciones asociadas con leucocitosis intensa, debe controlarse periódicamente la cuenta de leucocitos en intervalos regulares durante la terapia con Neupogen. Si la cuenta leucocitaria supera $50 \times 10^9/L$ después del punto mínimo esperado, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con Neupogen. Sin embargo, durante el período de administración de Neupogen para movilización de *PBPC*, la administración de Neupogen debe suspenderse o reducir la dosis si la cuenta de leucocitos aumenta $> 70 \times 10^9/L$.

Riesgos asociados con el aumento de la dosis de quimioterapia

Se debe tener especial cuidado cuando se administran dosis altas de quimioterapia, ya que no se ha demostrado una mejoría en los resultados obtenidos sobre el tumor y la intensificación de la quimioterapia puede conducir a efectos de mayor toxicidad cardíaca, pulmonar, neurológica o dermatológica (consulte la información para prescribir de los distintos agentes quimioterapéuticos utilizados).

El tratamiento con Neupogen solo, no evita la trombocitopenia y anemia secundaria a la quimioterapia mielosupresora. Pacientes tratados con quimioterapia en dosis altas (p.ej., dosis plenas del protocolo prescrito), pueden estar en mayor riesgo de trombocitopenia y anemia. Se recomienda vigilar periódicamente la cuenta plaquetaria y el valor hematocrito. Deben tomarse medidas de precaución especiales cuando se administren quimioterapéuticos como monoterapia o combinados que causan trombocitopenia grave.

Se ha demostrado que el uso de PBPCs movilizadas por Neupogen reduce la intensidad y duración de la trombocitopenia tras la quimioterapia mieloablativa o mielosupresora.

Otras precauciones especiales

Se desconocen aún los efectos de Neupogen en pacientes con disminución considerable de los progenitores mieloides. Neupogen actúa principalmente sobre los precursores de los neutrófilos, lo cual se traduce en un aumento del número de neutrófilos circulantes. Por eso, la respuesta al medicamento podría ser menor en los pacientes con disminución de las células precursoras (como aquellos sometidos a radioterapia o quimioterapia intensivas, o aquellos con infiltración neoplásica de la médula ósea).

Se han reportado ocasionalmente trastornos vasculares, incluyendo enfermedad venoclusiva y alteraciones en el volumen de los fluidos, en pacientes sometidos a altas dosis de quimioterapia seguida de trasplante.

Han sido reportados casos de enfermedad de injerto contra el huésped (GvHD por sus siglas en inglés) y muertes en pacientes que recibían G-CSF tras la realización de trasplante alogénico de médula ósea.

El aumento de la actividad hematopoyética de la médula ósea en respuesta a la terapia con factor de crecimiento, ha sido asociado con resultados anormales transitorios en escaneos óseos. Esto debe ser considerado cuando se interpreten resultados de imágenes óseas.

Precauciones especiales en pacientes sometidos a movilización de PBPC

Movilización

No existen estudios comparativos, prospectivos, aleatorizados entre los dos métodos de movilización recomendados (Neupogen solo, o en combinación con quimioterapia mielosupresora) dentro de la misma población de pacientes. Dada la variabilidad individual entre pacientes y la variabilidad interanalítica de las cuentas de células CD34⁺, resulta difícil establecer una comparación directa entre los diferentes estudios. Es difícil, por lo tanto, recomendar un método óptimo. La elección del método de movilización debe de realizarse de acuerdo con los objetivos del tratamiento para cada paciente en particular.

Exposición previa a agentes citotóxicos

Los pacientes que han sido sometidos a una terapia mielosupresora previa intensiva, pueden no presentar una movilización suficiente de PBPC como para conseguir el rendimiento mínimo recomendado ($\geq 2,0 \times 10^6$ cél. CD34⁺/kg) o aceleración en la recuperación plaquetaria, en el mismo grado.

Algunos agentes citotóxicos muestran toxicidad especial en el reservorio de células progenitoras hematopoyéticas y pueden afectar negativamente la movilización de las células progenitoras. Agentes tales como melfalán, carmustina (BCNU) y carboplatino administrados por periodos prolongados, antes de la movilización de las células progenitoras pueden reducir el rendimiento de este método. Sin embargo, la administración de melfalán, carboplatino o BCNU junto con Neupogen, resulta eficaz para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas. Cuando se requiera efectuar trasplante de PBPC, se recomienda planificar el procedimiento de movilización de células madre al comienzo del periodo de tratamiento del paciente. Se debe prestar especial atención al número de células progenitoras movilizadas en estos pacientes, antes de administrar altas dosis de quimioterapia. Si los rendimientos no son adecuados, según el valor citado, se deben considerar otras formas alternativas de tratamiento que no requieran el soporte de células progenitoras.

Valoración del rendimiento de células progenitoras

Se recomienda prestar especial atención al método de cuantificación para valorar el número de células progenitoras recolectadas en los pacientes tratados con Neupogen. Los resultados de los análisis de la citometría de flujo para determinar el número de células CD34⁺ varían en función de la precisión de la metodología usada, debiéndose interpretar con precaución las recomendaciones numéricas basadas en estudios realizados en otros laboratorios.

Los análisis estadísticos de la relación entre el número de células CD34⁺ reinfundidas y la velocidad de recuperación plaquetaria tras altas dosis de quimioterapia indican que dicha relación es compleja pero continua.

La recomendación de un rendimiento mínimo de $\geq 2,0 \times 10^6$ célula CD34⁺/kg se basa en los datos publicados que consiguieron una recuperación hematológica suficiente. Los rendimientos superiores parecen estar en correlación con una recuperación más rápida, y los inferiores con una recuperación más lenta.

Precauciones especiales en donantes sanos sometidos a movilización de PBPC

La movilización de **PBPC** no ofrece ningún beneficio clínico directo para los donantes sanos y solamente debe considerarse en el marco de un trasplante alogénico de células madre.

La movilización de **PBPC** solamente debe considerarse en donantes que cumplan los criterios de elegibilidad clínicos y de laboratorio para la donación de células madre prestando especial atención a los valores hematológicos y a las enfermedades infecciosas.

La seguridad y eficacia de Neupogen en donantes sanos < de 16 años o > de 60 años no está establecida.

Se han reportado casos muy frecuentes de trombocitopenia en pacientes que reciben Neupogen. Por lo tanto, la cuenta de plaquetas debe controlarse de manera cercana.

Después de la administración de filgrastim y los procesos de leucocitaféresis se ha observado trombocitopenia transitoria (plaquetas < $100 \times 10^9/L$) en 35% de los pacientes estudiados. Entre ellos, se comunicaron dos casos con plaquetas < $50 \times 10^9/L$ que se atribuyeron al procedimiento de leucocitaféresis.

En caso de ser necesaria más de una leucocitaféresis, se debe prestar especial atención a los donantes que antes de la leucocitaféresis tengan plaquetas < $100 \times 10^9/L$; en general no se recomienda hacer aféresis si las plaquetas están < $75 \times 10^9/L$.

No deben realizarse leucocitaféresis a donantes tratados con anticoagulantes o con trastornos hemostáticos.

Debe suspenderse la administración de Neupogen o reducirse la dosis si la cuenta de leucocitos es > $70 \times 10^9/L$.

Los donantes tratados con G-CSF para la movilización de **PBPC** deben ser vigilados estrechamente hasta que sus valores hematológicos regresen a la normalidad.

En donantes sanos se han observado alteraciones citogenéticas transitorias después de recibir tratamiento con G-CSF. Se desconoce la trascendencia de estos cambios. Aun así, no se puede descartar el riesgo de estimulación de alguna clona mieloide maligna. Se recomienda que el centro de aféresis lleve un control y seguimiento sistemático de los donantes de células madre durante al menos 10 años para asegurar el monitoreo de la seguridad a largo plazo.

Se han descrito casos frecuentes pero generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos poco frecuentes de ruptura esplénica en donadores sanos (y pacientes), tras la administración de G-CSF. Algunos casos de ruptura esplénica fueron mortales. Por lo tanto, debe realizarse una cuidadosa monitorización clínica del tamaño del bazo (p. ej. examen clínico, ultrasonido). Debe considerarse el diagnóstico de ruptura esplénica en los donadores y/o pacientes que refieran dolor abdominal superior izquierdo o en el extremo del hombro.

En donadores sanos, se han reportado casos frecuentes de disnea y poco frecuentes de otras reacciones adversas pulmonares (hemoptisis, hemorragia pulmonar, infiltración pulmonar e hipoxia). En caso de sospecha o confirmación de reacciones adversas pulmonares, debería considerarse suspender la administración de Neupogen y administrar el tratamiento apropiado.

Precauciones especiales en los receptores de PBPC alógenas movilizadas con Neupogen

Los datos disponibles indican que las interacciones inmunitarias entre PBPC alógenas trasplantadas y el receptor pueden asociarse a un aumento del riesgo de enfermedad aguda o crónica del injerto contra el huésped (EICH) en comparación con el trasplante de médula ósea.

Precauciones especiales en pacientes con NCG

Biometría hemática

Se han notificado casos frecuentes de trombocitopenia en pacientes tratados con Neupogen. La cuenta plaquetaria debe controlarse cuidadosamente, sobre todo durante las primeras semanas de tratamiento con Neupogen. En pacientes que desarrollen trombocitopenia, es decir, en aquellos con una cuenta de plaquetas persistentemente $< 100.000/\text{mm}^3$ debe valorarse la posibilidad de suspender el tratamiento con Neupogen de forma intermitente o, al menos, reducir la dosis.

Existen también otros cambios en la biometría hemática como la anemia y el aumento transitorio de los progenitores mieloides que obligan a vigilar cuidadosamente la cuenta celular.

Transformación hacia leucemia o síndrome mielodisplásico

Se debe establecer cuidadosamente el diagnóstico de NCG y diferenciarlo de otros trastornos hematopoyéticos como la anemia aplásica, mielodisplasia y leucemia mieloide. Antes del tratamiento debe realizarse una biometría hemática

completa con fórmula leucocitaria y cuenta de plaquetas, así como un estudio morfológico de la médula ósea y cariotipo.

Se han descrito casos poco frecuentes (aproximadamente 3%) de síndromes mielodisplásicos (SMD) o leucemia en pacientes con NCG incluidos en ensayos clínicos y tratados con Neupogen. Esta observación sólo se ha hecho en pacientes con neutropenia congénita. Los SMD y las leucemias son complicaciones naturales de la enfermedad y su relación con el tratamiento de Neupogen es incierta. Un subgrupo de aproximadamente 12% de pacientes cuyas evaluaciones citogenéticas fueron normales a nivel basal, presentaron posteriormente anormalidades, incluyendo monosomía 7, en la evaluación repetida de rutina. No está claro en la actualidad si el tratamiento mantenido de los pacientes con NCG predispone a éstos hacia anormalidades citogenéticas, SMD o transformación leucémica. Se recomienda efectuar a los pacientes exámenes morfológicos y citogénicos de la médula ósea a intervalos regulares (aproximadamente cada 12 meses).

Otras precauciones especiales

Se deben excluir las causas que provoquen neutropenia transitoria, como es el caso de las infecciones virales.

Tras la administración de filgrastim se han reportado casos muy frecuentes de esplenomegalia, y casos frecuentes de ruptura esplénica. Debe considerarse el diagnóstico de esplenomegalia o ruptura esplénica en pacientes tratados con filgrastim que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen y/o dolor en el extremo del hombro.

La esplenomegalia es una consecuencia directa del tratamiento con Neupogen. 31% de los pacientes incluidos en estudios clínicos presentaron esplenomegalia detectable por palpación. El aumento en el volumen del bazo, medido radiográficamente, se presentó al comienzo del tratamiento con Neupogen y tendió a estabilizarse. La progresión de la esplenomegalia disminuyó o se detuvo al reducir la dosis, y sólo en 3% de los pacientes se requirió esplenectomía. Se debe evaluar de forma regular el tamaño del bazo. Para detectar un aumento anómalo del volumen esplénico basta con realizar palpación abdominal.

Hematuria fue reportada de manera frecuente y proteinuria ocurrió en un pequeño número de casos. Es necesario efectuar un análisis regular de orina para controlar estos acontecimientos.

La seguridad y la eficacia de Neupogen no están establecidas en recién nacidos y en pacientes con neutropenia autoinmune.

Precauciones especiales en pacientes con infección por VIH

Se han notificado de manera frecuente casos de esplenomegalia tras la administración de Neupogen. Debe considerarse un diagnóstico de esplenomegalia o ruptura esplénica en individuos tratados con filgrastim que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen y/o en el extremo del hombro.

Biometría hemática

La cuenta absoluta de neutrófilos (CAN) debe monitorizarse cuidadosamente, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento con Neupogen. Algunos pacientes responden rápidamente a la dosis inicial de Neupogen con un aumento considerable en la cuenta de neutrófilos. Se recomienda la evaluación diaria de la CAN durante los 2 a 3 primeros días de la administración de Neupogen. Después, se recomienda que la CAN se evalúe al menos dos veces por semana durante las dos primeras semanas y posteriormente, una vez a la semana o una vez cada dos semanas durante la terapia de mantenimiento. Durante la administración intermitente de 30 MU (300 mcg)/día de Neupogen pueden producirse amplias fluctuaciones en la CAN a lo largo del tiempo. Para determinar la cifra mínima de neutrófilos, se recomienda que se tomen muestras sanguíneas inmediatamente antes de cualquiera de las dosis pautadas de Neupogen.

Riesgos asociados con dosis más altas de medicamentos mielosupresores

El tratamiento con Neupogen solo, no descarta la trombocitopenia ni la anemia causada por los medicamentos mielosupresores. Como resultado de la posibilidad de recibir dosis mayores o un número mayor de estos medicamentos con el tratamiento con Neupogen, el riesgo de trombocitopenia y anemia puede ser mayor. Se recomienda monitorear la biometría hemática periódicamente.

Mielodepresión de causa infecciosa o neoplásica

La neutropenia puede deberse a infecciones oportunistas tales como el complejo *Mycobacterium avium* o a neoplasias tales como linfomas malignos que infiltran la médula ósea. En los pacientes que se conoce tienen infiltraciones infecciosas en la médula ósea o malignidad, se debe considerar la administración de un tratamiento adecuado para dichas condiciones, además de la administración de Neupogen para el tratamiento de la neutropenia. El efecto de Neupogen sobre la neutropenia causada por tumores o por infecciones con infiltración de la médula ósea, no está bien establecido.

Precauciones especiales en pacientes con anemia de células falciformes

Se han notificado crisis de anemia de células falciformes, en algunos casos fatales, en pacientes con anemia de células falciformes a los que se les ha administrado Neupogen. El médico deberá actuar con precaución al considerar la administración de Neupogen en pacientes con anemia de células falciformes.

En todos los pacientes

Neupogen contiene sorbitol (E420). Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben utilizar este medicamento.

Neupogen 300 mcg/1 mL en viales contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por 0,3 mg/mL, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Neupogen 30 MU/0,5 mL en jeringa prellenada contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por 0,6 mg/mL, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

3.4.4. PEG-INTRON® PEN 100 µg PEG INTRON® 80 µg PEG-INTRON® PEN 120 µg

Expediente : 19935810/ 19935812/19935813
Radicado : 2017032117/ 2017032121/2017032122
Fecha : 09/03/2017
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.
Composición:

- Cada Pen prellenado contiene 100 µg de Peg Interferon Alfa 2 B
- Cada Pen prellenado contiene 80 µg de Peg Interferon Alfa 2 B
- Cada Pen prellenado contiene 120 µg de Peg Interferon Alfa 2 B

Forma Farmacéutica: Polvo Liofilizado para reconstituir a Solución Inyectable

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 Reacciones Adversas
- Aprobación de la Información Para Prescribir Versión 02 – 2017

Nuevas Reacciones Adversas:

La seguridad de la monoterapia con Peg Intron® 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, e infarto al miocardio, pericarditis y reactivación de Hepatitis B en pacientes coinfectados con Hepatitis C y B.

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 Peg Intron® 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, así:

- **Modificación de Reacciones Adversas**
- **Aprobación de la Información Para Prescribir Versión 02 – 2017**

Nuevas Reacciones Adversas:

La seguridad de la monoterapia con Peg Intron® 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, e infarto al miocardio, pericarditis y reactivación de Hepatitis B en pacientes coinfectados con Hepatitis C y B.

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 Peg Intron® 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.

B) PRODUCTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

3.4.5. WINADEINE® TABLETAS WINADEINE® F TABLETAS

Expediente : 27363/ 51522
Radicado : 2017038729/ 2017038735
Fecha : 22/03/2017
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición:

- Winadeine® Tabletas: Cada tableta contiene: Acetaminofén 325 mg y Fosfato de Codeína Hemidrato equivalente a Fosfato de codeína 8 mg
- Winadeine® F Tabletas: Cada tableta contiene: Acetaminofén 325 mg y Fosfato de Codeína 30 mg

Forma Farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

En trastornos dolorosos como cefaleas, dismenorrea, procesos con algias musculoesqueléticas, mialgias y neuralgias, ejerce acción antipirética.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a los componentes, depresión respiratoria, estados asmáticos, pacientes metabolizadores ultra-rápidos de cyp2d6, pacientes con trauma cráneo encefálico con aumento de la presión intracraneal; tercer trimestre del embarazo, parto, y lactancia. No administrar en menores de doce años.

Contraindicaciones relativas a Acetaminofén:

No se debe utilizar en pacientes con:

- Deficiencia conocida de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa.
- Hipersensibilidad conocida al acetaminofén o a cualquiera de los excipientes de la formulación.
- Deterioro de la función hepática (por ejemplo, debido a la hepatitis) o con síndrome de gilbert.
- Deterioro de la función renal.

Contraindicaciones relativas a codeína:

- El uso de codeína se contraindica en niños en los que pueda existir un compromiso de la respiración como es el caso de trastornos neuromusculares, patología respiratoria o cardíaca grave, infecciones pulmonares o de vías aéreas superiores, trauma múltiple o aquellos niños que hayan sido sometidos a procedimientos quirúrgicos extensos.
- La codeína se contraindica en pacientes menores de 18 años que vayan a ser intervenidos de amigdalectomía / adenoidectomía para el manejo del síndrome de apnea obstructiva del sueño, ya que estos pacientes son más susceptibles a las reacciones adversas respiratorias.

Nuevas precauciones y advertencias:

Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal, ascitis, toxemia del embarazo, shock hipovolémico o séptico, severa depresión del sistema nervioso, extrema precaución en pacientes con hipercapnia, anoxia, convulsión, alcoholismo agudo, hipotiroidismo no controlado, EPOC.

En metabolizadores ultra-rápidos hay un incremento en el riesgo de desarrollar toxicidad por opioides aún a dosis bajas. La prevalencia de metabolizadores ultra-rápidos cyp2d6 difiere de acuerdo al grupo étnico y racial y ha sido estimada en 1.2%-2% en asiáticos, 1%-6.5% en caucásicos, 3,4%-6,5% en afroamericanos y 29% en africanos y etíope. Los síntomas de la intoxicación por opioides incluyen náuseas, vómito, constipación, pérdida del apetito y somnolencia. En los casos severos puede incluir síntomas de depresión circulatoria y respiratoria. La codeína no está recomendada para el uso en niños en quienes la función respiratoria puede estar comprometida.

Advertencias y precauciones relativas a Acetaminofén:

El Acetaminofén no debe tomarse durante periodos prolongados de tiempo o en dosis mayores, sin consultar a un médico u odontólogo.

Si hay alguna sospecha, aunque modesta, de una sobredosis de Acetaminofén, un médico debe ser contactado inmediatamente.

El Acetaminofén deberá darse con cuidado a pacientes que tienen deterioro de la función hepática o renal; el British National Formulary (BNF) 61 recomienda evitar las dosis grandes en pacientes que tienen deterioro de la función hepática. También deberá darse con cuidado a los pacientes que tienen dependencia de alcohol, malnutrición crónica, o deshidratación. Puede ocurrir hepatotoxicidad con el Acetaminofén aún en dosis terapéuticas, después de períodos cortos de tratamiento y en pacientes con enfermedad hepática pre-existente. Debe tenerse precaución en los pacientes que tengan una hipersensibilidad subyacente al ácido acetilsalicílico y/o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos.

Reacciones cutáneas severas: se han reportado reacciones cutáneas que pueden amenazar la vida como el síndrome de stevens-johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (net) con el uso de Acetaminofén. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas y monitorear de cerca las reacciones cutáneas. Si se presentan signos y síntomas de SSJ y net (por ejemplo rash o erupción cutánea frecuentemente con ampollas o lesiones en mucosas) los pacientes deben suspender inmediatamente el tratamiento con Acetaminofén y consultar al médico.

Precauciones y advertencias relativas a codeína:

- Solo deben ser utilizados para el tratamiento del dolor agudo moderado a severo en pacientes mayores de 12 años de edad, cuando no se consideren adecuados otros analgésicos como el paracetamol o el ibuprofeno.
- La codeína deberá utilizarse en niños mayores de 12 años a la menor dosis eficaz y durante el menor tiempo posible. la dosis podrá repartirse hasta en 4 tomas diarias, administradas a intervalos no inferiores a 6 horas. la duración total

del tratamiento deberá limitarse a 3 días. se deberá informar a los pacientes o sus cuidadores para que consulten a su médico si al cabo de los tres días no se ha alcanzado alivio sintomático del dolor, o si presentan señales de alarma.

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

- Modificación de Contraindicaciones y Advertencias
- Aprobación de Información Prescriptiva Acetaminofén GLU V4-LRC-22-Nov-2013 + Codeína GLUV3 –LRC-16-Diciembre -2016. Revisión Febrero de 2017.

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes, depresión respiratoria, estados asmáticos, embarazo y lactancia. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal. No administrar en menores de 12 años, ascitis, toxemia del embarazo, shock hipovolémico o séptico, severa depresión del sistema nervioso, extrema precaución en pacientes con hipercapnia, anoxia, convulsión, alcoholismo agudo, hipotiroidismo no controlado, EPOC".

En niños (menores de 18 años) que son llevados a amigdalectomía y/o adenoidectomía para tratamiento de la apnea obstructiva del sueño, ya que estos pacientes son más susceptibles a las reacciones adversas respiratorias.

Nuevas Advertencias:

- Metabolizadores ultra-rápidos:

En metabolizadores ultra-rápidos de codeína / opioides, hay un incremento en el riesgo de desarrollar toxicidad por opioides aún a dosis bajas.

La prevalencia de metabolizadores ultra-rápidos CYP2D6 difiere de acuerdo al grupo étnico y racial y ha sido estimada en 1.2%-2% en asiáticos, 1%-6.5% en caucásicos, 3,4%-6,5% en afroamericanos y 29% en africanos y Etiópes.

Los síntomas de la intoxicación por opioides incluyen náuseas, vómito, constipación, pérdida del apetito y somnolencia. En los casos severos puede incluir síntomas de depresión circulatoria y depresión.

La codeína no está recomendada para el uso en niños en quienes la función respiratoria puede estar comprometida.

- Riesgos de Uso concomitante de Opioides y Benzodiacepinas:

El uso concomitante de opioides, incluyendo codeína, con benzodicepinas, puede resultar en sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, se reserva la prescripción concomitante de opioides y benzodicepinas para uso en pacientes en quienes las opciones de tratamiento alternativo son inadecuadas.

Si se toma la decisión de prescribir concomitantemente codeína con benzodicepinas, prescribir las dosis mínimas efectivas y una duración mínima del uso concomitante, con estrecho seguimiento a los pacientes para signos y síntomas de sedación y depresión respiratoria. Ver Interacciones.

- Riesgos de Uso concomitante de Opioides y alcohol:

El uso concomitante de opioides, incluyendo codeína con alcohol puede resultar en sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. El uso concomitante con alcohol no es recomendado.

- Información Para el Paciente:

Se debe advertir a los pacientes que consulten primero con su profesional de la salud antes de tomar codeína, si están tomando una benzodicepina.

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

Contraindicaciones relativas a Codeína:

- El uso de codeína se contraindica en niños en los que pueda existir un compromiso de la respiración como es el caso de trastornos neuromusculares, patología respiratoria o cardíaca grave, infecciones pulmonares o de vías aéreas superiores, trauma múltiple o aquellos niños que hayan sido sometidos a procedimientos quirúrgicos extensos
- La codeína se contraindica en pacientes menores de 18 años que vayan a ser intervenidos de amigdalectomía / adenoidectomía para el manejo del Síndrome de apnea obstructiva del sueño, ya que estos pacientes son más susceptibles a las reacciones adversas respiratorias.

Advertencias y Precauciones:

- La codeína está sólo indicada en pacientes mayores de 12 años de edad para el tratamiento de dolor agudo moderado que no puede ser aliviado por otros analgésicos como paracetamol o ibuprofeno.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe retirar la información de la posología de acetaminofén en monoterapia dado que el producto de la referencia es una asociación con una concentración que no se ajusta a la posología de 500 mg de acetaminofén.

Por último, el interesado debe ajustar la información para prescribir.

**3.4.6. TRILEPTAL® 600 mg TABLETA
TRILEPTAL 300 mg TABLETA RECUBIERTA
TRPTERAL 6% SUSPENSIÓN**

Expediente : 19908545/ 1980885/ 19908543
Radicado : 2017040361/2017040366/2017040351
Fecha : 24/03/2017
Interesado : Novartis de Colombia S, A.

Composición:

- Cada Tableta Recubierta contiene 600 mg de Oxcarbazepina
- Cada mL de Suspensión contiene 60 mg de Oxcarbazepina
- Cada Tableta Recubierta contiene 300 mg de Oxcarbazepina

Forma Farmacéutica: Tableta Recubierta / Suspensión oral

Indicaciones:

Tratamiento de convulsiones parciales (lo que incluye los subtipos de convulsiones simples, complejas y parciales que se convierten en convulsiones secundariamente generalizadas) y de convulsiones tónico-clónicas generalizadas en adultos y niños a partir de 1 mes de edad. Como antiepiléptico de primera elección, ya sea en monoterapia o como tratamiento complementario. Puede reemplazar a otros antiepilépticos cuando el tratamiento que se esté administrando no se logre un control suficiente de las convulsiones.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a uno de los excipientes.

Precauciones y advertencias: Hipersensibilidad: durante la comercialización del producto, se han descrito reacciones de hipersensibilidad de clase I (inmediata), como exantema, prurito, urticaria, angioedema y anafilaxia. Se han registrado casos de anafilaxia y angioedema con afectación de la laringe, la glotis, los labios y los párpados tras la ingestión de la primera dosis o con dosis posteriores de trileptal®. Si un paciente sufre estas reacciones durante el tratamiento con trileptal®, se suspenderá la

administración del medicamento y se instaurará un tratamiento alternativo. Se informará a los pacientes que hayan sufrido reacciones de hipersensibilidad a la carbamazepina que un 25-30% de ellos pueden padecer reacciones de hipersensibilidad con trileptal®. también pueden producirse reacciones de hipersensibilidad (que incluye las reacciones de hipersensibilidad con afectación multiorgánica) en pacientes sin antecedentes de hipersensibilidad a la carbamazepina. Tales reacciones pueden afectar la piel, el hígado, la sangre y el sistema linfático u otros órganos, individual o colectivamente, en el contexto de una reacción sistémica. En general, trileptal® debe retirarse de inmediato si aparecen signos y síntomas indicativos de reacciones de hipersensibilidad. - efectos dermatológicos: en muy raras ocasiones se han registrado reacciones cutáneas graves, como el síndrome de stevens-johnson, la necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de lyell) y el eritema multiforme, asociadas al uso de trileptal®. Los pacientes con reacciones cutáneas graves pueden necesitar hospitalización, ya que estas afecciones pueden ser peligrosas, aunque excepcionalmente lleguen a ser mortales. Se han registrado casos asociados a trileptal® tanto en niños como en adultos. El tiempo mediano transcurrido hasta la aparición de la reacción fue de 19 días. Se han registrado varios casos aislados de recidiva de la reacción cutánea grave al reanudar la administración de trileptal®. Si un paciente tratado con trileptal® presenta una reacción cutánea, se considerará la posibilidad de suspender su administración y de prescribir otro antiepiléptico. - farmacogenómica: se tienen cada vez más indicios de que diferentes alelos codificantes del antígeno leucocitario humano (hla) guardan relación con las reacciones cutáneas adversas que pueden afectar a los pacientes propensos. - asociación con el alelo b*1502 del hla: estudios retrospectivos efectuados en pacientes de ascendencia china han o de origen tailandés revelaron que existe una estrecha correlación entre las reacciones cutáneas (ssj/net) que se asocian al uso de la carbamazepina y la presencia del alelo b*1502 en estos pacientes. La oxcarbazepina y la carbamazepina tienen una estructura química similar, de modo que es posible que los pacientes portadores del alelo b*1502 corran asimismo un elevado riesgo de padecer reacciones cutáneas, como el síndrome de stevens-johnson (ssj) y la necrólisis epidérmica tóxica (net), con la oxcarbazepina. La frecuencia del alelo b*1502 oscila entre el 2 y el 12% en poblaciones de ascendencia china han y es aproximadamente igual al 8% en poblaciones tailandesas y superior al 15% en las filipinas y algunas poblaciones malasia. se han registrado frecuencias alélicas de hasta el 2 y el 6% en corea e india, respectivamente. la frecuencia del alelo b*1502 es insignificante en personas de ascendencia europea, diversas poblaciones africanas, pueblos indígenas del continente americano, poblaciones de origen hispano y en los nipones (inferior al 1%). las frecuencias alélicas enumeradas aquí representan el porcentaje de cromosomas que contienen el alelo de interés en la población especificada, lo cual significa que el porcentaje de pacientes que llevan una copia del alelo en al menos uno de los dos cromosomas (es decir, la "frecuencia de portadores") es casi el doble de la frecuencia alélica. por lo tanto, el porcentaje de pacientes que pueden correr riesgo es aproximadamente el doble de la frecuencia alélica. en los pacientes con ancestros pertenecientes a poblaciones

genéticamente propensas se debe analizar la presencia del alelo b*1502 antes de iniciar un tratamiento con trileptal®. no debe administrarse a pacientes cuya prueba de detección de b*1502 ha dado resultados positivos, salvo si los beneficios justifican claramente los riesgos. el alelo b*1502 puede constituir un factor de riesgo de desarrollo de ssj/net en pacientes chinos que toman otros antiepilépticos asociados a ssj/net. así pues, en los pacientes portadores de b*1502, hay que considerar la posibilidad de evitar el uso de otros fármacos asociados a sjs/net si existen tratamientos alternativos igualmente aceptables. Por lo general, no se recomienda el cribado genético en pacientes que pertenecen a poblaciones con baja prevalencia de b*1502 o que ya utilizan trileptal®, pues el riesgo de sjs/net se limita principalmente a los primeros meses de terapia, con independencia del estado (presencia o ausencia) del b*1502. - asociación con el alelo a*3101 del hla: el alelo a*3101 puede constituir un factor de riesgo de desarrollo de reacciones cutáneas adversas tales como el ssj, la net, el exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (dress), la pustulosis exantemática generalizada aguda (pega) y el exantema maculopapuloso. la frecuencia de este alelo varía sobremanera entre poblaciones étnicas: oscila entre el 2 y el 5% en las poblaciones europeas, es aproximadamente igual al 10% en la población nipona y es inferior al 5% en la mayoría de las poblaciones australianas, asiáticas, africanas y norteamericanas, pero a veces puede ser del 5-12%. Se ha estimado una frecuencia superior al 15% en algunas etnias de américa del sur (argentina y brasil), américa del norte (navajo y sioux de ee.uu. y seri de sonora, méxico) e india meridional (tamil nadu), y de entre el 10 y el 15% en otras etnias nativas de las mismas regiones. Las frecuencias alélicas enumeradas aquí representan el porcentaje de cromosomas que contienen el alelo de interés en la población especificada, lo cual significa que el porcentaje de pacientes que llevan una copia del alelo en al menos uno de los dos cromosomas (es decir, la "frecuencia de portadores") es casi el doble de la frecuencia alélica. Por lo tanto, el porcentaje de pacientes que pueden correr riesgo es aproximadamente el doble de la frecuencia alélica. Algunos datos indican que el a*3101 se asocia a un mayor riesgo de padecer reacciones cutáneas adversas inducidas por la carbamazepina, p. ej., sjs, net, dress o la menos grave pega y exantemas maculopapulosos. No se dispone de datos suficientes para recomendar una prueba de detección de la presencia del alelo a*3101 en los pacientes antes de iniciar el tratamiento con oxcarbazepina. El cribado genético generalmente no se recomienda en las personas que ya utilizan trileptal®, pues el riesgo de sjs, net, pega, dress y exantema maculopapuloso se limita principalmente a los primeros meses de terapia, con independencia del estado del a*3101. - limitación del cribado genético: los resultados del cribado genético nunca deben sustituir la vigilancia clínica adecuada y el tratamiento adecuado del paciente. Muchos pacientes asiáticos portadores del b*1502 que reciban trileptal® no padecerán sjs/net y los pacientes que carecen de este alelo (cualquiera sea su etnia) no están exentos de padecer sjs/net. Asimismo, muchos pacientes portadores del a*3101 que reciban trileptal® no padecerán ssj, net, dress, pega ni exantemas maculopapulosos y los pacientes que carecen de éste alelo (cualquiera sea su etnia) no están exentos de padecer estas reacciones cutáneas

graves. No se ha estudiado la función de otros factores posibles -como, la dosis de antiepiléptico, el cumplimiento del tratamiento, la comedición, las enfermedades concurrentes y el nivel de monitorización dermatológica- en el desarrollo de estas reacciones cutáneas graves o la morbilidad que de ellas resulta. - información para los profesionales sanitarios: si fuera necesario realizar una prueba para detectar la presencia del alelo b*1502, se recomienda el genotipado de gran resolución. la prueba es positiva si se detectan uno o dos alelos b*1502 y es negativa si no se detecta ninguno. También se recomienda el genotipado de gran resolución para detectar la presencia del alelo a*3101 del hla. La prueba es positiva si se detectan uno o dos alelos a*3101 y es negativa si no se detecta ninguno. - riesgo de agravamiento de las convulsiones: se ha comunicado un riesgo de agravamiento de las convulsiones con trileptal®. Ello se observa especialmente en niños, pero también puede ocurrir en los adultos. En caso de agravamiento de las convulsiones es necesario suspender la administración de trileptal®. - hiponatremia: se han observado concentraciones séricas de sodio inferiores a 125 mmol/l, usualmente asintomáticas y que no exigen ajustes terapéuticos, hasta en el 2,7% de los pacientes tratados con trileptal®. La experiencia adquirida en los ensayos clínicos indica que las concentraciones séricas de sodio se normalizan después de reducir o de interrumpir la administración de trileptal® o de tratar al paciente de manera conservadora (p.ej., consumo de líquidos restringido). En pacientes con trastornos renales asociados a bajas concentraciones de sodio (p.ej., síndrome de secreción inadecuada de vasopresina [adh]) o que reciben un tratamiento hiponatremiante simultáneo (p.ej., diuréticos, fármacos asociados a una secreción inadecuada de adh), se deben valorar las concentraciones séricas de sodio antes de comenzar el tratamiento. De allí en más, se debe volver a determinar las concentraciones séricas de sodio al cabo de unas dos semanas de tratamiento y, luego, una vez por mes durante los primeros tres meses de terapia o según la necesidad clínica. Estos factores de riesgo pueden ser especialmente importantes en los ancianos. Si el paciente comienza a utilizar hiponatremiantes mientras recibe tratamiento con trileptal® debe seguirse un procedimiento idéntico al de los controles de la concentración de sodio. En general, si se perciben síntomas clínicos de hiponatremia durante el tratamiento con trileptal®, se puede determinar la concentración sérica de sodio. En otros pacientes dicha concentración puede valorarse cuando se les realicen los análisis usuales de laboratorio. Se debe pesar con periodicidad a todos los pacientes con insuficiencia cardíaca o insuficiencia cardíaca secundaria para determinar la existencia de una retención de líquido. En caso de retención de líquido o de empeoramiento de la enfermedad cardíaca, se debe controlar la concentración sérica de sodio. La restricción del consumo de agua es una importante medida compensatoria de la hiponatremia. Dado que la oxcarbazepina puede provocar muy esporádicamente alteraciones de la conducción cardíaca, los pacientes con trastornos preexistentes de la conducción (p. ej., bloqueo auriculoventricular, arritmia) deben ser objeto de una observación cuidadosa. - hipotiroidismo: el hipotiroidismo es una reacción adversa extremadamente inusual a la oxcarbazepina. No obstante, en los pacientes pediátricos, dada la importancia de las hormonas tiroideas en el desarrollo infantil

posterior al nacimiento, es aconsejable efectuar una prueba de la función tiroidea antes de comenzar el tratamiento con trileptal®, especialmente en los menores de dos años de edad se recomienda la vigilancia de la función tiroidea en todos los pacientes pediátricos durante el tratamiento. - función hepática: se han comunicado casos muy esporádicos de hepatitis, que casi siempre se resolvieron favorablemente. Ante la sospecha de hepatitis, se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento con trileptal®. Se debe tener cautela a la hora de administrar tratamiento a pacientes con disfunción hepática grave. - función renal: en los pacientes con disfunción renal (depuración de creatinina inferior a 30 ml/min) se debe tener cautela durante el tratamiento con trileptal®, especialmente con respecto a la dosis inicial y el aumento de la dosis. - efectos hemáticos: desde la comercialización del producto se han notificado casos muy esporádicos de agranulocitosis, anemia aplásica y pancitopenia en pacientes tratados con trileptal®. Sin embargo, debido a la incidencia tan baja de estas reacciones y a la presencia de factores de confusión (p. ej., enfermedad preexistente, comedición), no se ha comprobado que exista una relación de causalidad. se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento si aparecen signos de depresión medular importante. - ideas de suicidio y conductas suicidas: se han comunicado ideas de suicidio y conductas suicidas en pacientes tratados con antiepilépticos en diversas indicaciones. Un metanálisis de ensayos clínicos con antiepilépticos, aleatorizados y comparativos con placebo, reveló un ligero mayor riesgo de ideas y conductas suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo. Por consiguiente, hay que vigilar la manifestación de ideas y conductas suicidas en los pacientes y considerar la posibilidad de administrarles un tratamiento adecuado. Si aparecen tales muestras, se debe aconsejar a los pacientes (y a los cuidadores de los mismos) que busquen asesoramiento médico.

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

- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de ítems Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad para procrear
- Aprobación de Inserto, Información Para Prescribir y Declaración Sucinta Versión 2016-PSB/GLC-0861-s de 24 de enero de 2017

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a la oxcarbazepina, a la eslicarbazepina o a cualquiera de los excipientes de Trileptal.

En el ítem de Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad para procrear:

Datos en animales

Los estudios convencionales de toxicidad para la función reproductora en roedores y conejos revelaron un aumento de la incidencia de mortalidad embriofetal y un cierto retraso en el crecimiento pre- y posnatal de las crías con dosis que eran tóxicas para la progenitora. Hubo un aumento de malformaciones fetales en la rata en uno de los ocho estudios de toxicidad embriofetal que se realizaron con la oxcarbazepina o el MHD en dosis que también fueron tóxicas para la progenitora. Los datos conjuntos de todos los estudios con animales indican que la oxcarbazepina tiene un escaso potencial teratogénico en las dosis de interés clínico. No obstante, no se han realizado suficientes estudios en animales como para descartar un efecto teratogénico de la oxcarbazepina.

Mujeres y varones con capacidad para procrear Anticoncepción

Se debe pedir a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que usen anticonceptivos de gran eficacia (preferentemente no hormonales, por ejemplo, implantes intrauterinos) durante el tratamiento con Trileptal. Trileptal puede anular el efecto terapéutico de los anticonceptivos orales que contienen EE y LNG.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- **Modificación de Contraindicaciones**
- **Modificación de ítems Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad para procrear**
- **Aprobación de Inserto, Información Para Prescribir y Declaración Sucinta**
Versión 2016-PSB/GLC-0861-s de 24 de enero de 2017

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a la oxcarbazepina, a la eslicarbazepina o a cualquiera de los excipientes de Trileptal.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

- Hipersensibilidad:

Durante la comercialización del producto, se han descrito reacciones de hipersensibilidad de clase I (inmediata), como exantema, prurito, urticaria, angioedema y anafilaxia. Se han registrado casos de anafilaxia y angioedema con afectación de la laringe, la glotis, los labios y los párpados tras la ingestión de la primera dosis o con dosis posteriores de Trileptal®. Si un paciente sufre estas reacciones durante el tratamiento con Trileptal®, se suspenderá la administración del medicamento y se instaurará un tratamiento alternativo.

Se informará a los pacientes que hayan sufrido reacciones de hipersensibilidad a la carbamazepina que un 25-30% de ellos pueden padecer reacciones de hipersensibilidad con Trileptal®.

También pueden producirse reacciones de hipersensibilidad (que incluye las reacciones de hipersensibilidad con afectación multiorgánica) en pacientes sin antecedentes de hipersensibilidad a la carbamazepina. Tales reacciones pueden afectar la piel, el hígado, la sangre y el sistema linfático u otros órganos, individual o colectivamente, en el contexto de una reacción sistémica. En general, Trileptal® debe retirarse de inmediato si aparecen signos y síntomas indicativos de reacciones de hipersensibilidad.

- Efectos dermatológicos:

En muy raras ocasiones se han registrado reacciones cutáneas graves, como el síndrome de Stevens–Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y el eritema multiforme, asociadas al uso de Trileptal®. Los pacientes con reacciones cutáneas graves pueden necesitar hospitalización, ya que estas afecciones pueden ser peligrosas, aunque excepcionalmente lleguen a ser mortales. Se han registrado casos asociados a Trileptal® tanto en niños como en adultos. El tiempo mediano transcurrido hasta la aparición de la reacción fue de 19 días. Se han registrado varios casos aislados de recidiva de la reacción cutánea grave al reanudar la administración de Trileptal®. Si un paciente tratado con Trileptal® presenta una reacción cutánea, se considerará la posibilidad de suspender su administración y de prescribir otro antiepiléptico.

- Farmacogenómica:

Se tienen cada vez más indicios de que diferentes alelos codificantes del Antígeno Leucocitario Humano (HLA) guardan relación con las reacciones cutáneas adversas que pueden afectar a los pacientes propensos.

- Asociación con el alelo B*1502 del HLA:

Estudios retrospectivos efectuados en pacientes de ascendencia china Han o de origen tailandés revelaron que existe una estrecha correlación entre las reacciones cutáneas (SSJ/NET) que se asocian al uso de la carbamazepina y la presencia del alelo B*1502 en estos pacientes. La oxcarbazepina y la carbamazepina tienen una estructura química similar, de modo que es posible que los pacientes portadores del alelo B*1502 corran asimismo un elevado riesgo de padecer reacciones cutáneas, como el síndrome de Stevens–Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET), con la oxcarbazepina.

La frecuencia del alelo B*1502 oscila entre el 2 y el 12% en poblaciones de ascendencia china Han y es aproximadamente igual al 8% en poblaciones tailandesas y superior al 15% en las Filipinas y algunas poblaciones malasias. Se han registrado frecuencias alélicas de hasta el 2 y el 6% en Corea e India, respectivamente. La frecuencia del alelo B*1502 es insignificante en personas de ascendencia europea, diversas poblaciones africanas, pueblos indígenas del continente americano, poblaciones de origen hispano y en los nipones (inferior al 1%).

Las frecuencias alélicas enumeradas aquí representan el porcentaje de cromosomas que contienen el alelo de interés en la población especificada, lo cual significa que el porcentaje de pacientes que llevan una copia del alelo en al menos uno de los dos cromosomas (es decir, la «frecuencia de portadores») es casi el doble de la frecuencia alélica. Por lo tanto, el porcentaje de pacientes que pueden correr riesgo es aproximadamente el doble de la frecuencia alélica.

En los pacientes con ancestros pertenecientes a poblaciones genéticamente propensas se debe analizar la presencia del alelo B*1502 antes de iniciar un tratamiento con Trileptal®. No debe administrarse a pacientes cuya prueba de detección de B*1502 ha dado resultados positivos, salvo si los beneficios justifican claramente los riesgos. El alelo B*1502 puede constituir un factor de riesgo de desarrollo de SSJ/NET en pacientes chinos que toman otros antiepilépticos asociados a SSJ/NET. Así pues, en los pacientes portadores de B*1502, hay que considerar la posibilidad de evitar el uso de otros fármacos asociados a SJS/NET si existen tratamientos alternativos igualmente aceptables. Por lo general, no se recomienda el cribado genético en pacientes que pertenecen a poblaciones con baja prevalencia de B*1502 o que ya utilizan Trileptal®, pues el riesgo de SJS/NET se limita principalmente a los primeros meses de terapia, con independencia del estado (presencia o ausencia) del B*1502.

- Asociación con el alelo A*3101 del HLA:

El alelo A*3101 puede constituir un factor de riesgo de desarrollo de reacciones cutáneas adversas tales como el SSJ, la NET, el exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) y el exantema maculopapuloso.

La frecuencia de este alelo varía sobremanera entre poblaciones étnicas: oscila entre el 2 y el 5% en las poblaciones europeas, es aproximadamente igual al 10% en la población nipona y es inferior al 5% en la mayoría de las poblaciones australianas, asiáticas, africanas y norteamericanas, pero a veces puede ser del 5–12%. Se ha estimado una frecuencia superior al 15% en algunas etnias de América del Sur (Argentina y Brasil), América del Norte (Navajo y Sioux de EE.UU.

y Seri de Sonora, México) e India meridional (Tamil Nadu), y de entre el 10 y el 15% en otras etnias nativas de las mismas regiones.

Las frecuencias alélicas enumeradas aquí representan el porcentaje de cromosomas que contienen el alelo de interés en la población especificada, lo cual significa que el porcentaje de pacientes que llevan una copia del alelo en al menos uno de los dos cromosomas (es decir, la «frecuencia de portadores») es casi el doble de la frecuencia alélica. Por lo tanto, el porcentaje de pacientes que pueden correr riesgo es aproximadamente el doble de la frecuencia alélica.

Algunos datos indican que el A*3101 se asocia a un mayor riesgo de padecer reacciones cutáneas adversas inducidas por la carbamazepina, p. ej., SJS, NET, DRESS o la menos grave PEGA y exantemas maculopapulosos.

No se dispone de datos suficientes para recomendar una prueba de detección de la presencia del alelo A*3101 en los pacientes antes de iniciar el tratamiento con oxcarbazepina. El cribado genético generalmente no se recomienda en las personas que ya utilizan Trileptal®, pues el riesgo de SJS, NET, PEGA, DRESS y exantema maculopapuloso se limita principalmente a los primeros meses de terapia, con independencia del estado del A*3101.

- Limitación del cribado genético:

Los resultados del cribado genético nunca deben sustituir la vigilancia clínica adecuada y el tratamiento adecuado del paciente. Muchos pacientes asiáticos portadores del B*1502 que reciban Trileptal® no padecerán SJS/NET y los pacientes que carecen de este alelo (cualquiera sea su etnia) no están exentos de padecer SJS/NET. Asimismo, muchos pacientes portadores del A*3101 que reciban Trileptal® no padecerán SSJ, NET, DRESS, PEGA ni exantemas maculopapulosos y los pacientes que carecen de éste alelo (cualquiera sea su etnia) no están exentos de padecer estas reacciones cutáneas graves. No se ha estudiado la función de otros factores posibles –como, la dosis de antiepiléptico, el cumplimiento del tratamiento, la comedicación, las enfermedades concurrentes y el nivel de monitorización dermatológica– en el desarrollo de estas reacciones cutáneas graves o la morbilidad que de ellas resulta.

- Información para los profesionales sanitarios:

Si fuera necesario realizar una prueba para detectar la presencia del alelo B*1502, se recomienda el genotipado de gran resolución. La prueba es positiva si se detectan uno o dos alelos B*1502 y es negativa si no se detecta ninguno. También se recomienda el genotipado de gran resolución para detectar la presencia del

alelo A*3101 del HLA. La prueba es positiva si se detectan uno o dos alelos A*3101 y es negativa si no se detecta ninguno.

- Riesgo de agravamiento de las convulsiones:

Se ha comunicado un riesgo de agravamiento de las convulsiones con Trileptal®. Ello se observa especialmente en niños, pero también puede ocurrir en los adultos. En caso de agravamiento de las convulsiones es necesario suspender la administración de Trileptal®.

- Hiponatremia:

Se han observado concentraciones séricas de sodio inferiores a 125 mmol/L, usualmente asintomáticas y que no exigen ajustes terapéuticos, hasta en el 2,7% de los pacientes tratados con Trileptal®. La experiencia adquirida en los ensayos clínicos indica que las concentraciones séricas de sodio se normalizan después de reducir o de interrumpir la administración de Trileptal® o de tratar al paciente de manera conservadora (p.ej., consumo de líquidos restringido).

En pacientes con trastornos renales asociados a bajas concentraciones de sodio (p.ej., síndrome de secreción inadecuada de vasopresina [ADH]) o que reciben un tratamiento hiponatremiante simultáneo (p.ej., diuréticos, fármacos asociados a una secreción inadecuada de ADH), se deben valorar las concentraciones séricas de sodio antes de comenzar el tratamiento. De allí en más, se debe volver a determinar las concentraciones séricas de sodio al cabo de unas dos semanas de tratamiento y, luego, una vez por mes durante los primeros tres meses de terapia o según la necesidad clínica. Estos factores de riesgo pueden ser especialmente importantes en los ancianos.

Si el paciente comienza a utilizar hiponatremiantes mientras recibe tratamiento con Trileptal® debe seguirse un procedimiento idéntico al de los controles de la concentración de sodio. En general, si se perciben síntomas clínicos de hiponatremia durante el tratamiento con Trileptal®, se puede determinar la concentración sérica de sodio. En otros pacientes dicha concentración puede valorarse cuando se les realicen los análisis usuales de laboratorio.

Se debe pesar con periodicidad a todos los pacientes con insuficiencia cardíaca o insuficiencia cardíaca secundaria para determinar la existencia de una retención de líquido. En caso de retención de líquido o de empeoramiento de la enfermedad cardíaca, se debe controlar la concentración sérica de sodio. La restricción del consumo de agua es una importante medida compensatoria de la hiponatremia. Dado que la oxcarbazepina puede provocar muy esporádicamente alteraciones de la conducción cardíaca, los pacientes con trastornos preexistentes de la

conducción (p. ej., bloqueo auriculoventricular, arritmia) deben ser objeto de una observación cuidadosa.

- Hipotiroidismo:

El hipotiroidismo es una reacción adversa extremadamente inusual a la oxcarbazepina. No obstante, en los pacientes pediátricos, dada la importancia de las hormonas tiroideas en el desarrollo infantil posterior al nacimiento, es aconsejable efectuar una prueba de la función tiroidea antes de comenzar el tratamiento con Trileptal®, especialmente en los menores de dos años de edad. Se recomienda la vigilancia de la función tiroidea en todos los pacientes pediátricos durante el tratamiento.

- Función hepática:

Se han comunicado casos muy esporádicos de hepatitis, que casi siempre se resolvieron favorablemente. Ante la sospecha de hepatitis, se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento con Trileptal®. Se debe tener cautela a la hora de administrar tratamiento a pacientes con disfunción hepática grave.

- Función renal:

En los pacientes con disfunción renal (depuración de creatinina inferior a 30 mL/min) se debe tener cautela durante el tratamiento con Trileptal®, especialmente con respecto a la dosis inicial y el aumento de la dosis.

- Efectos hemáticos:

Desde la comercialización del producto se han notificado casos muy esporádicos de agranulocitosis, anemia aplásica y pancitopenia en pacientes tratados con Trileptal®. Sin embargo, debido a la incidencia tan baja de estas reacciones y a la presencia de factores de confusión (p. ej., enfermedad preexistente, comedicación), no se ha comprobado que exista una relación de causalidad. Se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento si aparecen signos de depresión medular importante.

- Ideas de suicidio y conductas suicidas:

Se han comunicado ideas de suicidio y conductas suicidas en pacientes tratados con antiepilépticos en diversas indicaciones. Un metanálisis de ensayos clínicos con antiepilépticos, aleatorizados y comparativos con placebo, reveló un ligero mayor riesgo de ideas y conductas suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo.

Por consiguiente, hay que vigilar la manifestación de ideas y conductas suicidas en los pacientes y considerar la posibilidad de administrarles un tratamiento adecuado. Si aparecen tales muestras, se debe aconsejar a los pacientes (y a los cuidadores de los mismos) que busquen asesoramiento médico.

- Interacciones:

Anticonceptivos hormonales: Se debe advertir a las mujeres en edad de procrear que el uso simultáneo de Trileptal® con anticonceptivos hormonales puede anular la eficacia de este tipo de anticonceptivos. Durante el tratamiento con Trileptal®, se recomienda utilizar formas anticonceptivas adicionales de naturaleza no hormonal.

- Bebidas alcohólicas:

Se debe tener cuidado al consumir bebidas alcohólicas en asociación con Trileptal®, pues es posible que se produzca un efecto sedante aditivo.

- Efectos de la retirada:

Al igual que sucede con todos los antiepilépticos, Trileptal® debe retirarse gradualmente para reducir al mínimo la posibilidad de aumento de la frecuencia de convulsiones.

Conducción y uso de máquinas.

Con el uso de Trileptal® se han registrado reacciones adversas tales como mareos, somnolencia, ataxia, diplopía, visión borrosa, trastornos visuales, hiponatremia y estado de vigilia insuficiente, especialmente al inicio del tratamiento o cuando se ajusta la dosis (más frecuentemente durante la fase de aumento). Así pues, los pacientes deben ser cautelosos cuando conduzcan automóviles o manejen máquinas.

Embarazo, Lactancia, Mujeres y Varones Con Capacidad Para Procrear:

Embarazo:

Resumen de los riesgos

Los hijos de madres epilépticas son más propensos a padecer trastornos del desarrollo, entre ellos las malformaciones. Los datos obtenidos con un reducido número de embarazos indican que la oxcarbazepina puede causar defectos congénitos graves cuando se administra durante la gestación. Las malformaciones congénitas observadas con más frecuencia con la oxcarbazepina son la comunicación interventricular, la comunicación auriculoventricular, la fisura palatina con labio leporino, el síndrome de Down, la displasia de cadera

(tanto unilateral como bilateral), la esclerosis tuberosa y la malformación congénita del oído.

Según datos de un registro norteamericano de embarazos, la tasa de malformaciones congénitas importantes –definidas como “toda anomalía estructural de importancia quirúrgica, médica o estética que se diagnostique en las 12 semanas posteriores al nacimiento”–, era del 2,0% (IC del 95%; 0,6; 5,1%) entre las madres expuestas a una monoterapia con oxcarbacepina durante el primer trimestre. Cuando se compara con gestantes no expuestas a ningún antiepiléptico, el riesgo relativo (RR) de anomalía congénita en las gestantes que reciben oxcarbazepina es de 1,6 (IC del 95%; 0,46; 5,7).

Consideraciones clínicas:

Teniendo en cuenta estos datos:

Si la mujer que recibe Trileptal se queda o desea quedarse embarazada o si fuera necesario instaurar un tratamiento con Trileptal durante el embarazo, deben sopesarse cuidadosamente los posibles beneficios del medicamento frente al riesgo de malformaciones fetales. Esto es especialmente importante durante los tres primeros meses de la gestación.

Deben administrarse entonces dosis mínimas eficaces.

En las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas, Trileptal debe administrarse preferiblemente como monoterapia.

Se debe orientar a las pacientes acerca de la posibilidad de un mayor riesgo de malformaciones y hay que darles la oportunidad de someterse a un cribado prenatal.

No debe interrumpirse un tratamiento antiepiléptico eficaz durante el embarazo, pues el agravamiento de la enfermedad resulta perjudicial tanto para la madre como para el feto.

Vigilancia y prevención:

Los antiepilépticos pueden acrecentar a un déficit de ácido fólico, que es una posible causa de anormalidad fetal. Se aconseja la administración de suplementos de ácido fólico antes y durante el embarazo.

Debido a los cambios fisiológicos que tienen lugar durante la gestación, la concentración plasmática de MHD (el derivado 10-monohidroxilado que es el metabolito activo de la oxcarbazepina) puede disminuir gradualmente durante el embarazo. Se recomienda vigilar cuidadosamente la respuesta clínica en las mujeres que reciben tratamiento con Trileptal durante el embarazo, y se debe considerar la conveniencia de valorar las fluctuaciones de la concentración plasmática de MHD para garantizar un control suficiente de la epilepsia durante la

gestación. También debe considerarse la concentración plasmática de MHD después del parto, sobre todo si se ha aumentado la dosis durante el embarazo. En el neonato

Se han notificado trastornos hemorrágicos neonatales causados por antiepilépticos. Como medida de precaución, se debe administrar Vitamina K1 durante las últimas semanas de la gestación, así como al neonato.

La oxcarbazepina y su metabolito activo (MHD) atraviesan la placenta. La concentración plasmática neonatal y la concentración plasmática materna de MHD fueron similares en un caso.

Datos en animales

Los estudios convencionales de toxicidad para la función reproductora en roedores y conejos revelaron un aumento de la incidencia de mortalidad embriofetal y un cierto retraso en el crecimiento pre- y posnatal de las crías con dosis que eran tóxicas para la progenitora. Hubo un aumento de malformaciones fetales en la rata en uno de los ocho estudios de toxicidad embriofetal que se realizaron con la oxcarbazepina o el MHD en dosis que también fueron tóxicas para la progenitora. Los datos conjuntos de todos los estudios con animales indican que la oxcarbazepina tiene un escaso potencial teratogénico en las dosis de interés clínico. No obstante, no se han realizado suficientes estudios en animales como para descartar un efecto teratogénico de la oxcarbazepina.

Lactancia:

La oxcarbazepina y su metabolito activo (MHD) se excretan en la leche materna. El cociente entre la concentración láctea y la plasmática es de 0,5 para ambos. Se desconocen los efectos en el niño expuesto a Trileptal por esta vía. Trileptal no debe utilizarse durante la lactancia.

Mujeres y varones con capacidad para procrear:

Anticoncepción

Se debe pedir a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que usen anticonceptivos de gran eficacia (preferentemente no hormonales, por ejemplo, implantes intrauterinos) durante el tratamiento con Trileptal. Trileptal puede anular el efecto terapéutico de los anticonceptivos orales que contienen EE y LNG

Infecundidad:

No se dispone de datos de fecundidad en el ser humano.

En la rata, la fecundidad de machos y hembras permaneció inalterada ante dosis orales de oxcarbazepina y MHD de hasta 150 y 450 mg/kg/día, respectivamente. No obstante, se apreció una alteración de la ciclicidad del estro y números

reducidos de cuerpos lúteos, implantaciones y embriones vivos en las hembras expuestas a la mayor dosis de MHD.

**3.4.7. MYRBETRIC 25 mg
MYRBETRIC 50 mg**

Expediente : 20096706 / 20104297
Radicado : 2017037847 / 2017037850
Fecha : 21/03/2017
Interesado : Grünenthal Colombiana S.A.

Composición:

- Cada Tableta de liberación prolongada contiene 25mg de Mirabegron
- Cada Tableta de Liberación prolongada contiene 50mg de Mirabegron

Forma Farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones:

Tratamiento sintomático de la urgencia, aumento de la frecuencia miccional y/o incontinencia de urgencia que se puede presentar en pacientes adultos con síndrome de vejiga hiperactiva (OAB).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Insuficiencia renal:

myrbetric® no ha sido estudiado en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal ($\text{gfr} < 15 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ni en pacientes que requieren hemodiálisis), por lo tanto, no se recomienda su uso en esta población de pacientes. Los datos son limitados en pacientes con insuficiencia renal severa (gfr de 15 a 29 ml/min/1.73 m^2); con base en un estudio farmacocinético, se recomienda una reducción de la dosis a 25 mg en esta población. No se recomienda usar myrbetric® en pacientes con insuficiencia renal severa (gfr de 15 a 29 ml/min/1.73 m^2) que reciben de forma concomitante inhibidores potentes del cyp3a.

Insuficiencia hepática:

myrbetric® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa (child-pugh clase c), por lo tanto, no se recomienda su uso en estos pacientes. No se recomienda usar myrbetric® en pacientes con insuficiencia hepática moderada (child-pugh clase b) que reciben de forma concomitante inhibidores potentes del cyp3a.

Hipertensión:

mirabegron puede incrementar la presión arterial. La presión arterial debe medirse al iniciar el tratamiento y periódicamente durante el tratamiento con myrbetric®, especialmente en pacientes hipertensos.

myrbetric® no ha sido evaluado en pacientes con hipertensión severa no controlada (presión arterial sistólica 180 mmhg y/o presión arterial diastólica 110 mmhg); por lo tanto, no se recomienda usarlo en esta población de pacientes. Los datos son limitados en pacientes con hipertensión en etapa 2 (presión arterial sistólica 160 mmhg o presión arterial diastólica 100 mmhg).

Pacientes con prolongación del intervalo qt congénita o adquirida:

En estudios clínicos, las dosis terapéuticas de myrbetric® no han demostrado producir una prolongación del intervalo qt clínicamente relevante. Sin embargo, dado que en estos estudios no se incluyó a pacientes con antecedentes conocidos de prolongación del intervalo qt o a pacientes que estuvieran tomando medicamentos que se saben prolongan el intervalo qt, se desconocen los efectos de mirabegron en estos pacientes. Se debe tener precaución al administrar mirabegron a estos pacientes.

Pacientes con obstrucción del tracto de salida vesical y pacientes que toman medicamentos antimuscarínicos para svh. En la experiencia post-comercialización se ha reportado retención urinaria en pacientes con obstrucción del tracto de salida vesical (boo, por sus siglas en inglés) y en pacientes que toman medicamentos antimuscarínicos para el tratamiento del svh, en pacientes que toman mirabegron. Un estudio clínico controlado de seguridad en pacientes con boo no demostró un aumento de la retención urinaria en pacientes tratados con myrbetric®; sin embargo, myrbetric® se debe administrar con precaución a pacientes con boo clínicamente significativa. myrbetric® también se debe administrar con precaución a pacientes que toman medicamentos antimuscarínicos para el tratamiento del svh.

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

- Modificación de Contraindicaciones
- Aprobación de Inserto Versión 17B030-MIR-COL de Marzo 2017
- Aprobación de Información Para Prescribir Versión 17B030-MIR-COL de Marzo 2017

Nuevas Contraindicaciones:

Mirabegron está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

- Hipertensión grave no controlada, definida como presión arterial sistólica $\geq$ 180mm Hg y/o presión arterial diastólica $\geq$ 110 mm Hg.

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 Contraindicaciones**
- **Inserto versión 17B030-MIR-COL de Marzo 2017**
- **Información Para Prescribir versión 17B030-MIR-COL de Marzo 2017**
-

Nuevas Contraindicaciones:

Mirabegrón está contraindicado en pacientes con:

- **Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.**
- **Hipertensión grave no controlada, definida como presión arterial sistólica $\geq$ 180mm Hg y/o presión arterial diastólica $\geq$ 110 mm Hg.**

3.4.8. **CARDURAN 2mg TABLETAS** **CARDURAN 4 mg TABLETAS**

Expediente : 227360/ 227361
 Radicado : 2016105525/ 2016105527/2017038781/2017038779
 Fecha : 22/03/2017
 Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

- Cada Tableta contiene 2.43mg de Doxazosina mesilato equivalente a 2.0 mg de Doxazosina
- Cada Tableta contiene 4mg de Doxazosina mesilato equivalente a Doxazosina

Forma Farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Agente alternativo en el tratamiento de la hipertensión arterial, hiperplasia prostática benigna.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a las quinazolininas, niños menores de doce años de edad, embarazo y lactancia. Al inicio de la terapia puede verse disminuida la capacidad para operar maquinaria o conducir vehículos. Adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia hepática.

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016105525 del 20 de diciembre de 2016 para el producto Carduran de 2mg Tabletas y el Auto No. 2017000128 del 06 de enero de 2017 para el producto Carduran de 4mg Tabletas para continuar con la aprobación de Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones y la Aprobación de la Información Para Prescribir basada en CDS versión 8.0 de 06Mayo2016.

Nuevas contraindicaciones:

Antecedentes de hipersensibilidad a las quinazolininas, doxazosina, o a alguno de los ingredientes inertes. Embarazo, lactancia y niños menores de 12 años.

Nuevas advertencias y precauciones:

Advertencias:

Es necesario descartar cáncer de próstata previo al inicio de la terapia. Puede presentarse hipotensión postural/síncope particularmente al comienzo de la terapia. Puede presentarse priapismo.

Precauciones:

Hipotensión Postural / Síncope. Al igual que con todos los bloqueadores alfa-adrenérgicos, un porcentaje muy pequeño de pacientes han experimentado hipotensión postural, evidenciada por mareo y debilidad, o raras veces con pérdida del conocimiento (síncope), particularmente al comienzo de la terapia. Cuando se instituya un tratamiento con algún bloqueador-alfa eficaz, el paciente debe ser advertido acerca de cómo evitar los síntomas resultantes de la hipotensión postural y que medidas debe tomar en caso de que se desarrolle. El paciente debe ser advertido de evitar situaciones donde podría resultar lesionado, debido al mareo o la debilidad que podrían ocurrir durante el inicio del tratamiento con la doxazosina, esto incluye la capacidad para involucrarse en actividades tales como operar maquinarias o conducir vehículos de motor.

Uso con Inhibidores de la Fosfodiesterasa-tipo 5: La administración concomitante de la doxazosina con un inhibidor de la Fosfodiesterasa tipo 5, se debe efectuar con precaución, ya que podría resultar en hipotensión sintomática en algunos pacientes.

Función Hepática Insuficiente: Al igual que con cualquier fármaco metabolizada completamente por el hígado, la doxazosina debe administrarse con precaución a pacientes con evidencia de deterioro de la función hepática.

Síndrome del Iris Flexible Intraoperativo: El síndrome de iris flexible intraoperativo (IFIS, una variante del síndrome de pupila pequeña) ha sido observado durante la cirugía de cataratas en algunos pacientes o en los previamente tratados con bloqueadores alfa.

Ya que el IFIS puede llevar al incremento de las complicaciones de procedimiento durante la operación, se debe informar el uso actual o pasado de bloqueadores alfa al oftalmólogo previa la realización de la cirugía.

Priapismo: Erecciones prolongadas y priapismo se han reportado con bloqueadores alfa1, incluyendo doxazosina en la experiencia post-comercialización. En el caso de una erección que persista más de 4 horas, el paciente deberá buscar ayuda médica de inmediato. Si el priapismo no se trata inmediatamente, podría dar lugar a daños en los tejidos del pene y pérdida permanente de la potencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para los productos de la referencia, así:

- Nuevas contraindicaciones
- Nuevas advertencias y precauciones
- Información para prescribir basada en CDS versión 8.0 de 06Mayo2016.

Nuevas contraindicaciones:

Antecedentes de hipersensibilidad a las quinazolininas, doxazosina, o a alguno de los ingredientes inertes. Embarazo, lactancia y niños menores de 12 años.

Nuevas advertencias y precauciones:

Advertencias:

Es necesario descartar cáncer de próstata previo al inicio de la terapia. Puede presentarse hipotensión postural/síncope particularmente al comienzo de la terapia. Puede presentarse priapismo.

Precauciones:

Hipotensión Postural / Síncope. Al igual que con todos los bloqueadores alfa-adrenérgicos, un porcentaje muy pequeño de pacientes han experimentado hipotensión postural, evidenciada por mareo y debilidad, o raras veces con pérdida del conocimiento (síncope), particularmente al comienzo de la terapia. Cuando se instituya un tratamiento con algún bloqueador-alfa eficaz, el paciente debe ser advertido acerca de cómo evitar los síntomas resultantes de la hipotensión postural y que medidas debe tomar en caso de que se desarrolle. El paciente debe ser advertido de evitar situaciones donde podría resultar lesionado, debido al mareo o la debilidad que podrían ocurrir durante el inicio del tratamiento con la doxazosina, esto incluye la capacidad para involucrarse en actividades tales como operar maquinarias o conducir vehículos de motor.

Uso con Inhibidores de la Fosfodiesterasa-tipo 5: La administración concomitante de la doxazosina con un inhibidor de la Fosfodiesterasa tipo 5, se debe efectuar con precaución, ya que podría resultar en hipotensión sintomática en algunos pacientes.

Función Hepática Insuficiente: Al igual que con cualquier fármaco metabolizada completamente por el hígado, la doxazosina debe administrarse con precaución a pacientes con evidencia de deterioro de la función hepática.

Síndrome del Iris Flexible Intraoperativo: El síndrome de iris flexible intraoperativo (IFIS, una variante del síndrome de pupila pequeña) ha sido observado durante la cirugía de cataratas en algunos pacientes o en los previamente tratados con bloqueadores alfa. Ya que el IFIS puede llevar al incremento de las complicaciones de procedimiento durante la operación, se debe informar el uso actual o pasado de bloqueadores alfa al oftalmólogo previa la realización de la cirugía.

Priapismo: Erecciones prolongadas y priapismo se han reportado con bloqueadores alfa₁, incluyendo doxazosina en la experiencia post-comercialización. En el caso de una erección que persista más de 4 horas, el paciente deberá buscar ayuda médica de inmediato. Si el priapismo no se trata inmediatamente, podría dar lugar a daños en los tejidos del pene y pérdida permanente de la potencia.

**3.4.9. COAPROVEL® 300mg / 25 mg
COAPROVEL® 150mg / 12.5 mg
COAPROVEL® 300mg / 12.5 mg**

Expediente : 19976565/ 19904598/ 19904597
Radicado : 2017037022/ 2017037026/ 2017037024
Fecha : 17/03/2017
Interesado : Sanofi Aventis De Colombia S.A.

Composición:

- Cada comprimido recubierto contiene 300 mg de Irbesartán y 25 mg de Hidroclorotiazida.
- Cada comprimido recubierto contiene 150 mg de Irbesartán y 12.5 mg de Hidroclorotiazida.
- Cada comprimido recubierto contiene 300 mg de Irbesartán y 12.5 mg de Hidroclorotiazida

Forma Farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión esencial.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al medicamento o a cualquiera de los excipientes o a otros fármacos derivados de la sulfonamida.
- Contraindicaciones relacionadas con la hidroclorotiazida.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de la creatinina <30 ml/min.) hipopotasemia refractaria, hipercalcemia,
- Insuficiencia hepática grave cirrosis biliar y colestasis.

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

- Modificación de Advertencias y Precauciones especiales de empleo
- Aprobación de la Información Prescriptiva Coaprovel® Irbesartán/Hidroclorotiazida CCDS V13 LRC 8 de Diciembre de 2.016 Revisión: Febrero de 2.017

Nuevas Advertencias y precauciones Especiales de Empleo:

Hipotensión – Pacientes con depleción de volumen: Coaprovel® se ha relacionado en raras ocasiones con hipotensión en pacientes hipertensos sin otros factores de riesgo para la hipotensión. Puede esperarse que ocurra hipotensión sintomática en pacientes que desarrollan depleción de volumen y/o sal. La depleción de sodio y/o de volumen deben corregirse antes de iniciar el tratamiento con Coaprovel®. Las tiazidas pueden potenciar la acción de otros medicamentos antihipertensivos.

Morbilidad y mortalidad fetal/neonatal: Aunque no existe experiencia de Coaprovel® en pacientes en gestación, la exposición in útero a los inhibidores de la ECA durante los segundo y tercer trimestres de gestación se ha visto asociada a causar lesiones y muerte en el feto en desarrollo. Por lo tanto, como para cualquier medicamento que también actúe directamente en el sistema renina-angiotensina-aldosterona, Coaprovel® no debe ser utilizado durante la gestación/embarazo. Si durante el tratamiento se detecta la gestación, Coaprovel® debe discontinuarse tan pronto sea posible.

Las tiazidas atraviesan la barrera placentaria y aparecen en la sangre del cordón. No se recomienda el uso rutinario de diuréticos en mujeres embarazadas, por lo demás sanas. Ello expone a la madre y al feto a riesgos innecesarios, incluyendo ictericia fetal o neonatal, trombocitopenia y otras reacciones adversas posibles, que se han presentado en adultos.

Bloqueo dual del Sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) el bloqueo dual del SRAA, con Coaprovel® con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o con aliskireno, no se recomienda ya que aumentan los riesgos de hipotensión, hipercalcemia, y cambios en la función renal. El uso de Coaprovel® en combinación con

aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o con disfunción renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²)

El uso de Coaprovel® en combinación con un IECA está contraindicado en pacientes con nefropatía diabética

Generales: Debido al efecto inhibitorio sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, es posible anticipar cambios en la función renal durante el tratamiento con Coaprovel® en individuos susceptibles. En pacientes cuya función renal depende principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (P.e.j.: pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o pacientes hipertensos con estenosis de la arteria renal en uno o ambos riñones), el tratamiento con medicamentos que afectan a este sistema se ha asociado con oliguria y/o azoemia progresiva y (raramente) con insuficiencia renal aguda y/o muerte. La posibilidad de un efecto similar con el uso de antagonistas del receptor de angiotensina II, como Coaprovel®, no puede ser excluido.

Los efectos antihipertensivos de las tiazidas pueden ser aumentados en pacientes con postsimpatectomía.

Deterioro de la función hepática y renal: Coaprovel® no debe utilizarse en pacientes con deterioro renal severo (aclaramiento de creatinina ≤ 30 ml/min). En pacientes con deterioro de la función renal puede producirse azoemia asociada a la utilización de hidroclorotiazida.

Coaprovel® debe utilizarse con precaución en pacientes con deterioro de la función hepática o enfermedad hepática progresiva, ya que ligeras alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico podrían precipitar un coma hepático.

Desequilibrio electrolítico y metabólico: Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden producir desequilibrio hídrico o electrolítico (hipocalcemia, hiponatremia, y alcalosis hipoclorémica). Aunque la hipocalcemia puede desarrollarse con el uso de diuréticos tiazídicos en monoterapia, especialmente a dosis altas, la terapia concomitante con irbesartán reduce la frecuencia de la hipocalcemia inducida por diuréticos. El déficit de cloro generalmente es leve y usualmente no requiere tratamiento. Las tiazidas pueden disminuir la excreción urinaria de calcio y producir una elevación leve y transitoria del calcio sérico. Una marcada hipercalcemia puede ser indicativa de hiperparatiroidismo. Antes de realizar las pruebas de función paratiroidea debe interrumpirse el tratamiento con tiazidas. Las tiazidas han demostrado incrementar la excreción urinaria de magnesio, lo que puede dar lugar a hipomagnesemia.

En algunos pacientes en tratamiento con tiazidas puede producirse hiperuricemia o precipitarse un ataque agudo de gota. En pacientes diabéticos pueden ser necesarios

ajustes de la dosificación de insulina o de agentes hipoglucemiantes. Durante la terapia con tiazidas puede manifestarse una diabetes mellitus latente. Se ha asociado el tratamiento con diuréticos tiazídicos con incrementos de los niveles de colesterol y triglicéridos; sin embargo, a la dosis de 12,5 mg de hidroclorotiazida contenida en Coaprovel®, estos efectos no se han observado o han sido mínimos.

El monitoreo de los parámetros de laboratorio puede ser necesario en pacientes en riesgo de trastornos electrolíticos o metabólicos.

Lupus eritematoso sistémico: se ha reportado exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico con el uso de diuréticos tiazídicos.

Glaucoma de ángulo estrecho agudo secundario y Miopía aguda:

Hidroclorotiazida es una sulfonamida. Las sulfonamidas o derivados de las sulfonamidas pueden causar una reacción idiosincrática la cual puede resultar en glaucoma de ángulo estrecho agudo secundario y/o miopía aguda. Los síntomas incluyen disminución de la agudeza visual de inicio agudo o dolor ocular y típicamente, ocurre luego de varias horas o semanas luego de la iniciación del medicamento. El glaucoma agudo de ángulo estrecho sin tratamiento puede ocasionar pérdida permanente de la visión. El tratamiento primario consiste en discontinuar el medicamento tan rápido como sea posible. Se debe considerar tratamiento médico o quirúrgico rápidamente si la presión intraocular permanece sin control. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo estrecho pueden incluir antecedentes de alergia a la penicilina o a las sulfonamidas

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 Advertencias y Precauciones especiales de empleo**
- **Información Prescriptiva Coaprovel® Irbesartán/Hidroclorotiazida CCDS V13 LRC 8 de Diciembre de 2.016 Revisión: Febrero de 2.017**

Nuevas Advertencias y precauciones Especiales de Empleo:

Hipotensión – Pacientes con depleción de volumen: Coaprovel® se ha relacionado en raras ocasiones con hipotensión en pacientes hipertensos sin otros factores de riesgo para la hipotensión. Puede esperarse que ocurra hipotensión sintomática en pacientes que desarrollan depleción de volumen y/o sal. La depleción de sodio y/o de volumen deben corregirse antes de iniciar el tratamiento con Coaprovel®. Las tiazidas pueden potenciar la acción de otros medicamentos antihipertensivos.

Morbilidad y mortalidad fetal/neonatal: Aunque no existe experiencia de Coaprovel® en pacientes en gestación, la exposición in útero a los inhibidores de la ECA durante los segundo y tercer trimestres de gestación se ha visto asociada a causar lesiones y muerte en el feto en desarrollo. Por lo tanto, como para cualquier medicamento que también actúe directamente en el sistema renina-angiotensina-aldosterona, Coaprovel® no debe ser utilizado durante la gestación/embarazo. Si durante el tratamiento se detecta la gestación, Coaprovel® debe discontinuarse tan pronto sea posible.

Las tiazidas atraviesan la barrera placentaria y aparecen en la sangre del cordón. No se recomienda el uso rutinario de diuréticos en mujeres embarazadas, por lo demás sanas. Ello expone a la madre y al feto a riesgos innecesarios, incluyendo ictericia fetal o neonatal, trombocitopenia y otras reacciones adversas posibles, que se han presentado en adultos.

Bloqueo dual del Sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) el bloqueo dual del SRAA, con Coaprovel® con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o con aliskireno, no se recomienda ya que aumentan los riesgos de hipotensión, hipercalcemia, y cambios en la función renal. El uso de Coaprovel® en combinación con aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o con disfunción renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²)

El uso de Coaprovel® en combinación con un IECA está contraindicado en pacientes con nefropatía diabética

Generales: Debido al efecto inhibitorio sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, es posible anticipar cambios en la función renal durante el tratamiento con Coaprovel® en individuos susceptibles. En pacientes cuya función renal depende principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (P.e.j.: pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o pacientes hipertensos con estenosis de la arteria renal en uno o ambos riñones), el tratamiento con medicamentos que afectan a este sistema se ha asociado con oliguria y/o azoemia progresiva y (raramente) con insuficiencia renal aguda y/o muerte. La posibilidad de un efecto similar con el uso de antagonistas del receptor de angiotensina II, como Coaprovel®, no puede ser excluido.

Los efectos antihipertensivos de las tiazidas pueden ser aumentados en pacientes con postsimpatectomía.

Deterioro de la función hepática y renal: Coaprovel® no debe utilizarse en pacientes con deterioro renal severo (aclaramiento de creatinina ≤ 30 ml/min). En

pacientes con deterioro de la función renal puede producirse azoemia asociada a la utilización de hidroclorotiazida.

Coaprovel® debe utilizarse con precaución en pacientes con deterioro de la función hepática o enfermedad hepática progresiva, ya que ligeras alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico podrían precipitar un coma hepático.

Desequilibrio electrolítico y metabólico: Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden producir desequilibrio hídrico o electrolítico (hipocalemia, hiponatremia, y alcalosis hipoclorémica). Aunque la hipocalemia puede desarrollarse con el uso de diuréticos tiazídicos en monoterapia, especialmente a dosis altas, la terapia concomitante con irbesartán reduce la frecuencia de la hipocalemia inducida por diuréticos. El déficit de cloro generalmente es leve y usualmente no requiere tratamiento. Las tiazidas pueden disminuir la excreción urinaria de calcio y producir una elevación leve y transitoria del calcio sérico. Una marcada hipercalcemia puede ser indicativa de hiperparatiroidismo. Antes de realizar las pruebas de función paratiroidea debe interrumpirse el tratamiento con tiazidas. Las tiazidas han demostrado incrementar la excreción urinaria de magnesio, lo que puede dar lugar a hipomagnesemia.

En algunos pacientes en tratamiento con tiazidas puede producirse hiperuricemia o precipitarse un ataque agudo de gota. En pacientes diabéticos pueden ser necesarios ajustes de la dosificación de insulina o de agentes hipoglucemiantes. Durante la terapia con tiazidas puede manifestarse una diabetes mellitus latente. Se ha asociado el tratamiento con diuréticos tiazídicos con incrementos de los niveles de colesterol y triglicéridos; sin embargo, a la dosis de 12,5 mg de hidroclorotiazida contenida en Coaprovel®, estos efectos no se han observado o han sido mínimos.

El monitoreo de los parámetros de laboratorio puede ser necesario en pacientes en riesgo de trastornos electrolíticos o metabólicos.

Lupus eritematoso sistémico: se ha reportado exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico con el uso de diuréticos tiazídicos.

Glaucoma de ángulo estrecho agudo secundario y Miopía aguda:

Hidroclorotiazida es una sulfonamida. Las sulfonamidas o derivados de las sulfonamidas pueden causar una reacción idiosincrática la cual puede resultar en glaucoma de ángulo estrecho agudo secundario y/o miopía aguda. Los síntomas incluyen disminución de la agudeza visual de inicio agudo o dolor ocular y típicamente, ocurre luego de varias horas o semanas luego de la iniciación del medicamento. El glaucoma agudo de ángulo estrecho sin tratamiento puede

ocasionar pérdida permanente de la visión. El tratamiento primario consiste en discontinuar el medicamento tan rápido como sea posible. Se debe considerar tratamiento médico o quirúrgico rápidamente si la presión intraocular permanece sin control. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo estrecho pueden incluir antecedentes de alergia a la penicilina o a las sulfonamidas

**3.4.10. STILNOX® CR 6.25 mg
STILNOX® CR 12.5 mg
STILNOX® TABLETAS 10 mg**

Expediente : 19983381 / 52015 / 19983380
Radicado : 2017032253 / 2017032256 / 2017032255
Fecha : 09/03/2017
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición:

Stilnox® CR 6.25 mg: Cada tableta de liberación prolongada contiene:

- Capa 1: Zolpidem Tartrato 3,0 mg
- Capa 2: Zolpidem Tartrato 3,25 mg.

Stilnox® CR 12.5 mg: Cada tableta de liberación prolongada contiene:

- Capa 1: Zolpidem Tartrato 6,0 mg
- Capa 2: Zolpidem Tartrato 6,5 mg.

Stilnox® Tabletas 10 mg: Cada tableta cubierta con película contiene:

- Zolpidem Tartrato 10,00 mg

Forma Farmacéutica: Tabletas de Liberación Prolongada

Indicaciones: Hipnótico

Contraindicaciones:

Zolpidem está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a Zolpidem o a cualquiera de sus ingredientes inactivos,
- Insuficiencia hepática severa
- Insuficiencia respiratoria aguda y/o severa.

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

- Modificación de Precauciones y Advertencias
- Aprobación de Información Para Prescribir Versión Actualizada CCDS V13 LRC 24 Noviembre 2.016. Revisión Febrero 2.017

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Nuevas Advertencias:

- Zolpidem debe ser usado con precaución en pacientes con síndrome de apnea del sueño y miastenia gravis.
- Insuficiencia respiratoria:

Dado que los hipnóticos tienen la capacidad de deprimir la función respiratoria, debe tenerse precaución si Zolpidem se prescribe a pacientes con depresión de la función respiratoria.

- Riesgos del Uso concomitante con Opioides:

El uso concomitante de benzodiazepinas y otros sedantes hipnóticos, incluido el zolpidem, puede resultar en sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante de opiáceos y benzodiazepinas se debe reservar para uso en pacientes en quienes las opciones alternativas de tratamiento son inadecuadas.

Si se toma la decisión de prescribir zolpidem concomitantemente con opiáceos, prescribir las dosis efectivas más bajas y duraciones mínimas de uso concomitante, y monitorear a los pacientes estrechamente, para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación.

- Insuficiencia hepática:

Zolpidem no debe ser usado en pacientes con insuficiencia hepática severa, ya que puede contribuir a encefalopatía.

El insomnio crónico debe ser decidido únicamente por el especialista.

Nuevas Precauciones

La causa del insomnio debe identificarse siempre que sea posible y los factores subyacentes deben tratarse antes de prescribir un hipnótico. La no resolución del insomnio luego de un tratamiento de 7– 14 días, puede ser indicativa de la presencia de un trastorno psiquiátrico o físico primario y el paciente debe ser cuidadosamente re-evaluado a intervalos regulares.

Pacientes Pediátricos:

No se han establecido la seguridad y la eficacia del zolpidem en pacientes menores de 18 años de edad. En un estudio de 8 semanas de duración en pacientes pediátricos (con edades de 6-17 años) con insomnio asociado a trastorno de déficit de atención e hiperactividad (ADHD), los trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso central comprendieron los eventos adversos que con más frecuencia surgieron en relación con el tratamiento con zolpidem frente a placebo, e incluyeron mareo (23,5% vs. 1,5%), cefalea (12,5% vs. 9,2%), y alucinaciones (7,4% vs. 0%). (Véase Dosificación y administración: Poblaciones especiales: Niños).

Ancianos:

Ver recomendaciones de dosificación

Trastornos psicóticos:

No se recomiendan los hipnóticos, como Zolpidem, en el tratamiento primario de los trastornos psicóticos.

Amnesia:

Los agentes hipnóticos/sedantes como Zolpidem pueden inducir amnesia anterógrada. Esta condición ocurre con mayor frecuencia varias horas después de haber ingerido el producto y, por lo tanto, para reducir el riesgo debe asegurarse que el paciente pueda tener un sueño ininterrumpido de 7-8 horas.

Suicidio y Depresión:

Varios estudios epidemiológicos muestran una incrementada incidencia de suicidio e intento de suicidio en pacientes con o sin depresión, tratados con benzodiacepinas y otros hipnóticos, incluyendo zolpidem. Una relación causal no ha sido establecida.

Como otros medicamentos sedantes o hipnóticos, Zolpidem debe administrarse con precaución en pacientes que presentan síntomas de depresión. Pueden estar presente tendencias suicidas, por lo tanto, debe administrarse a estos pacientes la menor cantidad de Zolpidem que sea conveniente, para evitar la posibilidad de sobredosis intencional por parte del paciente. Durante el uso de Zolpidem, puede desenmascarse una depresión preexistente. Como el insomnio puede ser un síntoma de depresión, el paciente debe ser reevaluado si persiste el insomnio.

La información general relacionada con los efectos observados luego de la administración de agentes hipnóticos que debe tomarse en cuenta por el médico prescriptor, se describe abajo.

Otras reacciones psiquiátricas y “paradójicas”:

Otras reacciones psiquiátricas y “paradójicas” como inquietud, exacerbación del insomnio, agitación, irritabilidad, agresividad, delirios, ira, pesadillas, alucinaciones, comportamiento inapropiado y otros efectos adversos del comportamiento, se sabe, pueden presentarse con el uso de compuestos sedantes / hipnóticos como Zolpidem. Si esto ocurriera, el uso de Zolpidem debe ser discontinuado. Es más probable que dichas reacciones ocurran en ancianos.

Sonambulismo y comportamientos asociados:

Caminar dormido y otros comportamientos asociados tales como “conducir dormido”, preparar y consumir alimentos, realizar llamadas telefónicas o tener relaciones sexuales, con amnesia para el evento, han sido reportados en pacientes que han tomado Zolpidem y no se encontraban totalmente despiertos. El uso de alcohol y otros depresores del SNC con Zolpidem, parece incrementar el riesgo de tales comportamientos, así como también el uso de Zolpidem a dosis que exceden la dosis máxima recomendada.

La discontinuación de Zolpidem debe ser fuertemente considerada para pacientes que reportan tales comportamientos (por ejemplo conducir dormido), debido al riesgo para el paciente y otros.

Deterioro Psicomotor:

El riesgo de deterioro psicomotor, incluye deterioro de la capacidad para conducir y es incrementado si se administra Zolpidem dentro de las 7-8 horas antes del inicio de actividades que requieran atención mental o si se administran dosis mayores a las recomendadas o, si se co-administra con otro depresor del sistema nervioso central, alcohol o con medicamentos que incrementen los niveles sanguíneos del Zolpidem.

Tolerancia:

Cierta pérdida de eficacia de los efectos hipnóticos de los compuestos sedantes/hipnóticos como Zolpidem puede desarrollarse luego de su uso repetido durante unas pocas semanas.

Dependencia:

El uso de compuestos sedantes/hipnóticos, como Zolpidem, puede conducir al desarrollo de dependencia física y psicológica. El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y la duración del tratamiento; es también mayor en pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos y/o de abuso de alcohol o drogas. Estos pacientes deben someterse a una cuidadosa vigilancia cuando reciben hipnóticos.

Una vez se ha desarrollado dependencia física, la terminación abrupta del tratamiento puede acompañarse de síntomas de abstinencia. Estos pueden consistir de cefaleas o dolor muscular, ansiedad extrema y tensión, inquietud, confusión e irritabilidad. En casos severos, pueden presentarse los siguientes síntomas: desrealización, despersonalización, hiperacusia, entumecimiento y hormigueo de las extremidades, hipersensibilidad a la luz, al ruido y al contacto físico, alucinaciones o convulsiones epilépticas.

Insomnio de rebote

Tras la suspensión del tratamiento hipnótico, puede presentarse un síndrome transitorio en el que los síntomas que condujeron al tratamiento con sedantes/hipnóticos pueden recurrir en forma aumentada. Puede acompañarse de otras reacciones, incluyendo

cambios de humor, ansiedad e inquietud. Es importante que el paciente esté advertido de la posibilidad de fenómenos de rebote, a fin de minimizar la ansiedad relacionada con tales síntomas, los cuales podrían presentarse al discontinuar la medicación. En el caso de los agentes sedativos/hipnóticos de corta duración de acción, los fenómenos de abstinencia pueden manifestarse dentro del intervalo de las dosis.

- Heridas severas:

Debido a sus propiedades farmacológicas, zolpidem puede causar somnolencia y disminución en el nivel de conciencia, la cual puede llevar a caídas y por consiguiente a heridas severas.

Pacientes con Síndrome de Prolongación de QT:

Un estudio cardíaco electrofisiológico, in vitro, mostró que en condiciones experimentales usando concentraciones muy altas y células madre pluripotenciales, zolpidem puede reducir las corrientes de potasio relacionadas hERG. La potencial consecuencia en pacientes con síndrome congénito de prolongación de QT es desconocida. Como medida de precaución, la relación riesgo/beneficio del tratamiento de zolpidem en pacientes con síndrome congénito conocido de prolongación de QT debe ser considerado cuidadosamente.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustarse al concepto emitido mediante Acta No. 14 de 2013, numeral 3.6.2., en el sentido de disminuir la dosis de 10 mg a 5 mg en tabletas de liberación inmediata y de 12.5 mg a 6.25 mg en tabletas de liberación prolongada para los productos de la referencia.

**3.4.11. PLAQUINOL® 200 mg TABLETAS
PLAQUINOL® 400 mg TABLETAS**

Expediente : 29818 / 19942195
Radicado : 2017025169 / 2017025166
Fecha : 24/04/2017
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición:

- Cada Tableta de Plaquinol® 200 mg contiene: Hidroxicloroquina Sulfato 200mg. Equivalente a Hidroxicloroquina Base 155 mg
- Cada Tableta de Plaquinol® 400 mg contiene: Hidroxicloroquina Sulfato 400mg

Forma Farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Antiamebiano, antipalúdico, manejo de artritis reumatoidea refractaria a las terapias de primera línea como antiinflamatorios no esteroides. Tratamiento de lupus eritematoso sistémico y discoide.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento, úlcera péptica, neuropatías, discrasias sanguíneas, embarazo, debe administrarse con precaución en pacientes.

Advertencias: Antes de iniciar tratamiento a largo plazo, debe practicarse un examen oftalmológico cuidadoso para ambos ojos, con oftalmoscopio, para determinación de agudeza visual, campo visual central, visión del color y fondo de ojo. Después, el examen debe repetirse al menos una vez al año. La toxicidad retiniana se relaciona directamente con la dosis. El riesgo de lesiones retinianas es bajo con dosis diarias de hasta 6.5 mg/kg de peso corporal. El exceder la dosis diaria recomendada incrementa en forma notable el riesgo de toxicidad retiniana. El examen oftalmoscópico debe ser más frecuente y adaptado al paciente, en las siguientes situaciones: dosis diarias que excedan de 6.5 mg/kg de peso corporal ideal. El uso del peso corporal absoluto como guía para la posología, podría resultar en sobredosificación en personas obesas; insuficiencia renal dosis acumulativas superiores a 200g ancianos disminución de la agudeza visual. Si se presenta algún trastorno visual (agudeza visual, visión de color), debe suspenderse inmediatamente el medicamento y observarse estrechamente al paciente por posible progresión del trastorno. Los cambios retinianos (y los trastornos visuales) pueden progresar incluso después de suspender la terapia. La hidroxicloroquina ha demostrado causar hipoglucemia severa inclusive con pérdida de la conciencia, que puede amenazar la vida de los pacientes tratados con o sin medicamentos antidiabéticos. Los pacientes tratados con hidroxicloroquina deben ser advertidos sobre el riesgo de hipoglucemia y los signos y síntomas clínicos asociados a ésta. Los pacientes que presentan síntomas clínicos sugestivos de hipoglucemia durante el tratamiento con hidroxicloroquina, deben ser evaluados a través de niveles séricos de glucosa, y tratados de ser necesario. En casos muy raros se han reportado comportamientos suicidas en pacientes tratados con hidroxicloroquina. Desórdenes extrapiramidales pueden ocurrir con el tratamiento con hidroxicloroquina.

Nuevas precauciones: Casos de cardiomiopatía que resultan en falla cardíaca, en algunos casos con desenlaces fatales, han sido reportados en pacientes tratados con plaquinol®. Se recomienda monitoreo clínico de los signos y síntomas de cardiomiopatía y se debe suspender plaquinol® si la cardiomiopatía se desarrolla. Se debe considerar toxicidad crónica cuando se diagnostican trastornos de conducción (bloqueo de rama/bloqueo cardíaco auriculoventricular), así como hipertrofia biventricular. Debe tenerse cautela en pacientes con enfermedad hepática o renal, en los que podría ser necesario reducir la dosis, lo mismo que en aquellos que reciben medicamentos que, se sabe, afectan estos órganos. Adminístrese con precaución en

pacientes con alcoholismo o conjuntamente con medicamentos hepatotóxicos. Evítese tomar este producto simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol. También debe tenerse cautela en pacientes con trastornos neurológicos, gastrointestinales (por ejemplo úlcera péptica) o sanguíneos, en pacientes con sensibilidad a quinina y en pacientes con deficiencia de 6-fosfato dehidrogenasa, porfiria y psoriasis. Los pacientes con terapia a largo plazo deben practicarse recuento sanguíneo completo en forma periódica y debe suspenderse la hidroxiquina si se producen alteraciones. Los niños pequeños son particularmente sensibles a los efectos tóxicos de 4-aminoquinolonas. Por tanto, los pacientes deben estar advertidos de mantener hidroxiquina fuera del alcance de los niños. todos los pacientes en terapia a largo plazo deben someterse a examen periódico de la función musculoesquelética y de los reflejos tendinosos. Si se presenta debilidad, debe suspenderse el medicamento. Malaria: hidroxiquina no es efectiva contra cepas de *p. falciparum* resistentes a cloroquina, y no es activa contra las formas exo-eritrocíticas de *p. vivax*, *p. ovale* y *p. malariae*. Por tanto, no prevendrá la infección debida a estos organismos cuando se administra en forma profiláctica ni prevendrá la recaída de la infección debida a estos organismos.

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 en precauciones y advertencias.
- Aprobación de Información Prescriptiva Plaquinol - Hidroxiquina según CCDS V10 LRC 27 de Octubre 2.016.Revisión Febrero 2.017

Nuevas Advertencias:

Antes de iniciar tratamiento a largo plazo, debe practicarse un examen oftalmológico cuidadoso para ambos ojos, con oftalmoscopio, para determinación de agudeza visual, campo visual central, visión del color y fondo de ojo.

Después, el examen debe repetirse al menos una vez al año.

La toxicidad retiniana se relaciona directamente con la dosis. El riesgo de lesiones retinianas es bajo con dosis diarias de hasta 6.5 mg/kg de peso corporal. El exceder la dosis diaria recomendada incrementa en forma notable el riesgo de toxicidad retiniana.

El examen oftalmoscópico debe ser más frecuente y adaptado al paciente, en las siguientes situaciones:

Dosis diarias que excedan de 6.5 mg/kg de peso corporal ideal. El uso del peso corporal absoluto como guía para la posología, podría resultar en sobredosificación en personas obesas;

Insuficiencia renal

Dosis acumulativas superiores a 200g

Ancianos

Disminución de la agudeza visual.

Si se presenta algún trastorno visual (agudeza visual, visión de color), debe suspenderse inmediatamente el medicamento y observarse estrechamente al paciente por posible progresión del trastorno. Los cambios retinianos (y los trastornos visuales) pueden progresar incluso después de suspender la terapia

El uso concomitante de hidroxiclороquina con medicamentos conocidos de inducir toxicidad retinal, como tamoxifén no es recomendado.

La Hidroxiclороquina ha demostrado causar hipoglucemia severa inclusive con pérdida de la conciencia, que puede amenazar la vida de los pacientes tratados con o sin medicamentos antidiabéticos. Los pacientes tratados con hidroxiclороquina deben ser advertidos sobre el riesgo de hipoglucemia y los signos y síntomas clínicos asociados a ésta. Los pacientes que presentan síntomas clínicos sugestivos de hipoglucemia durante el tratamiento con hidroxiclороquina, deben ser evaluados a través de niveles séricos de glucosa, y tratados de ser necesario.

En casos muy raros se han reportado comportamientos suicidas en pacientes tratados con hidroxiclороquina.

Desórdenes extrapiramidales pueden ocurrir con el tratamiento con Hidroxiclороquina.

Nuevas Precauciones:

Casos de cardiomiopatía que resultan en falla cardíaca, en algunos casos con desenlaces fatales, han sido reportados en pacientes tratados con Plaquinol®. Se recomienda monitoreo clínico de los signos y síntomas de cardiomiopatía y se debe suspender Plaquinol® si la cardiomiopatía se desarrolla. Se debe considerar toxicidad crónica cuando se diagnostican trastornos de conducción (bloqueo de rama/bloqueo cardíaco auriculoventricular), así como hipertrofia biventricular.

Debe tenerse cautela en pacientes con enfermedad hepática o renal, en los que podría ser necesario reducir la dosis, lo mismo que en aquellos que reciben medicamentos que, se sabe, afectan estos órganos. Adminístrese con precaución en pacientes con alcoholismo o conjuntamente con medicamentos hepatotóxicos. Evítese tomar este producto simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol.

También debe tenerse cautela en pacientes con trastornos neurológicos, gastrointestinales (por ejemplo úlcera péptica) o sanguíneos, en pacientes con sensibilidad a quinina y en pacientes con deficiencia de 6-fosfato dehidrogenasa, porfiria y psoriasis.

Los pacientes con terapia a largo plazo deben practicarse recuento sanguíneo completo en forma periódica y debe suspenderse la hidroxiclороquina si se producen alteraciones.

Los niños pequeños son particularmente sensibles a los efectos tóxicos de 4-aminoquinolonas. Por tanto, los pacientes deben estar advertidos de mantener hidroxiclороquina fuera del alcance de los niños.

Todos los pacientes en terapia a largo plazo deben someterse a examen periódico de la función musculoesquelética y de los reflejos tendinosos. Si se presenta debilidad, debe suspenderse el medicamento.

Malaria: Hidroxiclороquina no es efectiva contra cepas de *P. falciparum* resistentes a cloroquina, y no es activa contra las formas exo-eritrocíticas de *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae*. Por tanto, no prevendrá la infección debida a estos organismos cuando se administra en forma profiláctica ni prevendrá la recaída de la infección debida a estos organismos.

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 en precauciones y advertencias.**
- **Información Prescriptiva Plaquinol - Hidroxiclороquina según CCDS V10 LRC 27 de Octubre 2.016.Revisión Febrero 2.017**

Nuevas Advertencias:

Antes de iniciar tratamiento a largo plazo, debe practicarse un examen oftalmológico cuidadoso para ambos ojos, con oftalmoscopio, para determinación de agudeza visual, campo visual central, visión del color y fondo de ojo.

Después, el examen debe repetirse al menos una vez al año.

La toxicidad retiniana se relaciona directamente con la dosis. El riesgo de lesiones retinianas es bajo con dosis diarias de hasta 6.5 mg/kg de peso corporal. El exceder la dosis diaria recomendada incrementa en forma notable el riesgo de toxicidad retiniana.

El examen oftalmoscópico debe ser más frecuente y adaptado al paciente, en las siguientes situaciones:

Dosis diarias que excedan de 6.5 mg/kg de peso corporal ideal. El uso del peso corporal absoluto como guía para la posología, podría resultar en sobredosificación en personas obesas;

Insuficiencia renal

Dosis acumulativas superiores a 200g

Ancianos

Disminución de la agudeza visual.

Si se presenta algún trastorno visual (agudeza visual, visión de color), debe suspenderse inmediatamente el medicamento y observarse estrechamente al paciente por posible progresión del trastorno. Los cambios retinianos (y los trastornos visuales) pueden progresar incluso después de suspender la terapia

El uso concomitante de hidroxicloroquina con medicamentos conocidos de inducir toxicidad retinal, como tamoxifén no es recomendado.

La Hidroxicloroquina ha demostrado causar hipoglicemia severa inclusive con pérdida de la conciencia, que puede amenazar la vida de los pacientes tratados con o sin medicamentos antidiabéticos. Los pacientes tratados con hidroxicloroquina deben ser advertidos sobre el riesgo de hipoglucemia y los signos y síntomas clínicos asociados a ésta. Los pacientes que presentan síntomas clínicos sugestivos de hipoglucemia durante el tratamiento con hidroxicloroquina, deben ser evaluados a través de niveles séricos de glucosa, y tratados de ser necesario.

En casos muy raros se han reportado comportamientos suicidas en pacientes tratados con hidroxicloroquina.

Desórdenes extrapiramidales pueden ocurrir con el tratamiento con Hidroxicloroquina.

Nuevas Precauciones:

Casos de cardiomiopatía que resultan en falla cardíaca, en algunos casos con desenlaces fatales, han sido reportados en pacientes tratados con Plaquinol®. Se recomienda monitoreo clínico de los signos y síntomas de cardiomiopatía y se debe suspender Plaquinol® si la cardiomiopatía se desarrolla. Se debe considerar toxicidad crónica cuando se diagnostican trastornos de conducción (bloqueo de rama/bloqueo cardíaco auriculoventricular), así como hipertrofia biventricular.

Debe tenerse cautela en pacientes con enfermedad hepática o renal, en los que podría ser necesario reducir la dosis, lo mismo que en aquellos que reciben medicamentos que, se sabe, afectan estos órganos. Adminístrese con precaución

en pacientes con alcoholismo o conjuntamente con medicamentos hepatotóxicos. Evítese tomar este producto simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol.

También debe tenerse cautela en pacientes con trastornos neurológicos, gastrointestinales (por ejemplo úlcera péptica) o sanguíneos, en pacientes con sensibilidad a quinina y en pacientes con deficiencia de 6-fosfato dehidrogenasa, porfiria y psoriasis.

Los pacientes con terapia a largo plazo deben practicarse recuento sanguíneo completo en forma periódica y debe suspenderse la hidroxiclороquina si se producen alteraciones.

Los niños pequeños son particularmente sensibles a los efectos tóxicos de 4-aminoquinolonas. Por tanto, los pacientes deben estar advertidos de mantener hidroxiclороquina fuera del alcance de los niños.

Todos los pacientes en terapia a largo plazo deben someterse a examen periódico de la función musculoesquelética y de los reflejos tendinosos. Si se presenta debilidad, debe suspenderse el medicamento.

Malaria: Hidroxiclороquina no es efectiva contra cepas de *P. falciparum* resistentes a cloroquina, y no es activa contra las formas exo-eritrocíticas de *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae*. Por tanto, no prevendrá la infección debida a estos organismos cuando se administra en forma profiláctica ni prevendrá la recaída de la infección debida a estos organismos.

3.4.12. CUBICIN® POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE O INFUSIÓN 350mg CUBICIN® POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE 500mg

Expediente : 19981180/ 19981181
Radicado : 2017032087/ 2017032092
Fecha : 09/03/2017
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S

Composición:

- Cada Vial con Polvo Liofilizado contiene 350 mg de daptomicina
- Cada vial con Polvo Liofilizado contiene 500 mg de daptomicina

Forma Farmacéutica: Polvo Liofilizado para reconstituir a Solución Inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de las infecciones complicadas de la piel y las partes blandas y de las infecciones sanguíneas (bacteremia) por staphylococcus aureus, incluida la endocarditis infecciosa derecha producida por cepas resistentes o sensibles a la meticilina, en los adultos. Es activo solamente contra las bacterias gram positivas. En las infecciones mixtas en las que se sospecha la participación de bacterias gram-negativas o de ciertos tipos de bacterias anaerobias, cubicin debe coadministrarse con uno o varios antibacterianos adecuados

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la daptomicina o alguno de sus excipientes. Este medicamento no está indicado en neumonía, ni en endocarditis infecciosa izquierda.

Reacciones anafilácticas o de hipersensibilidad:

Se han notificado reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad con el uso de casi todos los antibacterianos, incluido cubicin. si se produce una reacción alérgica a cubicin, se debe suspender su administración e instaurar el tratamiento apropiado.

Neumonía:

cubicin no está indicado para el tratamiento de la neumonía. en los estudios clínicos se ha demostrado que cubicin no es eficaz como tratamiento de la neumonía extrahospitalaria (neumonía por inhalación o por transmisión aérea), debido a que se une al tensioactivo pulmonar, con la consiguiente inactivación.

Efectos sobre el músculo esquelético:

Se han comunicado elevaciones de la creatina-cinasa plasmática, así como mialgia, debilidad y rabdomiólisis durante el tratamiento con cubicin.

Se recomienda:

- Vigilar a los pacientes que reciben cubicin para detectar la aparición de mialgias o de debilidad muscular, especialmente en las partes acras de las extremidades.
- Determinar la concentración de creatina-cinasa al inicio y a intervalos regulares durante el tratamiento (al menos una vez por semana) en los pacientes que reciben cubicin, con mayor frecuencia en las personas que reciben tratamiento simultáneo (o han recibido un tratamiento reciente) con un inhibidor de la hmg-coa reductasa.
- Vigilar más de una vez por semana a los pacientes que presentan elevaciones de la creatina-cinasa durante el tratamiento con cubicin.
- Suspender definitivamente la administración de cubicin en los pacientes con signos y síntomas criptógenos de miopatía acompañados de elevaciones de la creatina-cinasa por encima de 1000 u/l (aproximadamente 5 veces mayor que el límite superior del intervalo normal de valores [Isn]), así como en los pacientes

asintomáticos con elevaciones considerables de la creatina-cinasa, superiores a 2000 u/l ($=10 \times \text{Isn}$).

- Considerar la posibilidad de interrumpir temporalmente la administración de medicamentos asociados a rhabdomiólisis, como los inhibidores de la hmg-coa reductasa, en los pacientes que reciben cubicin.

Neuropatía periférica:

Los facultativos deben estar atentos a la aparición de signos y síntomas de neuropatía periférica en los pacientes que reciben cubicin.

No se debe administrar cubicin a los pacientes menores de un año porque cabría la posibilidad de que se produjeran efectos musculares, neuromusculares o del sistema nervioso (central o periférico) como los observados en perros recién nacidos.

Neumonía eosinofílica:

Se han notificado casos de neumonía eosinofílica en pacientes tratados con cubicin. En los casos notificados asociados a cubicin, los pacientes tenían fiebre, disnea con insuficiencia respiratoria hipóxica, e infiltrados pulmonares difusos. Por lo general, la neumonía eosinofílica se manifestaba entre 2 y 4 semanas después del inicio del tratamiento con cubicin y cedía al cesar el mismo e instaurar un tratamiento corticoesteroideo. Se han registrado recidivas de neumonía eosinofílica tras una nueva exposición al medicamento. Los pacientes que padezcan tales signos y síntomas durante el tratamiento con cubicin deben ser objeto de una evaluación médica inmediata que incluya, si procede, un lavado broncoalveolar a fin de desechar otras causas (p. ej., bacteriosis, micosis, parasitosis, comedicación) y debe suspenderse sin demora la administración de cubicin. Se recomienda un tratamiento con corticoesteroides sistémicos.

Diarrea asociada a clostridium difficile:

Se han notificado casos de diarrea asociada a clostridium difficile con el uso de casi todos los antibacterianos, como cubicin. Si se sospecha o se confirma la aparición de tal diarrea, puede que sea necesario retirar el tratamiento con cubicin e instituir un tratamiento sustitutivo adecuado, si procede clínicamente.

Persistencia o recidiva de la bacteriemia y la endocarditis por s. aureus:

Se deben realizar hemocultivos repetidos a los pacientes que padezcan una bacteriemia o una endocarditis por s. aureus de carácter persistente o recidivante, o cuya respuesta clínica sea insuficiente. Si el hemocultivo da positivo con respecto a s. aureus, debe realizarse un antibiograma para determinar la concentración inhibidora mínima de la cepa aislada mediante un procedimiento convencional. También debe realizarse una evaluación diagnóstica del paciente para descartar la posibilidad de que existan focos ocultos de infección. Puede que sea necesario proceder a intervenciones

quirúrgicas apropiadas (p. ej., desbridamiento, eliminación de prótesis, sustitución de válvulas) o cambiar el tratamiento antibacteriano.

Microrganismos no sensibles:

El uso de antibacterianos puede propiciar la proliferación excesiva de microorganismos no sensibles. En caso de sobreinfección durante la terapia, deben tomarse las medidas apropiadas.

Poblaciones especiales:

Disfunción renal:

En los pacientes con disfunción renal es preciso controlar la función renal y la concentración de creatina-cinasa más de una vez por semana.

Interferencia de pruebas serológicas:

Interacciones farmacológicas y con pruebas analíticas:

Se ha observado una falsa prolongación del tiempo de protrombina (TP) y una falsa elevación del índice internacional normalizado (IIN) cuando se utilizan como reactivas ciertas tromboplastinas recombinadas.

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

- Modificación de Advertencias y Precauciones
- Modificación de Reacciones Adversas
- Aprobación de Inserto e Información Para Prescribir 01-2017

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Reacciones anafilácticas o de hipersensibilidad:

Se han notificado reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad con el uso de casi todos los antibacterianos, incluido Cubicin®. Si se produce una reacción alérgica a Cubicin®, se debe suspender su administración e instaurar el tratamiento apropiado.

Neumonía:

Cubicin® no está indicado para el tratamiento de la neumonía. En los estudios clínicos se ha demostrado que Cubicin® no es eficaz como tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad, debido a que se une al factor surfactante pulmonar, con la consiguiente inactivación.

Efectos sobre el músculo esquelético

Se han comunicado elevaciones de la creatina-fofoquinasa plasmática, dolores musculares, debilidad y/o rabdomiólisis durante el tratamiento con CUBICIN®. Se recomienda:

- Vigilar a los pacientes que reciben Cubicin® para detectar la aparición de dolor muscular o de debilidad muscular, especialmente en la cara anterior de las extremidades.
- En pacientes que reciben Cubicin®, determinar la concentración de creatina-fosfoquinasa al inicio y a intervalos regulares durante el tratamiento (al menos una vez por semana), y con mayor frecuencia en pacientes que reciben tratamiento concomitante previo reciente con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa o en aquellos con elevaciones de la creatina-fosfoquinasa que ocurren durante el tratamiento con Cubicin®
- En pacientes con disfunción renal se debe monitorear tanto la función renal como la creatina-fosfoquinasa más de una vez por semana. Suspender definitivamente la administración de Cubicin® en los pacientes con signos y síntomas inexplicados de miopatía acompañados de elevaciones de la creatina-fosfoquinasa por encima de 1000 U/l (aproximadamente 5 veces mayor que el límite superior del intervalo normal de valores [LSN]), así como en los pacientes asintomáticos con elevaciones considerables de la creatina-fosfoquinasa, superiores a 2000 U/l ($\geq 10 \times \text{LSN}$).
- Considerar la posibilidad de interrumpir temporalmente la administración de medicamentos asociados a rabdomiólisis, como los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, en los pacientes que reciben Cubicin®.

Neuropatía periférica

Los facultativos deben estar atentos a la aparición de signos y síntomas de neuropatía periférica en los pacientes que reciben Cubicin®.

No se debe administrar Cubicin® a los pacientes menores de un año porque cabría la posibilidad de que se produjeran efectos musculares, neuromusculares o del sistema nervioso (central o periférico) como los observados en perros recién nacidos.

Neumonía eosinofílica

Se han notificado casos de neumonía eosinofílica en pacientes tratados con Cubicin®. En los casos notificados asociados a Cubicin®, los pacientes tenían fiebre, disnea con insuficiencia respiratoria hipoxémica, e infiltrados pulmonares difusos o neumonía en organización. Por lo general, la neumonía eosinofílica se manifestaba entre 2 y 4 semanas después del inicio del tratamiento con Cubicin® y cedía al cesar el mismo e instaurar un tratamiento con corticosteroides sistémicos. Se han registrado recidivas de neumonía eosinofílica tras una nueva exposición al medicamento. Los pacientes que padezcan tales signos y síntomas durante el tratamiento con Cubicin® deben ser objeto de una evaluación médica inmediata y debe suspenderse inmediatamente la administración de Cubicin®. Se recomienda un tratamiento con corticoesteroides sistémicos.

Diarrea asociada a Clostridium difficile:

Se han notificado casos de diarrea asociada a *Clostridium difficile* con el uso de casi todos los antibacterianos, como Cubicin®. Si se sospecha o se confirma la aparición de tal diarrea, puede que sea necesario retirar el tratamiento con Cubicin® e instituir un tratamiento sustitutivo adecuado, si procede clínicamente.

Persistencia o recidiva de la bacteriemia/endocarditis por *S. aureus*

Se deben realizar hemocultivos repetidos a los pacientes que padezcan una bacteriemia/endocarditis por *S. aureus* de carácter persistente o recidivante, o cuya respuesta clínica sea insuficiente. Si el hemocultivo da positivo con respecto a *S. aureus*, debe realizarse un antibiograma para determinar la concentración inhibidora mínima de la cepa aislada mediante un procedimiento convencional. También debe realizarse una evaluación diagnóstica del paciente para descartar la posibilidad de que existan focos ocultos de infección. Puede que sea necesario proceder a intervenciones quirúrgicas apropiadas (p. ej., desbridamiento, eliminación de prótesis, sustitución de válvulas) o cambiar el tratamiento antibacteriano.

Interacciones farmacológicas y con pruebas analíticas:

Se ha observado una falsa prolongación del tiempo de protrombina (TP) y una falsa elevación del INR (International Normalized Ratio, por sus siglas en inglés) cuando se utilizan como reactivas ciertas tromboplastinas recombinantes para el ensayo

Microorganismos no sensibles

El uso de antibacterianos puede propiciar la proliferación excesiva de microorganismos no sensibles. En caso de sobreinfección durante la terapia, deben tomarse las medidas apropiadas.

Nuevas Reacciones Adversas:

Experiencia post-mercadeo

Las siguientes reacciones adversas no mencionadas arriba, han sido reportadas durante la experiencia post-comercialización a nivel mundial:

- Desordenes del sistema inmune
Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo pero no limitado a anafilaxia, angioedema, exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés) y eosinofilia pulmonar.
- Infecciones e infestaciones
Diarrea asociada a *Clostridium difficile*.
- Investigaciones
Aumento de mioglobina

- Trastornos musculo esqueléticos, del tejido conectivo y huesos
Rabdomiólisis
- Trastornos del sistema nervioso
Neuropatía periférica
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastino
Tos
- Neumonía eosinofílica:
Neumonía en organización
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Exantema ampolloso vesicular con o sin afectación de la mucosa
Pustulosis exantemática generalizada aguda.

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 advertencias y precauciones**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto e Información para prescribir 01-2017**

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Reacciones anafilácticas o de hipersensibilidad:

Se han notificado reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad con el uso de casi todos los antibacterianos, incluido Cubicin®. Si se produce una reacción alérgica a Cubicin®, se debe suspender su administración e instaurar el tratamiento apropiado.

Neumonía:

Cubicin® no está indicado para el tratamiento de la neumonía. En los estudios clínicos se ha demostrado que Cubicin® no es eficaz como tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad, debido a que se une al factor surfactante pulmonar, con la consiguiente inactivación.

Efectos sobre el músculo esquelético

Se han comunicado elevaciones de la creatina-fofoquinasa plasmática, dolores musculares, debilidad y/o rabdomiólisis durante el tratamiento con CUBICIN®. Se recomienda:

- Vigilar a los pacientes que reciben Cubicin® para detectar la aparición de dolor muscular o de debilidad muscular, especialmente en la cara anterior de las extremidades.
- En pacientes que reciben Cubicin®, determinar la concentración de creatina-fosfoquinasa al inicio y a intervalos regulares durante el tratamiento (al menos una vez por semana), y con mayor frecuencia en pacientes que reciben tratamiento concomitante previo reciente con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa o en aquellos con elevaciones de la creatina-fosfoquinasa que ocurren durante el tratamiento con Cubicin®
- En pacientes con disfunción renal se debe monitorear tanto la función renal como la creatina-fosfoquinasa más de una vez por semana. Suspender definitivamente la administración de Cubicin® en los pacientes con signos y síntomas inexplicados de miopatía acompañados de elevaciones de la creatina-fosfoquinasa por encima de 1000 U/l (aproximadamente 5 veces mayor que el límite superior del intervalo normal de valores [LSN]), así como en los pacientes asintomáticos con elevaciones considerables de la creatina-fosfoquinasa, superiores a 2000 U/l ($\geq 10 \times \text{LSN}$).
- Considerar la posibilidad de interrumpir temporalmente la administración de medicamentos asociados a rabdomiólisis, como los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, en los pacientes que reciben Cubicin®.

Neuropatía periférica

Los facultativos deben estar atentos a la aparición de signos y síntomas de neuropatía periférica en los pacientes que reciben Cubicin®.

No se debe administrar Cubicin® a los pacientes menores de un año porque cabría la posibilidad de que se produjeran efectos musculares, neuromusculares o del sistema nervioso (central o periférico) como los observados en perros recién nacidos.

Neumonía eosinofílica

Se han notificado casos de neumonía eosinofílica en pacientes tratados con Cubicin®. En los casos notificados asociados a Cubicin®, los pacientes tenían fiebre, disnea con insuficiencia respiratoria hipoxémica, e infiltrados pulmonares difusos o neumonía en organización. Por lo general, la neumonía eosinofílica se manifestaba entre 2 y 4 semanas después del inicio del tratamiento con Cubicin® y cedía al cesar el mismo e instaurar un tratamiento con corticosteroides sistémicos. Se han registrado recidivas de neumonía eosinofílica tras una nueva exposición al medicamento. Los pacientes que padezcan tales signos y síntomas durante el tratamiento con Cubicin® deben ser objeto de una evaluación médica inmediata y debe suspenderse inmediatamente la administración de Cubicin®. Se recomienda un tratamiento con corticosteroides sistémicos.

Diarrea asociada a Clostridium difficile:

Se han notificado casos de diarrea asociada a Clostridium difficile con el uso de casi todos los antibacterianos, como Cubicin®. Si se sospecha o se confirma la aparición de tal diarrea, puede que sea necesario retirar el tratamiento con Cubicin® e instituir un tratamiento sustitutivo adecuado, si procede clínicamente.

Persistencia o recidiva de la bacteriemia/endocarditis por S. aureus

Se deben realizar hemocultivos repetidos a los pacientes que padezcan una bacteriemia/endocarditis por S. aureus de carácter persistente o recidivante, o cuya respuesta clínica sea insuficiente. Si el hemocultivo da positivo con respecto a S. aureus, debe realizarse un antibiograma para determinar la concentración inhibidora mínima de la cepa aislada mediante un procedimiento convencional. También debe realizarse una evaluación diagnóstica del paciente para descartar la posibilidad de que existan focos ocultos de infección. Puede que sea necesario proceder a intervenciones quirúrgicas apropiadas (p. ej., desbridamiento, eliminación de prótesis, sustitución de válvulas) o cambiar el tratamiento antibacteriano.

Interacciones farmacológicas y con pruebas analíticas:

Se ha observado una falsa prolongación del tiempo de protrombina (TP) y una falsa elevación del INR (International Normalized Ratio, por sus siglas en inglés) cuando se utilizan como reactivas ciertas tromboplastinas recombinantes para el ensayo

Microorganismos no sensibles

El uso de antibacterianos puede propiciar la proliferación excesiva de microorganismos no sensibles. En caso de sobreinfección durante la terapia, deben tomarse las medidas apropiadas.

Nuevas Reacciones Adversas:

Experiencia post-mercadeo

Las siguientes reacciones adversas no mencionadas arriba, han sido reportadas durante la experiencia post-comercialización a nivel mundial:

- **Desordenes del sistema inmune**
Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo pero no limitado a anafilaxia, angioedema, exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés) y eosinofilia pulmonar.
- **Infecciones e infestaciones**
Diarrea asociada a Clostridium difficile.

- **Investigaciones**
Aumento de mioglobina
- **Trastornos musculo esqueléticos, del tejido conectivo y huesos**
Rabdomiólisis
- **Trastornos del sistema nervioso**
Neuropatía periférica
- **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastino**
Tos
- **Neumonía eosinofílica:**
Neumonía en organización
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Exantema ampolloso vesicular con o sin afectación de la mucosa
Pustulosis exantemática generalizada aguda.

3.4.13. UTROGESTAN 100 mg CAPSULAS

Expediente : 19906703
 Radicado : 2017033217
 Fecha : 13/03/2017
 Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada cápsula contiene 100mg de Progesterona Micronizada

Forma Farmacéutica: Cápsula Blanda

Indicaciones:

Vía Oral: Trastornos ligados a una insuficiencia en progesterona. Menopausia: Como complemento del tratamiento estrogénico en mujeres con útero intacto.

Vía Vaginal: Reposición en progesterona durante el curso de déficits completos en mujeres ovarioprivadas, trasplante de óvulos. Suplemento de la fase luteal durante el curso de ciclos de fecundación in vitro. Suplementación de la fase luteal durante el curso de ciclos espontáneos o inducidos. En caso de hipofertilidad o esterilidad primaria o secundaria por alteraciones en la ovulación. En casos de amenaza de aborto o prevención de abortos repetitivos por insuficiencia lútea.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a la progesterona o sus ingredientes. Tromboflebitis, trastornos tromboembólicos, apoplejía cerebral, o pacientes con una historia pasada de estas condiciones. Disfunción o enfermedad hepática severa. Malignidad sospechada o conocida en senos u órganos genitales. Sangrado vaginal no diagnosticado.

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 en Contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación en interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción
- Aprobación de Inserto e Información Para Prescribir Versión Marzo 2017

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la progesterona o a alguno de los excipientes.
- Sangrado vaginal no diagnosticado
- Antecedentes de desórdenes tromboembólicos
- Vía oral: Alteraciones de la función hepática.

Advertencias y Precauciones de Empleo

En caso de somnolencia se recomienda ingerir las cápsulas preferentemente por la noche al acostarse.

La utilización de progesterona en casos de amenaza de aborto o prevención de abortos repetitivos debe estar reservada para los casos en los que la secreción del cuerpo lúteo es insuficiente. Más de la mitad de los abortos espontáneos precoces son debidos a trastornos genéticos. Otros procesos infecciosos o mecánicos pueden ser la causa del aborto. En estos casos la administración de progesterona sólo tendría como efecto el retrasar la expulsión de un embrión muerto o retrasar la interrupción de un embarazo no evolutivo.

La utilización de Utrogestan 100 mg en el curso del embarazo debe reservarse al primer trimestre y debe usarse únicamente por vía vaginal. Existen riesgos de efectos indeseables sobre el hígado durante el 2º y 3º trimestre del embarazo.

El tratamiento en las condiciones de empleo preconizadas no es contraceptivo.

Embarazo:

La progesterona es la hormona que aumenta durante el período del embarazo, por lo que su administración durante el mismo no induce efectos adversos.

Lactancia:

La progesterona se elimina por leche materna, por lo tanto no es aconsejable su administración en mujeres lactando.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se ha descrito riesgo de somnolencia y/o sensaciones vertiginosas relacionadas con el empleo de la progesterona por vía oral. Se advierte de esta posibilidad a conductoras de vehículos y utilizadoras de máquinas peligrosas.

Nuevas Interacciones Con Otros Medicamentos Y Otras formas de Interacción:

En los estudios realizados no se ha observado ninguna interacción clínica significativa. Toma de Utrogestan 100 mg con alimentos y bebidas:

De acuerdo con los estudios realizados se deduce que la ingestión de alimentos después de la toma de las cápsulas incrementa la biodisponibilidad de la progesterona natural micronizada. Por ello se recomienda tomar la medicación a la misma hora, fuera de las comidas, evitando las variaciones en la pauta de administración de un día a otro.

Incompatibilidades

No se han descrito.

Reacciones Adversas

Las reacciones adversas más comunes son:

Vía oral

Somnolencia o sensación de vértigos fugaces. Aparecen de 1 a 3 horas después de la ingestión del producto. En este caso, disminuir la posología en cantidad o modificar el ritmo: 200 mg de progesterona por la noche.

Acortamiento del ciclo menstrual o sangrado intercurrente. Retrasar el comienzo del tratamiento en cada ciclo (por ejemplo: empezar el día 19º en vez del 17º).

Amenorrea (Desaparición de la menstruación).

Todos estos efectos pueden estar relacionados con una sobredosificación.

Vía vaginal

A la posología recomendada no aparecen efectos secundarios de tipo general, como somnolencia o sensación de vértigos fugaces.

Tratamiento En Caso De Sobredosis

La dosis terapéutica utilizada en la mujer (media: 6 mg/Kg/día de progesterona micronizada para una mujer que pese 50 Kg) es 50 veces inferior a la dosis tóxica (toxicidad aguda), por tanto, para alcanzar la dosis tóxica debería ingerirse 150 cápsulas de Utrogestan 100 mg, cantidad que no se encuentra en un envase normal. En caso de sobredosificación o ingestión masiva se pueden producir diversos efectos

tales como desórdenes menstruales, incluso amenorrea y también sedación y alteraciones hepáticas. Estos efectos son reversibles y desaparecen con la supresión del medicamento.

Dosis y Vía De Administración

Dosis:

La pauta posológica se deberá establecer de acuerdo a los niveles plasmáticos hormonales de cada paciente.

Forma de administración

Vía oral:

Tomar las cápsulas con ayuda de un vaso de agua fuera de las comidas. La posología media recomendada será de 200 a 300 mg de progesterona por día, es decir 200 mg por la noche al acostarse o 100 mg por la mañana y 200 mg por la noche al acostarse. En las irregularidades del ciclo, el tratamiento será utilizado diez días por ciclo, habitualmente desde el día 17º hasta el 26º, ambos inclusive, a razón de 200 a 300 mg de progesterona por día.

Como complemento al tratamiento estrogénico en mujeres con útero intacto, la progesterona será asociada durante las dos últimas semanas de cada secuencia mensual de tratamiento estrogénico, siendo la posología de 200 mg de progesterona por día. A continuación se instaurará una pausa de una semana en la que no se administra tratamiento hormonal sustitutivo alguno y en el curso de la cual es habitual observar una hemorragia de privación. Otra posible pauta de tratamiento con dosis bajas (100 mg de progesterona por día) consiste en una toma única por la noche de una cápsula de Utrogestan a lo largo de la duración del tratamiento estrogénico (21 a 25 días/mes). Este tratamiento permite obtener una amenorrea en la mayoría de las pacientes.

Vía vaginal:

Introducir las cápsulas en la vagina profundamente empujándolas con el dedo. Habitualmente se usan las siguientes pautas:

Reposición de progesterona durante el curso de déficits completos en mujeres ovarioprivadas (trasplante de óvulos). Como complemento de un tratamiento estrogénico apropiado: 100 mg de progesterona/día el 13º y el 14º día del ciclo de transferencia. Después 200 mg/día (100 mg de progesterona por la mañana + 100 mg de progesterona por la noche) del 15º día al 25º día del ciclo.

A partir del día 26º y en caso de inicio de embarazo, la dosis se aumenta en 100 mg progesterona/día cada semana, para alcanzar la dosis máxima de 600 mg de

progesterona por día repartidas en tres tomas. Esta posología se mantendrá hasta el 60º día.

Suplementación de la fase luteal durante el curso de ciclos de fecundación in vitro (FIV). La posología recomendada es de 400 a 600 mg de progesterona/día, a partir del día en que se inyecta HCG hasta la 12ª semana de embarazo.

Suplementación de la fase luteal durante el curso de ciclos espontáneos o inducidos, en casos de hipofertilidad o esterilidad primaria o secundaria por disovulación. La posología aconsejada es de 200 a 300 mg de progesterona por día a partir del 17º día del ciclo, durante 10 días y reanudar lo antes posible en caso de ausencia de aparición de la regla y de diagnóstico de embarazo.

Amenaza de aborto o prevención de abortos repetitivos por insuficiencia luteal. La posología recomendada es de 200 a 400 mg de progesterona/día en dos aplicaciones.

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 en Contraindicaciones, precauciones y advertencias**
- **Modificación en interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**
- **Inserto e Información para prescribir versión Marzo 2017**

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

- **Hipersensibilidad a la progesterona o a alguno de los excipientes.**
- **Sangrado vaginal no diagnosticado**
- **Antecedentes de desórdenes tromboembólicos**
- **Vía oral: Alteraciones de la función hepática.**

Advertencias y Precauciones de Empleo:

En caso de somnolencia se recomienda ingerir las cápsulas preferentemente por la noche al acostarse.

La utilización de progesterona en casos de amenaza de aborto o prevención de abortos repetitivos debe estar reservada para los casos en los que la secreción del cuerpo lúteo es insuficiente. Más de la mitad de los abortos espontáneos precoces son debidos a trastornos genéticos. Otros procesos infecciosos o

mecánicos pueden ser la causa del aborto. En estos casos la administración de progesterona sólo tendría como efecto el retrasar la expulsión de un embrión muerto o retrasar la interrupción de un embarazo no evolutivo.

La utilización de Utrogestan 100 mg en el curso del embarazo debe reservarse al primer trimestre y debe usarse únicamente por vía vaginal. Existen riesgos de efectos indeseables sobre el hígado durante el 2º y 3º trimestre del embarazo. El tratamiento en las condiciones de empleo preconizadas no es contraceptivo.

Embarazo:

La progesterona es la hormona que aumenta durante el período del embarazo, por lo que su administración durante el mismo no induce efectos adversos.

Lactancia:

La progesterona se elimina por leche materna, por lo tanto no es aconsejable su administración en mujeres lactando.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se ha descrito riesgo de somnolencia y/o sensaciones vertiginosas relacionadas con el empleo de la progesterona por vía oral. Se advierte de esta posibilidad a conductoras de vehículos y utilizadoras de máquinas peligrosas.

Nuevas Interacciones Con Otros Medicamentos Y Otras formas de Interacción:

En los estudios realizados no se ha observado ninguna interacción clínica significativa. Toma de Utrogestan 100 mg con alimentos y bebidas:

De acuerdo con los estudios realizados se deduce que la ingestión de alimentos después de la toma de las cápsulas incrementa la biodisponibilidad de la progesterona natural micronizada. Por ello se recomienda tomar la medicación a la misma hora, fuera de las comidas, evitando las variaciones en la pauta de administración de un día a otro.

Incompatibilidades

No se han descrito.

Reacciones Adversas

Las reacciones adversas más comunes son:

Vía oral

Somnolencia o sensación de vértigos fugaces. Aparecen de 1 a 3 horas después de la ingestión del producto. En este caso, disminuir la posología en cantidad o modificar el ritmo: 200 mg de progesterona por la noche.

Acortamiento del ciclo menstrual o sangrado intercurrente. Retrasar el comienzo del tratamiento en cada ciclo (por ejemplo: empezar el día 19° en vez del 17°).

Amenorrea (Desaparición de la menstruación).

Todos estos efectos pueden estar relacionados con una sobredosificación.

Vía vaginal

A la posología recomendada no aparecen efectos secundarios de tipo general, como somnolencia o sensación de vértigos fugaces.

Tratamiento En Caso De Sobredosis

La dosis terapéutica utilizada en la mujer (media: 6 mg/Kg/día de progesterona micronizada para una mujer que pese 50 Kg) es 50 veces inferior a la dosis tóxica (toxicidad aguda), por tanto, para alcanzar la dosis tóxica debería ingerirse 150 cápsulas de Utrogestan 100 mg, cantidad que no se encuentra en un envase normal. En caso de sobredosificación o ingestión masiva se pueden producir diversos efectos tales como desórdenes menstruales, incluso amenorrea y también sedación y alteraciones hepáticas. Estos efectos son reversibles y desaparecen con la supresión del medicamento.

Dosis y Vía De Administración

Dosis:

La pauta posológica se deberá establecer de acuerdo a los niveles plasmáticos hormonales de cada paciente.

Forma de administración

Vía oral:

Tomar las cápsulas con ayuda de un vaso de agua fuera de las comidas. La posología media recomendada será de 200 a 300 mg de progesterona por día, es decir 200 mg por la noche al acostarse o 100 mg por la mañana y 200 mg por la noche al acostarse.

En las irregularidades del ciclo, el tratamiento será utilizado diez días por ciclo, habitualmente desde el día 17° hasta el 26°, ambos inclusive, a razón de 200 a 300 mg de progesterona por día.

Como complemento al tratamiento estrogénico en mujeres con útero intacto, la progesterona será asociada durante las dos últimas semanas de cada secuencia mensual de tratamiento estrogénico, siendo la posología de 200 mg de progesterona por día. A continuación se instaurará una pausa de una semana en la que no se administra tratamiento hormonal sustitutivo alguno y en el curso de la cual es habitual observar una hemorragia de privación. Otra posible pauta de tratamiento con dosis bajas (100 mg de progesterona por día) consiste en una toma única por la noche de una cápsula de Utrogestan a lo largo de la duración

del tratamiento estrogénico (21 a 25 días/mes). Este tratamiento permite obtener una amenorrea en la mayoría de las pacientes.

Vía vaginal:

Introducir las cápsulas en la vagina profundamente empujándolas con el dedo. Habitualmente se usan las siguientes pautas:

Reposición de progesterona durante el curso de déficits completos en mujeres ovarioprivadas (trasplante de óvulos). Como complemento de un tratamiento estrogénico apropiado: 100 mg de progesterona/día el 13° y el 14° día del ciclo de transferencia. Después 200 mg/día (100 mg de progesterona por la mañana + 100 mg de progesterona por la noche) del 15° día al 25° día del ciclo.

A partir del día 26° y en caso de inicio de embarazo, la dosis se aumenta en 100 mg progesterona/día cada semana, para alcanzar la dosis máxima de 600 mg de progesterona por día repartidas en tres tomas. Esta posología se mantendrá hasta el 60° día.

Suplementación de la fase luteal durante el curso de ciclos de fecundación in vitro (FIV). La posología recomendada es de 400 a 600 mg de progesterona/día, a partir del día en que se inyecta HCG hasta la 12ª semana de embarazo.

Suplementación de la fase luteal durante el curso de ciclos espontáneos o inducidos, en casos de hipofertilidad o esterilidad primaria o secundaria por disovulación. La posología aconsejada es de 200 a 300 mg de progesterona por día a partir del 17° día del ciclo, durante 10 días y reanudar lo antes posible en caso de ausencia de aparición de la regla y de diagnóstico de embarazo.

Amenaza de aborto o prevención de abortos repetitivos por insuficiencia luteal. La posología recomendada es de 200 a 400 mg de progesterona/día en dos aplicaciones.

3.4.14. COMBIVIR TABLETAS

Expediente : 224991
Radicado : 2017022430
Fecha : 21/02/2017
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 150mg de Lamivudina y 300mg de Zidovudina

Forma Farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones:

La formulación Combivir se indica en el tratamiento de la infección ocasionada por el VIH.

Contraindicaciones:

El uso de combivir® se contraindica en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida a la lamivudina, zidovudina o a cualquiera de los ingredientes de la preparación. La zidovudina se contraindica en los pacientes con recuentos de neutrófilos anormalmente bajos (inferiores a $0.75 \times 10^9/l$) o niveles de hemoglobina anormalmente bajos (menores de 7.5 g/dl ó 4.65 mmol/l). Por tanto, se contraindica el uso de combivir® en estos pacientes.

Advertencias y precauciones

En esta sección se incluyen las advertencias y precauciones especiales concernientes tanto a la lamivudina como a la zidovudina. No existen advertencias o precauciones adicionales que sean pertinentes a la combinación combivir.

En los casos en que se requiera realizar ajustes en la dosificación, es recomendable administrar preparaciones separadas de lamivudina y zidovudina. En dichos casos, el médico deberá consultar la información individual sobre prescripción de estos medicamentos.

Se debe advertir a los pacientes que no deben emplear concomitantemente medicamentos autoadministrados.

Se debe advertir a los pacientes que aún no se demuestra que la terapia antirretrovírica actual, incluyendo combivir, evite el riesgo de transmitir el VIH a otras personas a través del contacto sexual o por contaminación sanguínea. Se deben seguir tomando precauciones adecuadas.

Existe la posibilidad de que los pacientes tratados con combivir, o con cualquier otra terapia antirretrovírica, sigan desarrollando infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección ocasionada por el VIH. Por tanto, los pacientes deben permanecer bajo estrecha observación clínica por médicos con experiencia en el tratamiento de la infección ocasionada por el VIH.

Efectos adversos hematológicos

Se puede esperar que los pacientes que reciben tratamiento con zidovudina presenten anemia, neutropenia y leucopenia (de ordinario secundaria a la neutropenia). Estos trastornos ocurren con mayor frecuencia cuando se administran dosis superiores de

zidovudina (1200-1500 mg/día), en pacientes con enfermedad por vih en etapa avanzada y en aquellos que exhiben una reserva medular deficiente antes del tratamiento. Por tanto, se deben vigilar cuidadosamente los parámetros hematológicos en los pacientes que reciben tratamiento con combivir.

Generalmente, no se observan estos efectos hematológicos antes de transcurrir de cuatro a seis semanas de terapia. Por lo general, en aquellos pacientes que presentan enfermedad sintomática por VIH en etapa avanzada, es recomendable realizar análisis de sangre cuando menos cada 2 semanas, durante los primeros 3 meses de terapia, y cuando menos una vez al mes en lo sucesivo. En los pacientes que padecen enfermedad por VIH en etapa temprana, casi no se presentan efectos adversos hematológicos. Dependiendo del estado general del paciente, los análisis de sangre pueden realizarse con menor frecuencia, por ejemplo cada mes o cada tres meses.

es posible que se requiera realizar un ajuste adicional en la dosificación de zidovudina, en caso de que se presente una mielodepresión o anemia severa durante el tratamiento con combivir, o en aquellos pacientes con un deterioro medular preexistente, como por ejemplo, niveles de hemoglobina inferiores a 9 g/dl (5.59 mmol/l) o recuentos de neutrófilos inferiores a $1.0 \times 10^9/l$. Como no es posible realizar ajustes en la dosificación de combivir, deberán emplearse preparaciones separadas de zidovudina y lamivudina.

Pancreatitis

En raras ocasiones se han observado casos de pancreatitis en algunos pacientes tratados con lamivudina y zidovudina. Sin embargo, no es claro si estos casos se debieron al tratamiento medicamentoso, o a la enfermedad por VIH ya existente. Se debe considerar la posibilidad de ocurrencia de pancreatitis cada vez que un paciente desarrolle dolor abdominal, náuseas, vómito o se le detecten marcadores bioquímicos elevados. Se debe suspender la administración de combivir hasta descartar un diagnóstico de pancreatitis.

Acidosis láctica/hepatomegalia severa con esteatosis

Se han comunicado casos de acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, con inclusión de casos mortales, al usar análogos de nucleósido antirretrovíricos, ya sea solos o en combinación, incluyendo lamivudina y zidovudina. La mayoría de estos casos ha tenido lugar en mujeres.

Las manifestaciones clínicas que pueden indicar el desarrollo de acidosis láctica incluyen debilidad generalizada, anorexia y pérdida de peso súbita e inexplicable, así como síntomas gastrointestinales y síntomas respiratorios (disnea y taquipnea).

Se debe tener precaución al administrar combivir particularmente a los que se sabe exhiben factores de riesgo de padecer enfermedades hepáticas. Se debe suspender el tratamiento con combivir en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de

laboratorio que sugieran la presencia de acidosis láctica con o sin hepatitis (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis, aún en ausencia de elevaciones muy notables en los niveles de aminotransferasas).

lipoatrofia

El tratamiento con zidovudina se ha asociado con pérdida de grasa subcutánea. la incidencia y gravedad de la lipoatrofia están relacionadas con la exposición acumulativa. Esta pérdida de grasa es más evidente en la cara, extremidades y nalgas, y sólo puede ser parcialmente reversible y la mejoría puede tomar varios meses cambiando a un régimen libre de zidovudina. Los pacientes debe ser regularmente evaluados para signos de lipoatrofia durante la terapia con combivir y otros productos conteniendo zidovudina (retrovir y trizivir), y si es factible se debería cambiar la terapia a un régimen alternativo si se sospecha el desarrollo de lipoatrofia.

Lípidos séricos y glucosa en sangre

Los niveles de lípidos séricos y glucosa en sangre pueden aumentar durante la terapia antirretroviral. El control de la enfermedad y los cambios en el estilo de vida también pueden ser factores contribuyentes. Se debe tener en consideración la medición de los niveles de lípidos séricos y glucosa en sangre. Las alteraciones de lípidos deben ser manejadas apropiadamente de acuerdo a la clínica.

Síndrome de reconstitución inmunológica

En aquellos pacientes infectados por el VIH, que presentan una deficiencia inmunitaria de grado severo al momento de iniciar la terapia antirretrovírica (tar), puede ocurrir una reacción inflamatoria, a las infecciones oportunistas asintomáticas o residuales, que ocasionen serios trastornos clínicos o un agravamiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se observan dentro de las primeras semanas o meses posteriores a la iniciación de la tar. Ejemplos importantes son la retinitis citomegalovírica, infecciones micobacterianas generalizadas o focales, o ambas, así como neumonía ocasionada por cepas de *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*). Se debe evaluar, sin demora alguna, cualquier síntoma inflamatorio que se presente y, cuando sea necesario, iniciar un tratamiento. También se ha reportado la ocurrencia de trastornos autoinmunes (tales como enfermedad de graves, polimiositis y síndrome de guillain-barre) al presentarse la reconstitución inmunológica, sin embargo, el tiempo para su aparición es mas variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces puede haber una presentación atípica.

Pacientes coinfectados por el virus de hepatitis b

Las pruebas clínicas, así como el uso comercial de la lamivudina, han mostrado que algunos pacientes que padecen enfermedad crónica ocasionada por el virus de hepatitis b (vhb) pueden experimentar indicios clínicos, o de laboratorio, de hepatitis recurrente a la suspensión de la terapia con lamivudina, lo cual podría tener

consecuencias más severas en aquellos pacientes con enfermedad hepática descompensada. Si se suspende la administración de combivir en los pacientes coinfectados con el virus de hepatitis b, debe considerarse una vigilancia periódica tanto de las pruebas de función hepática como de los marcadores de replicación del vhb.

Pacientes coinfectados por el virus de hepatitis c:

Al administrar zidovudina como parte del régimen utilizado en el tratamiento del VIH, se han notificado casos de exacerbación de anemia ocasionada por la administración de ribavirina. Sin embargo, aún no se ha dilucidado el mecanismo exacto.

Por tanto, no se recomienda administrar ribavirina y zidovudina de manera concomitante y, si esto ya se encuentra establecido, se debe contemplar un reemplazo de la zidovudina en un régimen terapéutico antirretrovírico de combinación (art por sus siglas en inglés), ya establecido. Esto es particularmente importante en pacientes con antecedentes conocidos de anemia inducida por la administración de zidovudina.

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 en Contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de Interacciones
- Aprobación de Inserto e Información Para Prescribir Versión GDS20/IP108 de fecha 10 de Noviembre de 2016

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

Advertencias y Precauciones

En esta sección se incluyen las advertencias y precauciones especiales concernientes tanto a la lamivudina como a la zidovudina. No existen advertencias o precauciones adicionales que sean pertinentes a la combinación combivir.

En los casos en que se requiera realizar ajustes en la dosificación, es recomendable administrar preparaciones separadas de lamivudina y zidovudina. En dichos casos, el médico deberá consultar la información individual sobre prescripción de estos medicamentos.

Se debe advertir a los pacientes que no deben emplear concomitantemente medicamentos autoadministrados.

Se debe advertir a los pacientes que aún no se demuestra que la terapia antirretrovírica actual, incluyendo Combivir, evite el riesgo de transmitir el VIH a otras personas a través del contacto sexual o por contaminación sanguínea. Se deben seguir tomando precauciones adecuadas.

Existe la posibilidad de que los pacientes tratados con Combivir, o con cualquier otra terapia antirretrovírica, sigan desarrollando infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección ocasionada por el VIH. Por tanto, los pacientes deben permanecer bajo estrecha observación clínica por médicos con experiencia en el tratamiento de la infección ocasionada por el VIH.

Efectos adversos hematológicos

Se puede esperar que los pacientes que reciben tratamiento con zidovudina presenten anemia, neutropenia y leucopenia (de ordinario secundaria a la neutropenia). Estos trastornos ocurren con mayor frecuencia cuando se administran dosis superiores de zidovudina (1200-1500 mg/día), en pacientes con enfermedad por VIH en etapa avanzada y en aquellos que exhiben una reserva medular deficiente antes del tratamiento. Por tanto, se deben vigilar cuidadosamente los parámetros hematológicos (véase Contraindicaciones) en los pacientes que reciben tratamiento con Combivir.

Generalmente, no se observan estos efectos hematológicos antes de transcurrir de cuatro a seis semanas de terapia. Por lo general, en aquellos pacientes que presentan enfermedad sintomática por VIH en etapa avanzada, es recomendable realizar análisis de sangre cuando menos cada 2 semanas, durante los primeros 3 meses de terapia, y cuando menos una vez al mes en lo sucesivo. En los pacientes que padecen enfermedad por VIH en etapa temprana, casi no se presentan efectos adversos hematológicos. Dependiendo del estado general del paciente, los análisis de sangre pueden realizarse con menor frecuencia, por ejemplo cada mes o cada tres meses.

Es posible que se requiera realizar un ajuste adicional en la dosificación de zidovudina, en caso de que se presente una mielodepresión o anemia severa durante el tratamiento con Combivir, o en aquellos pacientes con un deterioro medular preexistente, como por ejemplo, niveles de hemoglobina inferiores a 9 g/dl (5.59 mmol/l) o recuentos de neutrófilos inferiores a $1.0 \times 10^9/l$. Como no es posible realizar ajustes en la dosificación de Combivir, deberán emplearse preparaciones separadas de zidovudina y lamivudina.

Pancreatitis

En raras ocasiones se han observado casos de pancreatitis en algunos pacientes tratados con lamivudina y zidovudina. Sin embargo, no es claro si estos casos se debieron al tratamiento medicamentoso, o a la enfermedad por VIH ya existente. Se debe considerar la posibilidad de ocurrencia de pancreatitis cada vez que un paciente desarrolle dolor abdominal, náuseas, vómito o se le detecten marcadores bioquímicos elevados. Se debe suspender la administración de Combivir hasta descartar un diagnóstico de pancreatitis.

Acidosis láctica/hepatomegalia severa con esteatosis

Se han comunicado casos de acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, con inclusión de casos mortales, al usar análogos de nucleósido antirretrovíricos, ya sea

solos o en combinación, incluyendo lamivudina y zidovudina. La mayoría de estos casos ha tenido lugar en mujeres.

Las manifestaciones clínicas que pueden indicar el desarrollo de acidosis láctica incluyen debilidad generalizada, anorexia y pérdida de peso súbita e inexplicable, así como síntomas gastrointestinales y síntomas respiratorios (disnea y taquipnea).

Se debe tener precaución al administrar Combivir particularmente a los que se sabe exhiben factores de riesgo de padecer enfermedades hepáticas. Se debe suspender el tratamiento con Combivir en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieran la presencia de acidosis láctica con o sin hepatitis (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis, aún en ausencia de elevaciones muy notables en los niveles de aminotransferasas).

Lipoatrofia

El tratamiento con zidovudina se ha asociado con pérdida de grasa subcutánea. La incidencia y gravedad de la lipoatrofia están relacionadas con la exposición acumulativa. Esta pérdida de grasa es más evidente en la cara, extremidades y nalgas, y sólo puede ser parcialmente reversible y la mejoría puede tomar varios meses cambiando a un régimen libre de zidovudina. Los pacientes debe ser regularmente evaluados para signos de lipoatrofia durante la terapia con Combivir y otros productos conteniendo zidovudina (Retrovir y Trizivir), y si es factible se debería cambiar la terapia a un régimen alternativo si se sospecha el desarrollo de lipoatrofia.

Lípidos séricos y glucosa en sangre

Los niveles de lípidos séricos y glucosa en sangre pueden aumentar durante la terapia antirretroviral. El control de la enfermedad y los cambios en el estilo de vida también pueden ser factores contribuyentes. Se debe tener en consideración la medición de los niveles de lípidos séricos y glucosa en sangre. Las alteraciones de lípidos deben ser manejadas apropiadamente de acuerdo a la clínica.

Síndrome de Reconstitución Inmunológica

En aquellos pacientes infectados por el VIH, que presentan una deficiencia inmunitaria de grado severo al momento de iniciar la terapia antirretrovírica (TAR), puede ocurrir una reacción inflamatoria, a las infecciones oportunistas asintomáticas o residuales, que ocasionen serios trastornos clínicos o un agravamiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se observan dentro de las primeras semanas o meses posteriores a la iniciación de la TAR. Ejemplos importantes son la retinitis citomegalovírica, infecciones micobacterianas generalizadas o focales, o ambas, así como neumonía ocasionada por cepas de *Pneumocystis jirovecii* (a menudo referido como NPC). Se debe evaluar, sin demora alguna, cualquier síntoma inflamatorio que se presente y, cuando sea necesario, iniciar un tratamiento. También se ha reportado la ocurrencia de trastornos autoinmunes (tales como enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barre) al presentarse la reconstitución inmunológica, sin embargo,

el tiempo para su aparición es mas variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces puede haber una presentación atípica.

Pacientes coinfectados por el virus de Hepatitis B

Las pruebas clínicas, así como el uso comercial de la lamivudina, han mostrado que algunos pacientes que padecen enfermedad crónica ocasionada por el virus de hepatitis B (VHB) pueden experimentar indicios clínicos, o de laboratorio, de hepatitis recurrente a la suspensión de la terapia con lamivudina, lo cual podría tener consecuencias más severas en aquellos pacientes con enfermedad hepática descompensada. Si se suspende la administración de Combivir en los pacientes coinfectados con el virus de hepatitis B, debe considerarse una vigilancia periódica tanto de las pruebas de función hepática como de los marcadores de replicación del VHB.

Pacientes coinfectados por el virus de Hepatitis C:

Al administrar zidovudina como parte del régimen utilizado en el tratamiento del VIH, se han notificado casos de exacerbación de anemia ocasionada por la administración de ribavirina. Sin embargo, aún no se ha dilucidado el mecanismo exacto.

Por tanto, no se recomienda administrar ribavirina y zidovudina de manera concomitante y, si esto ya se encuentra establecido, se debe contemplar un reemplazo de la zidovudina en un régimen terapéutico antirretrovírico de combinación (ART por sus siglas en inglés), ya establecido. Esto es particularmente importante en pacientes con antecedentes conocidos de anemia inducida por la administración de zidovudina.

Nuevas Interacciones:

Interacciones

Como la formulación Combivir contiene lamivudina y zidovudina, existe la posibilidad de que cualesquier interacciones identificadas individualmente con estos agentes tengan lugar al administrar Combivir. Las interacciones que se listan a continuación no deben considerarse exhaustivas, pero son representativas de las clases de medicamentos con los cuales debe tenerse precaución.

Efecto de Lamivudina sobre la Farmacocinética de Otros Agentes:

In vitro, lamivudina no demostró o lo hizo débilmente inhibición de los transportadores de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1 por sus siglas en inglés), OATP1B3, proteína resistente del cáncer de mama (BCRP por sus siglas en inglés) o P-glicoproteína (Pgp), proteína de extrusión multifármaco y toxina 1 (MATE1 por sus siglas en inglés), MATE2-K o transportador de cationes orgánicos 3 (OCT3 por sus siglas en inglés). Lamivudina por lo tanto, no se espera que afecte las concentraciones plasmáticas de los fármacos que son sustratos de estos transportadores.

Lamivudina es un inhibidor de OCT1 y OCT2 in vitro con valores IC50 de 17 y 33 μ M, respectivamente, sin embargo lamivudina tiene bajo potencial para afectar las concentraciones plasmáticas de los sustratos de OCT1 y OCT2 a exposiciones terapéuticas del fármaco (hasta 300 mg).

Efecto de Otros Agentes sobre la Farmacocinética de Lamivudina

Lamivudina es sustrato de MATE1, MATE2-K y OCT2 in vitro. Trimetoprim (un inhibidor de estos transportadores) ha demostrado que aumenta las concentraciones plasmáticas de lamivudina, sin embargo, esta interacción no se considera clínicamente significativa ya que no se necesita ajuste de lamivudina.

Lamivudina es un sustrato del transportador de captación hepática OCT1. Debido a que la eliminación hepática juega un papel menor en la depuración de lamivudina, las interacciones farmacológicas debidas a la inhibición de OCT1 son improbables que tengan significancia clínica.

Lamivudina es un sustrato de Pgp y BCRP, sin embargo, debido a su alta biodisponibilidad es improbable que estos transportadores jueguen un papel significativo en la absorción de lamivudina. Por lo tanto, la co-administración de fármacos que son inhibidores de estos transportadores de salida es improbable que afecten la disponibilidad y eliminación de lamivudina.

Interacciones pertinentes a la lamivudina:

La probabilidad de que se presenten interacciones metabólicas con la lamivudina es baja, ya que tanto la fijación a proteínas plasmáticas como el metabolismo son limitados y, además, casi toda la lamivudina se elimina por la vía renal en forma inalterada.

La lamivudina se elimina principalmente por secreción catiónica orgánica activa. Se debe considerar la posibilidad de que se presenten interacciones con otros medicamentos administrados concurrentemente, en particular cuando su principal ruta de eliminación sea la secreción renal activa por medio del sistema de transporte catiónico orgánico, p.ej., el trimetoprim. Otras sustancias activas (p.ej., ranitidina y cimetidina) sólo se eliminan parcialmente a través de este mecanismo, demostrándose que no interactúan con la lamivudina.

No es probable que las sustancias activas que se excretan principalmente por la vía aniónica orgánica activa, o por filtración glomerular, produzcan interacciones clínicamente significativas con la lamivudina.

Sorbitol: La administración concomitante de solución de sorbitol (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) con una dosis única de 300 mg de lamivudina en solución oral resultó en disminuciones dosis-dependientes del 14%, 32% y 36% en la exposición a lamivudina (AUC_{∞}) y 28%,

52% y 55% en la Cmax de lamivudina en adultos. Cuando sea posible, evite la coadministración crónica de los medicamentos que contienen sorbitol con Combivir. Considere un monitoreo más frecuente de la carga viral del VIH-1 cuando la coadministración crónica no pueda evitarse.

Trimetoprim: La administración de 160 mg/800 mg de trimetoprim/sulfametoxazol (cotrimoxazol) provoca un aumento del 40% en la exposición a la lamivudina, debido al componente trimetoprim. Sin embargo, a menos que el paciente padezca insuficiencia renal, no es necesario realizar ajustes en la dosificación de lamivudina. La lamivudina no tiene efecto alguno sobre la farmacocinética del trimetoprim o del sulfametoxazol. No se ha estudiado el efecto resultante de la coadministración de lamivudina, con dosis elevadas de cotrimoxazol, para el tratamiento de toxoplasmosis y neumonía ocasionada por cepas de *Pneumocystis jiroveci*.

Emtricitabina: La lamivudina puede inhibir la fosforilación intracelular de emtricitabina cuando se usan concomitantemente los dos medicamentos. Adicionalmente, el mecanismo de resistencia viral para ambos, lamivudina y emtricitabina, es mediado vía mutación del mismo gene viral de la transcriptasa reversa (M184V) y por lo tanto puede limitarse la eficacia terapéutica de esta terapia medicamentosa combinada. No se recomienda el uso combinado de lamivudina en combinación con emtricitabina o combinaciones fijas conteniendo emtricitabina.

Interacciones pertinentes a la zidovudina:

La zidovudina se elimina principalmente mediante conjugación hepática, convirtiéndose en un metabolito glucurónico inactivo. Las sustancias activas que se eliminan principalmente mediante metabolismo hepático, especialmente por glucuronidación, pueden poseer el potencial de inhibir el metabolismo de la zidovudina.

Atovacuona: la zidovudina no parece afectar el perfil farmacocinético de la atovacuona. Sin embargo, la información farmacocinética ha demostrado que la atovacuona aparentemente disminuye la velocidad de metabolización de la zidovudina a su metabolito glucurónico (el ABC en estado estacionario de la zidovudina experimentó un aumento de 33%, mientras las concentraciones plasmáticas máximas del glucurónico disminuyeron 19%). Al administrar dosis de zidovudina de 500 ó 600 mg/día, parecería improbable que un ciclo terapéutico concomitante de tres semanas de duración, con atovacuona administrada en el tratamiento de neumonía aguda por *Pneumocystis jiroveci*, sea capaz de producir un aumento en la tasa de incidencia de efectos adversos atribuibles a las elevadas concentraciones plasmáticas de zidovudina. Se deberá tener más cuidado al vigilar a pacientes que reciban tratamiento con atovacuona durante un periodo prolongado.

Claritromicina: las tabletas de claritromicina reducen el grado de absorción de la zidovudina. Esto puede evitarse al separar la administración de zidovudina y claritromicina por un intervalo de cuando menos dos horas.

Lamivudina: La coadministración de zidovudina con lamivudina ocasiona un aumento del 13% en el grado de exposición a la zidovudina y un aumento del 28% en los niveles plasmáticos máximos. Sin embargo, no se observa alteración significativa en la exposición general (ABC). La zidovudina carece de efectos sobre la farmacocinética de la lamivudina.

Fenitoína: En algunos pacientes que reciben zidovudina, se ha comunicado que los niveles sanguíneos de fenitoína son bajos, aunque un paciente exhibió niveles elevados. Estas observaciones sugieren que las concentraciones de fenitoína deben vigilarse cuidadosamente en aquellos pacientes que reciben COMBIVIR y fenitoína.

Probenecid: Los pocos datos existentes sugieren que el probenecid aumenta la vida media promedio y el ABC de la zidovudina, por disminución de la glucuronidación. En presencia de probenecid, hay una reducción en la excreción renal del glucurónido (y posiblemente de la propia zidovudina).

Rifampicina: Los pocos datos existentes sugieren que la coadministración de zidovudina y rifampicina disminuye el ABC de la zidovudina en un 48% a 34%. Sin embargo, se desconoce su importancia clínica.

Estavudina: La zidovudina es capaz de inhibir la fosforilación intracelular de la estavudina, al administrar ambos medicamentos en forma concurrente. Por tanto, no se recomienda emplear estavudina en combinación con Combivir.

Varios: Otros medicamentos, incluyendo, pero sin limitación alguna, la aspirina, codeína, morfina, metadona, indometacina, ketoprofeno, naproxeno, oxacepam, loracepam, cimetidina, clofibrato, dapsona e isoprinosina, son capaces de alterar el metabolismo de la zidovudina, inhibiendo competitivamente la glucuronidación, o inhibiendo directamente el metabolismo microsómico hepático. Antes de emplear estos medicamentos, particularmente en terapia crónica y en combinación con Combivir, debe considerarse cuidadosamente la posibilidad de que se presenten interacciones.

Especialmente en terapia aguda, el tratamiento concomitante con medicamentos potencialmente nefrotóxicos o mielodepresores (por ejemplo, pentamidina sistémica, dapsona, pirimetamina, cotrimoxazol, anfotericina, flucitosina, ganciclovir, interferón, vincristina, vinblastina y doxorubicina) también puede aumentar el riesgo de ocurrencia de reacciones adversas a la zidovudina. Si se requiere administrar una terapia concomitante con Combivir y cualquiera de estos medicamentos, debe tenerse un cuidado adicional al vigilar la función renal y los parámetros hematológicos. Si es necesario, debe hacerse una reducción en la dosificación de uno o más agentes.

Como existe la posibilidad de que algunos pacientes bajo tratamiento con Combivir sigan experimentando infecciones oportunistas, es posible que se requiera tomar en cuenta la administración concomitante de una terapia antimicrobiana profiláctica. Tal profilaxis ha incluido cotrimoxazol, pentamidina aerosolizada, pirimetamina y aciclovir. Los pocos datos obtenidos a partir de pruebas clínicas no indican la existencia de algún aumento significativo en el riesgo de ocurrencia de reacciones adversas a la zidovudina con estos medicamentos.

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:

Nuevas advertencias y precauciones:

En esta sección se incluyen las advertencias y precauciones especiales concernientes tanto a la lamivudina como a la zidovudina. No existen advertencias o precauciones adicionales que sean pertinentes a la combinación combivir.

En los casos en que se requiera realizar ajustes en la dosificación, es recomendable administrar preparaciones separadas de lamivudina y zidovudina. En dichos casos, el médico deberá consultar la información individual sobre prescripción de estos medicamentos.

Se debe advertir a los pacientes que no deben emplear concomitantemente medicamentos autoadministrados.

Se debe advertir a los pacientes que aún no se demuestra que la terapia antirretrovírica actual, incluyendo Combivir, evite el riesgo de transmitir el VIH a otras personas a través del contacto sexual o por contaminación sanguínea. Se deben seguir tomando precauciones adecuadas.

Existe la posibilidad de que los pacientes tratados con Combivir, o con cualquier otra terapia antirretrovírica, sigan desarrollando infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección ocasionada por el VIH. Por tanto, los pacientes deben permanecer bajo estrecha observación clínica por médicos con experiencia en el tratamiento de la infección ocasionada por el VIH.

Efectos adversos hematológicos

Se puede esperar que los pacientes que reciben tratamiento con zidovudina presenten anemia, neutropenia y leucopenia (de ordinario secundaria a la neutropenia). Estos trastornos ocurren con mayor frecuencia cuando se administran dosis superiores de zidovudina (1200-1500 mg/día), en pacientes con enfermedad por VIH en etapa avanzada y en aquellos que exhiben una reserva

medular deficiente antes del tratamiento. Por tanto, se deben vigilar cuidadosamente los parámetros hematológicos (véase Contraindicaciones) en los pacientes que reciben tratamiento con Combivir.

Generalmente, no se observan estos efectos hematológicos antes de transcurrir de cuatro a seis semanas de terapia. Por lo general, en aquellos pacientes que presentan enfermedad sintomática por VIH en etapa avanzada, es recomendable realizar análisis de sangre cuando menos cada 2 semanas, durante los primeros 3 meses de terapia, y cuando menos una vez al mes en lo sucesivo. En los pacientes que padecen enfermedad por VIH en etapa temprana, casi no se presentan efectos adversos hematológicos. Dependiendo del estado general del paciente, los análisis de sangre pueden realizarse con menor frecuencia, por ejemplo cada mes o cada tres meses.

Es posible que se requiera realizar un ajuste adicional en la dosificación de zidovudina, en caso de que se presente una mielodepresión o anemia severa durante el tratamiento con Combivir, o en aquellos pacientes con un deterioro medular preexistente, como por ejemplo, niveles de hemoglobina inferiores a 9 g/dl (5.59 mmol/l) o recuentos de neutrófilos inferiores a $1.0 \times 10^9/l$. Como no es posible realizar ajustes en la dosificación de Combivir, deberán emplearse preparaciones separadas de zidovudina y lamivudina.

Pancreatitis

En raras ocasiones se han observado casos de pancreatitis en algunos pacientes tratados con lamivudina y zidovudina. Sin embargo, no es claro si estos casos se debieron al tratamiento medicamentoso, o a la enfermedad por VIH ya existente. Se debe considerar la posibilidad de ocurrencia de pancreatitis cada vez que un paciente desarrolle dolor abdominal, náuseas, vómito o se le detecten marcadores bioquímicos elevados. Se debe suspender la administración de Combivir hasta descartar un diagnóstico de pancreatitis.

Acidosis láctica/hepatomegalia severa con esteatosis

Se han comunicado casos de acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, con inclusión de casos mortales, al usar análogos de nucleósido antirretrovíricos, ya sea solos o en combinación, incluyendo lamivudina y zidovudina. La mayoría de estos casos ha tenido lugar en mujeres.

Las manifestaciones clínicas que pueden indicar el desarrollo de acidosis láctica incluyen debilidad generalizada, anorexia y pérdida de peso súbita e inexplicable, así como síntomas gastrointestinales y síntomas respiratorios (disnea y taquipnea).

Se debe tener precaución al administrar Combivir particularmente a los que se sabe exhiben factores de riesgo de padecer enfermedades hepáticas. Se debe

suspender el tratamiento con Combivir en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieran la presencia de acidosis láctica con o sin hepatitis (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis, aún en ausencia de elevaciones muy notables en los niveles de aminotransferasas).

Lipoatrofia

El tratamiento con zidovudina se ha asociado con pérdida de grasa subcutánea. La incidencia y gravedad de la lipoatrofia están relacionadas con la exposición acumulativa. Esta pérdida de grasa es más evidente en la cara, extremidades y nalgas, y sólo puede ser parcialmente reversible y la mejoría puede tomar varios meses cambiando a un régimen libre de zidovudina. Los pacientes debe ser regularmente evaluados para signos de lipoatrofia durante la terapia con Combivir y otros productos conteniendo zidovudina (Retrovir y Trizivir), y si es factible se debería cambiar la terapia a un régimen alternativo si se sospecha el desarrollo de lipoatrofia.

Lípidos séricos y glucosa en sangre

Los niveles de lípidos séricos y glucosa en sangre pueden aumentar durante la terapia antirretroviral. El control de la enfermedad y los cambios en el estilo de vida también pueden ser factores contribuyentes. Se debe tener en consideración la medición de los niveles de lípidos séricos y glucosa en sangre. Las alteraciones de lípidos deben ser manejadas apropiadamente de acuerdo a la clínica.

Síndrome de Reconstitución Inmunológica

En aquellos pacientes infectados por el VIH, que presentan una deficiencia inmunitaria de grado severo al momento de iniciar la terapia antirretrovírica (TAR), puede ocurrir una reacción inflamatoria, a las infecciones oportunistas asintomáticas o residuales, que ocasionen serios trastornos clínicos o un agravamiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se observan dentro de las primeras semanas o meses posteriores a la iniciación de la TAR. Ejemplos importantes son la retinitis citomegalovírica, infecciones micobacterianas generalizadas o focales, o ambas, así como neumonía ocasionada por cepas de *Pneumocystis jiroveci* (a menudo referido como NPC). Se debe evaluar, sin demora alguna, cualquier síntoma inflamatorio que se presente y, cuando sea necesario, iniciar un tratamiento. También se ha reportado la ocurrencia de trastornos autoinmunes (tales como enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barre) al presentarse la reconstitución inmunológica, sin embargo, el tiempo para su aparición es mas variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces puede haber una presentación atípica.

Pacientes coinfectados por el virus de Hepatitis B

Las pruebas clínicas, así como el uso comercial de la lamivudina, han mostrado que algunos pacientes que padecen enfermedad crónica ocasionada por el virus de hepatitis B (VHB) pueden experimentar indicios clínicos, o de laboratorio, de hepatitis recurrente a la suspensión de la terapia con lamivudina, lo cual podría tener consecuencias más severas en aquellos pacientes con enfermedad hepática descompensada. Si se suspende la administración de Combivir en los pacientes coinfectados con el virus de hepatitis B, debe considerarse una vigilancia periódica tanto de las pruebas de función hepática como de los marcadores de replicación del VHB.

Pacientes coinfectados por el virus de Hepatitis C:

Al administrar zidovudina como parte del régimen utilizado en el tratamiento del VIH, se han notificado casos de exacerbación de anemia ocasionada por la administración de ribavirina. Sin embargo, aún no se ha dilucidado el mecanismo exacto.

Por tanto, no se recomienda administrar ribavirina y zidovudina de manera concomitante y, si esto ya se encuentra establecido, se debe contemplar un reemplazo de la zidovudina en un régimen terapéutico antirretrovírico de combinación (ART por sus siglas en inglés), ya establecido. Esto es particularmente importante en pacientes con antecedentes conocidos de anemia inducida por la administración de zidovudina.

Riesgo osteonecrosis

La disfunción mitocondrial tras la exposición in utero

Nuevas Interacciones:

Como la formulación Combivir contiene lamivudina y zidovudina, existe la posibilidad de que cualesquier interacciones identificadas individualmente con estos agentes tengan lugar al administrar Combivir. Las interacciones que se listan a continuación no deben considerarse exhaustivas, pero son representativas de las clases de medicamentos con los cuales debe tenerse precaución.

Efecto de Lamivudina sobre la Farmacocinética de Otros Agentes:

In vitro, lamivudina no demostró o lo hizo débilmente inhibición de los transportadores de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1 por sus siglas en inglés), OATP1B3, proteína resistente del cáncer de mama (BCRP por sus siglas en inglés) o P-glicoproteína (Pgp), proteína de extrusión multifármaco y toxina 1 (MATE1 por sus siglas en inglés), MATE2-K o transportador de cationes orgánicos 3 (OCT3 por sus siglas en inglés). Lamivudina por lo tanto, no se

espera que afecte las concentraciones plasmáticas de los fármacos que son sustratos de estos transportadores.

Lamivudina es un inhibidor de OCT1 y OCT2 in vitro con valores IC₅₀ de 17 y 33 uM, respectivamente, sin embargo lamivudina tiene bajo potencial para afectar las concentraciones plasmáticas de los sustratos de OCT1 y OCT2 a exposiciones terapéuticas del fármaco (hasta 300 mg).

Efecto de Otros Agentes sobre la Farmacocinética de Lamivudina

Lamivudina es sustrato de MATE1, MATE2-K y OCT2 in vitro. Trimetoprim (un inhibidor de estos transportadores) ha demostrado que aumenta las concentraciones plasmáticas de lamivudina, sin embargo, esta interacción no se considera clínicamente significativa ya que no se necesita ajuste de lamivudina.

Lamivudina es un sustrato del transportador de captación hepática OCT1. Debido a que la eliminación hepática juega un papel menor en la depuración de lamivudina, las interacciones farmacológicas debidas a la inhibición de OCT1 son improbables que tengan significancia clínica.

Lamivudina es un sustrato de Pgp y BCRP, sin embargo, debido a su alta biodisponibilidad es improbable que estos transportadores jueguen un papel significativo en la absorción de lamivudina. Por lo tanto, la co-administración de fármacos que son inhibidores de estos transportadores de salida es improbable que afecten la disponibilidad y eliminación de lamivudina.

Interacciones pertinentes a la lamivudina:

La probabilidad de que se presenten interacciones metabólicas con la lamivudina es baja, ya que tanto la fijación a proteínas plasmáticas como el metabolismo son limitados y, además, casi toda la lamivudina se elimina por la vía renal en forma inalterada.

La lamivudina se elimina principalmente por secreción catiónica orgánica activa. Se debe considerar la posibilidad de que se presenten interacciones con otros medicamentos administrados concurrentemente, en particular cuando su principal ruta de eliminación sea la secreción renal activa por medio del sistema de transporte catiónico orgánico, p.ej., el trimetoprim. Otras sustancias activas (p.ej., ranitidina y cimetidina) sólo se eliminan parcialmente a través de este mecanismo, demostrándose que no interactúan con la lamivudina.

No es probable que las sustancias activas que se excretan principalmente por la vía aniónica orgánica activa, o por filtración glomerular, produzcan interacciones clínicamente significativas con la lamivudina.

Sorbitol: La administración concomitante de solución de sorbitol (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) con una dosis única de 300 mg de lamivudina en solución oral resultó en disminuciones dosis-dependientes del 14%, 32% y 36% en la exposición a lamivudina (AUC_{∞}) y 28%, 52% y 55% en la C_{max} de lamivudina en adultos. Cuando sea posible, evite la coadministración crónica de los medicamentos que contienen sorbitol con Combivir. Considere un monitoreo más frecuente de la carga viral del VIH-1 cuando la coadministración crónica no pueda evitarse.

Trimetoprim: La administración de 160 mg/800 mg de trimetoprim/sulfametoxazol (cotrimoxazol) provoca un aumento del 40% en la exposición a la lamivudina, debido al componente trimetoprim. Sin embargo, a menos que el paciente padezca insuficiencia renal, no es necesario realizar ajustes en la dosificación de lamivudina. La lamivudina no tiene efecto alguno sobre la farmacocinética del trimetoprim o del sulfametoxazol. No se ha estudiado el efecto resultante de la coadministración de lamivudina, con dosis elevadas de cotrimoxazol, para el tratamiento de toxoplasmosis y neumonía ocasionada por cepas de *Pneumocystis jiroveci*.

Emtricitabina: La lamivudina puede inhibir la fosforilación intracelular de emtricitabina cuando se usan concomitantemente los dos medicamentos. Adicionalmente, el mecanismo de resistencia viral para ambos, lamivudina y emtricitabina, es mediado vía mutación del mismo gene viral de la transcriptasa reversa (M184V) y por lo tanto puede limitarse la eficacia terapéutica de esta terapia medicamentosa combinada. No se recomienda el uso combinado de lamivudina en combinación con emtricitabina o combinaciones fijas conteniendo emtricitabina.

Interacciones pertinentes a la zidovudina:

La zidovudina se elimina principalmente mediante conjugación hepática, convirtiéndose en un metabolito glucurónido inactivo. Las sustancias activas que se eliminan principalmente mediante metabolismo hepático, especialmente por glucuronidación, pueden poseer el potencial de inhibir el metabolismo de la zidovudina.

Atovacuona: la zidovudina no parece afectar el perfil farmacocinético de la atovacuona. Sin embargo, la información farmacocinética ha demostrado que la atovacuona aparentemente disminuye la velocidad de metabolización de la zidovudina a su metabolito glucurónido (el ABC en estado estacionario de la zidovudina experimentó un aumento de 33%, mientras las concentraciones plasmáticas máximas del glucurónido disminuyeron 19%). Al administrar dosis de zidovudina de 500 ó 600 mg/día, parecería improbable que un ciclo terapéutico concomitante de tres semanas de duración, con atovacuona administrada en el

tratamiento de neumonía aguda por *Pneumocystis jiroveci*, sea capaz de producir un aumento en la tasa de incidencia de efectos adversos atribuibles a las elevadas concentraciones plasmáticas de zidovudina. Se deberá tener más cuidado al vigilar a pacientes que reciban tratamiento con atovacuona durante un periodo prolongado.

Claritromicina: las tabletas de claritromicina reducen el grado de absorción de la zidovudina. Esto puede evitarse al separar la administración de zidovudina y claritromicina por un intervalo de cuando menos dos horas.

Lamivudina: La coadministración de zidovudina con lamivudina ocasiona un aumento del 13% en el grado de exposición a la zidovudina y un aumento del 28% en los niveles plasmáticos máximos. Sin embargo, no se observa alteración significativa en la exposición general (ABC). La zidovudina carece de efectos sobre la farmacocinética de la lamivudina.

Fenitoína: En algunos pacientes que reciben zidovudina, se ha comunicado que los niveles sanguíneos de fenitoína son bajos, aunque un paciente exhibió niveles elevados. Estas observaciones sugieren que las concentraciones de fenitoína deben vigilarse cuidadosamente en aquellos pacientes que reciben COMBIVIR y fenitoína.

Probenecid: Los pocos datos existentes sugieren que el probenecid aumenta la vida media promedio y el ABC de la zidovudina, por disminución de la glucuronidación. En presencia de probenecid, hay una reducción en la excreción renal del glucurónido (y posiblemente de la propia zidovudina).

Rifampicina: Los pocos datos existentes sugieren que la coadministración de zidovudina y rifampicina disminuye el ABC de la zidovudina en un 48% a 34%. Sin embargo, se desconoce su importancia clínica.

Estavudina: La zidovudina es capaz de inhibir la fosforilación intracelular de la estavudina, al administrar ambos medicamentos en forma concurrente. Por tanto, no se recomienda emplear estavudina en combinación con Combivir.

Varios: Otros medicamentos, incluyendo, pero sin limitación alguna, la aspirina, codeína, morfina, metadona, indometacina, ketoprofeno, naproxeno, oxacepam, loracepam, cimetidina, clofibrato, dapsona e isoprinosina, son capaces de alterar el metabolismo de la zidovudina, inhibiendo competitivamente la glucuronidación, o inhibiendo directamente el metabolismo microsómico hepático. Antes de emplear estos medicamentos, particularmente en terapia crónica y en combinación con Combivir, debe considerarse cuidadosamente la posibilidad de que se presenten interacciones.

Especialmente en terapia aguda, el tratamiento concomitante con medicamentos potencialmente nefrotóxicos o mielodepresores (por ejemplo, pentamidina sistémica, dapsona, pirimetamina, cotrimoxazol, anfotericina, flucitosina, ganciclovir, interferón, vincristina, vinblastina y doxorubicina) también puede aumentar el riesgo de ocurrencia de reacciones adversas a la zidovudina. Si se requiere administrar una terapia concomitante con Combivir y cualquiera de estos medicamentos, debe tenerse un cuidado adicional al vigilar la función renal y los parámetros hematológicos. Si es necesario, debe hacerse una reducción en la dosificación de uno o más agentes.

Como existe la posibilidad de que algunos pacientes bajo tratamiento con Combivir sigan experimentando infecciones oportunistas, es posible que se requiera tomar en cuenta la administración concomitante de una terapia antimicrobiana profiláctica. Tal profilaxis ha incluido cotrimoxazol, pentamidina aerosolizada, pirimetamina y aciclovir. Los pocos datos obtenidos a partir de pruebas clínicas no indican la existencia de algún aumento significativo en el riesgo de ocurrencia de reacciones adversas a la zidovudina con estos medicamentos.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

3.4.15. TAFINLAR® 50mg TAFINLAR® 75mg

Expediente : 20102389/ 20066919
Radicado : 2017025153 / 2017025155
Fecha : 24/02/2017
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

- Cada cápsula dura contiene 50mg de mesilato de dabrafenib micronizado equivalente a dabrafenib base libre.
- Cada cápsula dura contiene 75mg de mesilato de dabrafenib micronizado equivalente a dabrafenib base libre.

Forma Farmacéutica: Cápsula Dura

Indicaciones:

Está indicado en el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico, con una mutación braf v600e.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes de la formulación.

Precauciones y advertencias:

Pirexia y eventos febriles no infecciosos serios: se reportó fiebre en estudios clínicos. En una minoría de casos, la fiebre estuvo acompañada de escalofríos intensos graves, deshidratación e hipotensión, que en algunos casos condujeron a una insuficiencia renal aguda. La aparición de estos eventos febriles serios no infecciosos generalmente ocurrió dentro del primer mes de terapia. Se observaron eventos febriles no infecciosos graves en 1% de los pacientes en los estudios clínicos, los cuales respondieron bien a la interrupción y/o reducción de la dosis y la terapia de apoyo.

La terapia con tafinlar® debe ser interrumpida si la temperatura del paciente es $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$. Los pacientes deben ser evaluados en cuanto a signos y síntomas de infección. Se puede reiniciar la administración de tafinlar® una vez que la fiebre se resuelva con el uso de una profilaxis adecuada con medicamentos antiinflamatorios no esteroides o acetaminofén. Si la fiebre está asociada con otros signos o síntomas graves, se debe reiniciar la administración de tafinlar® a una dosis reducida una vez que la fiebre se resuelva, y según lo indique la clínica.

Carcinoma cutáneo de células escamosas (cuscc por sus siglas en inglés): se han reportado casos de cuscc (que incluyen los clasificados como queratoacantoma o subtipo de queratoacantoma mixto) en pacientes tratados con tafinlar®. Se debe realizar una exploración de la piel antes de iniciar la administración de tafinlar® y durante el tratamiento con tafinlar®, cada 2 meses durante los primeros 6 meses de terapia, y luego a intervalos de 3 meses a partir de entonces. Se debe contemplar una exploración adicional 2 meses después de la suspensión de la administración de tafinlar®.

Los casos de cuscc deben manejarse a través de una escisión dermatológica, y se debe continuar el tratamiento con tafinlar® sin ningún ajuste posológico. Se debe instruir a los pacientes para que informen inmediatamente a su médico si desarrollan nuevas lesiones.

Nuevo melanoma primario: se han reportado nuevos casos de melanoma primario en pacientes tratados con tafinlar®. Estos fueron identificados dentro de los primeros 5 meses de terapia y no ameritaron una modificación del tratamiento distinta de la escisión. La monitorización de lesiones cutáneas debe llevarse a cabo de acuerdo con lo descrito para cuscc.

Neoplasias malignas no cutáneas: experimentos in vitro han demostrado una activación paradójica de señalización de mapkinasa en células con brafwild type (o de tipo salvaje)

que estuvieron expuestas a inhibidores de braf. Esto podría conducir a un mayor riesgo de desarrollar neoplasias malignas no cutáneas, incluyendo aquellas con mutaciones ras, en pacientes tratados con tafinlar®. Se debe monitorizar a los pacientes según se indique clínicamente.

Uveítis: se han reportado reacciones oftalmológicas, incluyendo uveítis e iritis. Monitorizar a los pacientes en cuanto a signos y síntomas visuales (tales como cambios en la visión, fotofobia y dolor ocular) durante la terapia.

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

- Modificación en precauciones y advertencias.
- Modificación en las Interacciones
- Aprobación del Inserto para el usuario NPI Ref. No. N/A, con fecha de distribución del 20 de Diciembre de 2016.
- Aprobación de Declaración Sucinta (BSS), Ref. No. N/A, con fecha de distribución del 20 de Diciembre de 2016

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Fiebre:

En ensayos clínicos se han notificado casos de fiebre con Tafinlar, tanto en monoterapia como en combinación con trametinib. En un ensayo clínico de fase III en pacientes con melanoma, la incidencia y severidad de la fiebre fue mayor cuando Tafinlar se utilizó en combinación con trametinib (57% [119/209], 7% de grado 3) que cuando se utilizó en monoterapia (33% [69/211], 2% de grado 3). En pacientes con melanoma que recibieron tratamiento combinado con una dosis de 150 mg de dabrafenib («Tafinlar 150 mg») dos veces al día y una dosis de 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 trametinib

Carcinoma de células escamosas (CCE) cutáneo:

Se han descrito casos de CCE cutáneo (que incluyen los clasificados como queratoacantoma o subtipo mixto de queratoacantoma) en pacientes tratados con Tafenlar en monoterapia o en combinación con trametinib. En un estudio de fase III en pacientes con melanoma, el 10% (22/211) de los pacientes que recibieron Tafenlar en monoterapia presentó CCE cutáneo, con una mediana de unas 8 semanas hasta su primera aparición. En los pacientes que recibieron Tafenlar en combinación con trametinib, el 3% (6/209) presentó CCE cutáneo, y los eventos se produjeron más tarde, con una mediana de 20 a 32 semanas hasta su primera aparición. Más del 90% de los pacientes que recibían Tafenlar y presentaron CCE cutáneo continuó con el tratamiento sin modificación de la dosis.

Se debe realizar una exploración dermatológica antes de iniciar el tratamiento con Tafenlar y cada 2 meses mientras continúe su administración. La vigilancia debe continuar cada 2 o 3 meses durante 6 meses tras la interrupción definitiva del tratamiento con Tafenlar o hasta el inicio de otro tratamiento antineoplásico.

Los casos de CCE cutáneo se deben tratar mediante escisión dermatológica y el tratamiento con Tafenlar se debe continuar sin ningún ajuste de la dosis. Se debe indicar a los pacientes que informen inmediatamente al médico si aparecen nuevas lesiones.

Nuevo melanoma primario:

Se han registrado nuevos melanomas primarios en pacientes tratados con Tafenlar. En ensayos clínicos en pacientes con melanoma, dichos casos se identificaron en los 5 primeros meses de tratamiento y se trataron mediante escisión, sin necesidad de realizar modificaciones en el tratamiento. Se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles lesiones cutáneas según lo descrito anteriormente para el CCE cutáneo.

Neoplasia maligna no cutánea secundaria/recurrente:

En experimentos in vitro se ha demostrado la activación paradójica de la señalización mediada por MAP-cinasas en células con BRAF normal y mutaciones de RAS cuando fueron expuestas a inhibidores de BRAF, lo que puede aumentar el riesgo de aparición de neoplasias malignas no cutáneas en los pacientes tratados con Tafenlar. Se han observado casos de neoplasias malignas activadas por RAS en pacientes tratados con inhibidores de BRAF. Se debe vigilar a los pacientes según proceda clínicamente. Antes de continuar el tratamiento con Tafenlar en pacientes con una neoplasia maligna no cutánea que presente una mutación de RAS se deben considerar los beneficios y los riesgos. No es necesario modificar la dosis de trametinib cuando este medicamento se administra en combinación con Tafenlar.

Tras la suspensión definitiva del tratamiento con Tafenlar, se debe continuar la vigilancia para detectar la aparición de neoplasias malignas no cutáneas secundarias/recurrentes durante un periodo de hasta 6 meses o hasta el inicio de otro tratamiento antineoplásico.

Pancreatitis:

En los ensayos clínicos en pacientes con melanoma se ha notificado pancreatitis en menos del 1% de los pacientes tratados con Tafenlar. Uno de los episodios ocurrió el primer día de la administración del medicamento a un paciente con melanoma, y volvió a aparecer tras administrar una dosis reducida. El dolor abdominal idiopático se debe investigar de inmediato e incluir la determinación de la amilasa y la lipasa séricas. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes cuando se reinicie la administración de Tafenlar tras un episodio de pancreatitis.

Uveítis:

El tratamiento con Tafenlar se ha asociado a la aparición de uveítis (incluida la iritis). Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas oculares (como cambios en la visión, fotofobia y dolor ocular) durante el tratamiento.

Hemorragia

En pacientes tratados con Tafenlar en combinación con trametinib se han producido complicaciones hemorrágicas, algunas de ellas graves. Entre los 559 pacientes tratados con Tafenlar en combinación con trametinib, hubo 6 casos mortales de hemorragia intracraneal (1%). En el estudio MEK115306 (COMBI-d) hubo 3 casos y en el MEK116513 (COMBI-v) hubo otros 3. Si aparecen síntomas de hemorragia en los pacientes es necesario que reciban asistencia médica inmediatamente.

Nuevas Interacciones:

Efectos de otros fármacos sobre Tafenlar:

Los estudios in vitro indican que el dabrafenib se metaboliza principalmente por las enzimas 2C8 y 3A4 del citocromo P450 (CYP2C8 y CYP3A4). Los datos farmacocinéticos mostraron un incremento en la $C_{máx}$ (33%) y el AUC (71%) del dabrafenib tras dosis múltiples cuando el medicamento se administró conjuntamente con ketoconazol (un inhibidor de CYP3A4); asimismo, el AUC del hidroxi-dabrafenib y el desmetil-dabrafenib aumentó un 82% y un 68%, respectivamente. Se observó una disminución (del 16%) en el AUC del carboxi-dabrafenib. La administración simultánea de dabrafenib y gemfibrozilo (un inhibidor de CYP2C8) provocó un incremento (del 47%) del AUC del dabrafenib tras dosis múltiples, sin cambios significativos en la concentración de los metabolitos. Los datos farmacocinéticos mostraron un descenso en la $C_{máx}$ (27%) y el AUC (34%) tras dosis múltiples de dabrafenib con la coadministración con rifampicina (inductor del CYP3A4/CYP2C8). No se observaron cambios relevantes en el AUC para el hidroxi-dabrafenib, hubo un aumento del AUC del 73% para el carboxi-dabrafenib y una disminución del AUC del 30% para el desmetil-

dabrafenib. Es probable que los medicamentos que sean inhibidores o inductores potentes del CYP2C8 o CYP3A4 aumenten o reduzcan, respectivamente, las concentraciones de dabrafenib. Si es posible, se debe evaluar la posibilidad de administrar fármacos alternativos durante el tratamiento con Tafinlar. Se debe tener cautela a la hora de administrar inhibidores potentes de CYP2C8 o CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, nefazodona, claritromicina, ritonavir, gemfibrozilo) o inductores potentes de dichas enzimas (p. ej., rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, hipérico o hierba de san Juan) conjuntamente con Tafinlar.

Medicamentos que afectan al pH gástrico:

La administración concomitante de dosis múltiples de 150 mg de dabrafenib dos veces al día y 40 mg de rabeprazol (un fármaco elevador del pH) una vez al día provocó un aumento del 3% en el AUC del dabrafenib y un descenso del 12% en su $C_{m\acute{a}x}$. Estos cambios en el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ del dabrafenib no se consideran clínicamente significativos. No se prevé que los medicamentos que alteran el pH del tubo digestivo superior (p. ej., inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de los receptores H₂, antiácidos) reduzcan la biodisponibilidad del dabrafenib.

Efectos de Tafinlar sobre otros medicamentos:

El dabrafenib induce el metabolismo mediado por CYP3A4 y CYP2C9 (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Farmacocinética) y quizá pueda inducir otras enzimas como CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19 y UDP-glucuronosiltransferasas (UGT). El dabrafenib también puede inducir determinados transportadores como la glucoproteína P (P-gp). En un estudio clínico en 12 pacientes que recibieron una dosis única de midazolam (un sustrato de CYP3A4), la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC disminuyeron un 61% y un 74%, respectivamente, con la administración concomitante de dosis múltiples de 150 mg de Tafinlar dos veces al día. En otro estudio en 14 pacientes, la administración de dosis múltiples de Tafinlar disminuyó el AUC de la S-warfarina (sustrato de CYP2C9) y R-warfarina (sustrato de CYP3A4/CYP1A2) tras la administración de una única dosis en un 37% y un 33%, respectivamente, con un pequeño incremento de la $C_{m\acute{a}x}$ (18% y 19%, respectivamente). La coadministración de dabrafenib con medicamentos afectados por la inducción de CYP3A4 o CYP2C9, como los anticonceptivos hormonales, la warfarina o la dexametasona puede dar lugar a una disminución de sus concentraciones y una pérdida de eficacia. Si la administración concomitante de estos medicamentos es necesaria, se debe vigilar a los pacientes para detectar una pérdida de la eficacia o considerar la sustitución de estos medicamentos.

Tratamiento combinado con dosis fijas o variables

Combinación con trametinib:

La administración concomitante de dosis múltiples de 150 mg de dabrafenib dos veces al día y 2 mg de dabrafenib una vez al día provocó un aumento del 16% en la $C_{m\acute{a}x}$ del 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% del AUC, cuando Tafinlar se administra en combinación con dabrafenib. Estos cambios en la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC del dabrafenib y el trametinib se consideran clínicamente irrelevantes. Consulte en la información relativa a la prescripción de dabrafenib las directrices sobre interacciones farmacológicas asociadas al dabrafenib en monoterapia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para los productos de la referencia, así:

- **Modificación en precauciones y advertencias.**
- **Modificación en las Interacciones**
- **Inserto para el usuario NPI Ref. No. N/A, con fecha de distribución del 20 de Diciembre de 2016.**
- **Declaración Sucinta (BSS), Ref. No. N/A, con fecha de distribución del 20 de Diciembre de 2016**

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Fiebre:

En ensayos clínicos se han notificado casos de fiebre con Tafinlar, tanto en monoterapia como en combinación con trametinib. En un ensayo clínico de fase III en pacientes con melanoma, la incidencia y severidad de la fiebre fue mayor cuando Tafinlar se utilizó en combinación con trametinib (57% [119/209], 7% de grado 3) que cuando se utilizó en monoterapia (33% [69/211], 2% de grado 3). En pacientes con melanoma que recibieron tratamiento combinado con una dosis de 150 mg de dabrafenib («Tafinlar 150 mg») dos veces al día y una dosis de 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 trametinib

Carcinoma de células escamosas (CCE) cutáneo:

Se han descrito casos de CCE cutáneo (que incluyen los clasificados como queratoacantoma o subtipo mixto de queratoacantoma) en pacientes tratados con Tafenlar en monoterapia o en combinación con trametinib. En un estudio de fase III en pacientes con melanoma, el 10% (22/211) de los pacientes que recibieron Tafenlar en monoterapia presentó CCE cutáneo, con una mediana de unas 8 semanas hasta su primera aparición. En los pacientes que recibieron Tafenlar en combinación con trametinib, el 3% (6/209) presentó CCE cutáneo, y los eventos se produjeron más tarde, con una mediana de 20 a 32 semanas hasta su primera aparición. Más del 90% de los pacientes que recibían Tafenlar y presentaron CCE cutáneo continuó con el tratamiento sin modificación de la dosis.

Se debe realizar una exploración dermatológica antes de iniciar el tratamiento con Tafenlar y cada 2 meses mientras continúe su administración. La vigilancia debe continuar cada 2 o 3 meses durante 6 meses tras la interrupción definitiva del tratamiento con Tafenlar o hasta el inicio de otro tratamiento antineoplásico.

Los casos de CCE cutáneo se deben tratar mediante escisión dermatológica y el tratamiento con Tafenlar se debe continuar sin ningún ajuste de la dosis. Se debe indicar a los pacientes que informen inmediatamente al médico si aparecen nuevas lesiones.

Nuevo melanoma primario:

Se han registrado nuevos melanomas primarios en pacientes tratados con Tafenlar. En ensayos clínicos en pacientes con melanoma, dichos casos se identificaron en los 5 primeros meses de tratamiento y se trataron mediante escisión, sin necesidad de realizar modificaciones en el tratamiento. Se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles lesiones cutáneas según lo descrito anteriormente para el CCE cutáneo.

Neoplasia maligna no cutánea secundaria/recurrente:

En experimentos in vitro se ha demostrado la activación paradójica de la señalización mediada por MAP-cinasas en células con BRAF normal y mutaciones de RAS cuando fueron expuestas a inhibidores de BRAF, lo que puede aumentar el riesgo de aparición de neoplasias malignas no cutáneas en los pacientes tratados con Tafenlar. Se han observado casos de neoplasias malignas activadas por RAS en pacientes tratados con inhibidores de BRAF. Se debe vigilar a los pacientes según proceda clínicamente. Antes de continuar el tratamiento con Tafenlar en pacientes con una neoplasia maligna no cutánea que presente una mutación de RAS se deben considerar los beneficios y los riesgos. No es necesario modificar la dosis de trametinib cuando este medicamento se administra en combinación con Tafenlar.

Tras la suspensión definitiva del tratamiento con Tafenlar, se debe continuar la vigilancia para detectar la aparición de neoplasias malignas no cutáneas secundarias/recurrentes durante un periodo de hasta 6 meses o hasta el inicio de otro tratamiento antineoplásico.

Pancreatitis:

En los ensayos clínicos en pacientes con melanoma se ha notificado pancreatitis en menos del 1% de los pacientes tratados con Tafenlar. Uno de los episodios ocurrió el primer día de la administración del medicamento a un paciente con melanoma, y volvió a aparecer tras administrar una dosis reducida. El dolor abdominal idiopático se debe investigar de inmediato e incluir la determinación de la amilasa y la lipasa séricas. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes cuando se reinicie la administración de Tafenlar tras un episodio de pancreatitis.

Uveítis:

El tratamiento con Tafenlar se ha asociado a la aparición de uveítis (incluida la iritis). Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas oculares (como cambios en la visión, fotofobia y dolor ocular) durante el tratamiento

Hemorragia

En pacientes tratados con Tafenlar en combinación con trametinib se han producido complicaciones hemorrágicas, algunas de ellas graves. Entre los 559 pacientes tratados con Tafenlar en combinación con trametinib, hubo 6 casos mortales de hemorragia intracraneal (1%). En el estudio MEK115306 (COMBI-d) hubo 3 casos y en el MEK116513 (COMBI-v) hubo otros 3. Si aparecen síntomas de hemorragia en los pacientes es necesario que reciban asistencia médica inmediatamente.

Nuevas Interacciones:

Efectos de otros fármacos sobre Tafenlar:

Los estudios in vitro indican que el dabrafenib se metaboliza principalmente por las enzimas 2C8 y 3A4 del citocromo P450 (CYP2C8 y CYP3A4). Los datos farmacocinéticos mostraron un incremento en la $C_{máx}$ (33%) y el AUC (71%) del dabrafenib tras dosis múltiples cuando el medicamento se administró conjuntamente con ketoconazol (un inhibidor de CYP3A4); asimismo, el AUC del hidroxi-dabrafenib y el desmetil-dabrafenib aumentó un 82% y un 68%, respectivamente. Se observó una disminución (del 16%) en el AUC del carboxi-dabrafenib. La administración simultánea de dabrafenib y gemfibrozilo (un inhibidor de CYP2C8) provocó un incremento (del 47%) del AUC del dabrafenib tras dosis múltiples, sin cambios significativos en la concentración de los metabolitos. Los datos farmacocinéticos mostraron un descenso en la $C_{máx}$ (27%) y el AUC (34%) tras dosis múltiples de dabrafenib con la coadministración con

rifampicina (inductor del CYP3A4/CYP2C8). No se observaron cambios relevantes en el AUC para el hidroxi-dabrafenib, hubo un aumento del AUC del 73% para el carboxi-dabrafenib y una disminución del AUC del 30% para el desmetil-dabrafenib. Es probable que los medicamentos que sean inhibidores o inductores potentes del CYP2C8 o CYP3A4 aumenten o reduzcan, respectivamente, las concentraciones de dabrafenib. Si es posible, se debe evaluar la posibilidad de administrar fármacos alternativos durante el tratamiento con Tafinlar. Se debe tener cautela a la hora de administrar inhibidores potentes de CYP2C8 o CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, nefazodona, claritromicina, ritonavir, gemfibrozilo) o inductores potentes de dichas enzimas (p. ej., rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, hipérico o hierba de san Juan) conjuntamente con Tafinlar.

Medicamentos que afectan al pH gástrico:

La administración concomitante de dosis múltiples de 150 mg de dabrafenib dos veces al día y 40 mg de rabeprazol (un fármaco elevador del pH) una vez al día provocó un aumento del 3% en el AUC del dabrafenib y un descenso del 12% en su $C_{m\acute{a}x}$. Estos cambios en el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ del dabrafenib no se consideran clínicamente significativos. No se prevé que los medicamentos que alteran el pH del tubo digestivo superior (p. ej., inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de los receptores H₂, antiácidos) reduzcan la biodisponibilidad del dabrafenib.

Efectos de Tafinlar sobre otros medicamentos:

El dabrafenib induce el metabolismo mediado por CYP3A4 y CYP2C9 y quizá pueda inducir otras enzimas como CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19 y UDP-glucuronosiltransferasas (UGT). El dabrafenib también puede inducir determinados transportadores como la glucoproteína P (P-gp). En un estudio clínico en 12 pacientes que recibieron una dosis única de midazolam (un sustrato de CYP3A4), la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC disminuyeron un 61% y un 74%, respectivamente, con la administración concomitante de dosis múltiples de 150 mg de Tafinlar dos veces al día. En otro estudio en 14 pacientes, la administración de dosis múltiples de Tafinlar disminuyó el AUC de la S-warfarina (sustrato de CYP2C9) y R-warfarina (sustrato de CYP3A4/CYP1A2) tras la administración de una única dosis en un 37% y un 33%, respectivamente, con un pequeño incremento de la $C_{m\acute{a}x}$ (18% y 19%, respectivamente). La coadministración de dabrafenib con medicamentos afectados por la inducción de CYP3A4 o CYP2C9, como los anticonceptivos hormonales, la warfarina o la dexametasona puede dar lugar a una disminución de sus concentraciones y una pérdida de eficacia. Si la administración concomitante de estos medicamentos es necesaria, se debe vigilar a los pacientes para detectar una pérdida de la eficacia o considerar la sustitución de estos medicamentos.

Tratamiento combinado con dosis fijas o variables

Combinación con trametinib:

La administración concomitante de dosis múltiples de 150 mg de dabrafenib dos veces al día y 2 mg de dabrafenib una vez al día provocó un aumento del 16% en la $C_{\text{máx}}$ del 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% del AUC, cuando Tafinlar se administra en combinación con dabrafenib. Estos cambios en la $C_{\text{máx}}$ y el AUC del dabrafenib y el trametinib se consideran clínicamente irrelevantes. Consulte en la información relativa a la prescripción de dabrafenib las directrices sobre interacciones farmacológicas asociadas al dabrafenib en monoterapia.

3.4.16. ARALEN® TABLETAS

Expediente : 34934
 Radicado : 2017025159
 Fecha : 24/02/2017
 Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 250mg de fosfato de cloroquina equivalente a 150mg de Cloroquina Base

Forma Farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Antipalúdico, Antiamibiano.

Contraindicaciones:

Úlcera péptica, neuropatías, discrasias sanguíneas, embarazo, hipersensibilidad a la cloroquinina. Debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedad hepática, alcoholismo o conjuntamente con drogas hepatotóxicas. Durante el tratamiento deben hacerse los exámenes oftalmológicos periódicos permanentes

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 Precauciones y Advertencias
- Aprobación de Información Prescriptiva Aralen® - Fosfato de Cloroquina según CCDS V7 LRC 27 Octubre 2016. Revisión Enero 2.017

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Nuevas Advertencias:

Retinopatía:

Retinopatía / maculopatía, así como se ha reportado degeneración macular y puede ocurrir daño retiniano irreversible con el tratamiento prolongado, el examen oftalmológico debe ser realizado antes de iniciar y regularmente durante el tratamiento. Los factores de riesgo para el desarrollo de retinopatía incluyen; edad, duración del tratamiento, dosis alta diaria y/o dosis acumulativa, daño renal. Uso concomitante de cloroquina con drogas conocidas de causar toxicidad retinal como tamoxifén no es recomendado.

Ante cualquier alteración visual indicativo de retinopatía / maculopatía ocurrida durante el tratamiento, cloroquina debe ser inmediatamente discontinuada y el paciente debe ser observado debido a la posibilidad de progresión. Cambios en la retina (y alteraciones visuales) pueden progresar incluso posterior al cese de la terapia.

Desordenes extrapiramidales:

Desórdenes agudos extrapiramidales pueden ocurrir con ARALEN®. Estas reacciones adversas usualmente resuelven posterior a la suspensión del tratamiento y/o manejo sintomático. La continuidad del tratamiento debe basarse en el riesgo vs beneficio para el paciente.

Hipoglicemia:

Se ha evidenciado que la Cloroquina puede causar hipoglicemia severa incluyendo pérdida de la conciencia que puede amenazar la vida en pacientes tratados con o sin antidiabéticos orales.

Los pacientes en tratamiento con cloroquina deben ser advertidos acerca del riesgo de hipoglicemia y de los signos y síntomas clínicos asociados. Los pacientes que presenten síntomas clínicos sugestivos de hipoglicemia durante el tratamiento con cloroquina, deben tener mediciones de su nivel de glucosa en sangre y revisar el tratamiento en caso de ser necesario.

Toxicidad cardíaca Crónica

Debe considerarse toxicidad crónica cuando son diagnosticados desordenes de la conducción (bloqueo de la rama del haz / bloqueo cardíaco atrioventricular). En pacientes tratados con cloroquina, han sido reportados casos de cardiomiopatía que resultan en falla cardíaca, en algunos casos con desenlace fatal. Ver sección Reacciones Adversas y Sobredosis -Signos y Síntomas.

Se recomienda monitoreo clínico de los signos y síntomas de cardiomiopatía y Aralen® debe ser discontinuado si se desarrolla cardiomiopatía.

Nuevas Precauciones:

La resistencia del *Plasmodium falciparum* a la cloroquina está bien documentada. Por lo tanto, los datos epidemiológicos deben ser considerados antes de iniciar el tratamiento con cloroquina.

La cloroquina debe ser usada con precaución en pacientes con:

- Historia de epilepsia (debido a que se ha reportado convulsiones),
- Alteración de la función hepática o renal
- Porfiria (posible ocurrencia de episodios agudos)
- Psoriasis (posible exacerbación de las lesiones).
- Patología cardíaca, historia de disritmias ventriculares, hipocalcemia no corregida y/o hipomagnesemia, o bradicardia (<50 lpm), y durante la administración concomitante de agentes que prolonguen el intervalo QT (debido al potencial para la prolongación del QT).
- Deficiencia de G6PD, en particular en asociación con otras drogas causantes de hemólisis. En este caso el monitoreo sanguíneo es necesario, ya que puede ocurrir anemia hemolítica.

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 Precauciones y Advertencias**
- **Información Prescriptiva Aralen® - Fosfato de Cloroquina según CCDS V7 LRC 27 Octubre 2016. Revisión Enero 2.017**

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Nuevas Advertencias:

Retinopatía:

Retinopatía / maculopatía, así como se ha reportado degeneración macular y puede ocurrir daño retiniano irreversible con el tratamiento prolongado, el examen oftalmológico debe ser realizado antes de iniciar y regularmente durante el tratamiento.

Los factores de riesgo para el desarrollo de retinopatía incluyen; edad, duración del tratamiento, dosis alta diaria y/o dosis acumulativa, daño renal.

Uso concomitante de cloroquina con drogas conocidas de causar toxicidad retinal como tamoxifén no es recomendado.

Ante cualquier alteración visual indicativo de retinopatía / maculopatía ocurrida durante el tratamiento, cloroquina debe ser inmediatamente discontinuada y el paciente debe ser observado debido a la posibilidad de progresión.

Cambios en la retina (y alteraciones visuales) pueden progresar incluso posterior al cese de la terapia.

Desordenes extrapiramidales:

Desórdenes agudos extrapiramidales pueden ocurrir con ARALEN®. Estas reacciones adversas usualmente resuelven posterior a la suspensión del tratamiento y/o manejo sintomático. La continuidad del tratamiento debe basarse en el riesgo vs beneficio para el paciente.

Hipoglicemia:

Se ha evidenciado que la Cloroquina puede causar hipoglicemia severa incluyendo pérdida de la conciencia que puede amenazar la vida en pacientes tratados con o sin antidiabéticos orales.

Los pacientes en tratamiento con cloroquina deben ser advertidos acerca del riesgo de hipoglicemia y de los signos y síntomas clínicos asociados. Los pacientes que presenten síntomas clínicos sugestivos de hipoglicemia durante el tratamiento con cloroquina, deben tener mediciones de su nivel de glucosa en sangre y revisar el tratamiento en caso de ser necesario.

Toxicidad cardíaca Crónica

Debe considerarse toxicidad crónica cuando son diagnosticados desordenes de la conducción (bloqueo de la rama del haz / bloqueo cardíaco atrioventricular). En pacientes tratados con cloroquina, han sido reportados casos de cardiomiopatía que resultan en falla cardíaca, en algunos casos con desenlace fatal. Ver sección Reacciones Adversas y Sobredosis -Signos y Síntomas.

Se recomienda monitoreo clínico de los signos y síntomas de cardiomiopatía y Aralen® debe ser discontinuado si se desarrolla cardiomiopatía.

Nuevas Precauciones:

La resistencia del Plasmodium falciparum a la cloroquina está bien documentada. Por lo tanto, los datos epidemiológicos deben ser considerados antes de iniciar el tratamiento con cloroquina.

La cloroquina debe ser usada con precaución en pacientes con:

- **Historia de epilepsia (debido a que se ha reportado convulsiones),**
- **Alteración de la función hepática o renal**
- **Porfiria (posible ocurrencia de episodios agudos)**
- **Psoriasis (posible exacerbación de las lesiones).**

- **Patología cardíaca, historia de disrritmias ventriculares, hipocalemia no corregida y/o hipomagnesemia, o bradicardia (<50 lpm), y durante la administración concomitante de agentes que prolonguen el intervalo QT (debido al potencial para la prolongación del QT).**
- **Deficiencia de G6PD, en particular en asociación con otras drogas causantes de hemólisis. En este caso el monitoreo sanguíneo es necesario, ya que puede ocurrir anemia hemolítica.**

3.4.17. SCHERIPROCT N CREMA

Expediente : 20012580
 Radicado : 2017029155
 Fecha : 03/03/2017
 Interesado : Bayer S.A.

Composición: Cada 100g de crema contiene 0.1g de Fluocortolona Pivalato y 2g de lidocaína clorhidrato equivalente a lidocaína base

Forma Farmacéutica: Crema Tópica

Indicaciones: Para el alivio sintomático del dolor y la inflamación asociados con hemorroides y proctitis.

Contraindicaciones:

Contraindicado en caso de infecciones tópicas en la zona afectada, y si hay síntomas de los siguientes trastornos en la zona afectada: procesos cutáneos específicos (sífilis y tuberculosis), varicela, reacciones por vacunación y herpes genital. Hipersensibilidad conocida a cualquiera de sus 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 Contraindicaciones
- Aprobación de Inserto e Información para prescribir versión CPI 05 y CCT 05

Nuevas Contraindicaciones:

Contraindicado en caso de haber infecciones tópicas en el área afectada y de haber presencia de síntomas de los siguientes trastornos en el área afectada:

- Procesos cutáneos específicos (sífilis, tuberculosis), varicela, reacciones a vacunaciones.

- Hipersensibilidad conocida a los principios activos o a cualquiera de los ingredientes

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

**3.4.18. SIGNIFOR® 0.3mg/mL SOLUCIÓN INYECTABLE
SIGNIFOR® 0.6mg/mL SOLUCIÓN INYECTABLE
SIGNIFOR® 0.9mg/mL SOLUCIÓN INYECTABLE**

Expediente : 20058191/20058193/20057966
Radicado : 2017025136/ 2017025144/ 2017025140
Fecha : 24/02/2017
Interesado : Novartis De Colombia S.A.

Composición:

- Cada ampolla por 1mL contiene 0.3mg de diaspartato de pasireotida equivalente a pasireotida base.
- cada ampolla por 1ml contiene 0.6mg de diaspartato de pasireotida equivalente a pasireotida base
- cada ampolla por 1ml contiene 0.9mg de diaspartato de pasireotida equivalente a pasireotida base

Forma Farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de los pacientes con enfermedad de Cushing en los que está indicado el tratamiento médico.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- Disfunción hepática grave (clase c de child pugh).

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

- Modificación de Reacciones Adversas
- Aprobación del Inserto para el usuario NPI Ref. No. 2016-PSB/GLC-0859-s, con fecha de distribución del 23 de Diciembre de 2016.

- Aprobación de la Declaración Sucinta (BSS), Ref. No. 2016-PSB/GLC-0859-s, con fecha de distribución del 23 de Diciembre de 2016.

Nuevas Reacciones Adversas:

Resumen tabulado de las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos

En la Tabla 1 se enumeran las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos, ordenadas por clase principal de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se ordenan por frecuencia, primero figuran las más frecuentes. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones se presentan en orden decreciente de severidad; además, la categoría de frecuencia correspondiente a cada reacción se rige por la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$).

Tabla 1 Reacciones adversas presuntamente relacionadas con el fármaco según los investigadores cuya frecuencia general es $\geq 5\%$ en el estudio de fase III efectuado en enfermos de Cushing, además de otras reacciones reseñables de igual o menor frecuencia ($\leq 5\%$):

Clase principal de órgano, aparato o sistema	Pasireotida 0,6 mg, d.v.d. N=82 n (%)	Pasireotida 0,9 mg, d.v.d. N=80 n (%)	Total N=162 n (%)	Categoría de frecuencia (total)
Trastornos endocrinos				
Insuficiencia suprarrenal	4 (4,9)	5 (6,3)	9 (5,6)	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Hiper glucemia	31 (37,8)	32 (40,0)	63 (38,9)	Muy frecuente
Diabetes mellitus	13 (15,9)	16 (20,0)	29 (17,9)	Muy frecuente
Diabetes mellitus tipo 2	10 (12,2)	5 (6,3)	15 (9,3)	Frecuente
Falta de apetito	6 (7,3)	7 (8,8)	13 (8,0)	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	5 (6,1)	7 (8,8)	12 (7,4)	Frecuente
Trastornos cardíacos				
Bradicardia sinusal	6 (7,3)	1 (1,3)	7 (4,3)	Frecuente
Prolongación del intervalo QT	3 (3,7)	3 (3,8)	6 (3,7)	Frecuente
Trastornos vasculares				
Hipotensión	2 (2,4)	4 (5,0)	6 (3,7)	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				

Anemia	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (0,6)	Infrecuente
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	46 (56,1)	43 (53,8)	89 (54,9)	Muy frecuente
Náuseas	33 (40,2)	43 (53,8)	76 (46,9)	Muy frecuente
Dolor abdominal	14 (17,1)	19 (23,8)	33 (20,4)	Muy frecuente
Vómitos	2 (2,4)	8 (10,0)	10 (6,2)	Frecuente
Dolor en la parte superior del abdomen	6 (7,3)	3 (3,8)	9 (5,6)	Frecuente
Trastornos hepatobiliares				
Colelitiasis	25 (30,5)	23 (28,8)	48 (29,6)	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Alopecia	4 (4,9)	5 (6,3)	9 (5,6)	Frecuente
Trastornos generales y en el lugar de la administración				
Reacción en el lugar de la inyección	10 (12,2)	12 (15,0)	22	Muy frecuente

Clase principal de órgano, aparato o sistema	Pasireotida 0,6 mg, d.v.d. N = 82 n (%)	Pasireotida 0,9 mg, d.v.d. N = 80 n (%)	Total N = 162 n (%)	Categoría de frecuencia (total)
Trastornos endocrinos				
Insuficiencia suprarrenal**	4 (4,9)	5 (6,3)	9 (5,6)	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Hiperglucemia	31 (37,8)	32 (40,0)	63 (38,9)	Muy frecuente
Diabetes mellitus	13 (15,9)	16 (20,0)	29 (17,9)	Muy frecuente
Diabetes mellitus de tipo 2	10 (12,2)	5 (6,3)	15 (9,3)	Frecuente
Falta de apetito	6 (7,3)	7 (8,8)	13 (8,0)	Frecuente
Alteración de la tolerancia a la glucosa	2 (2,4)	2 (2,5)	4 (2,5)	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	5 (6,1)	7 (8,8)	12 (7,4)	Frecuente
Mareos	3 (3,8)	3 (3,8)	6 (3,7)	Frecuente
Trastornos cardíacos				
Bradicardia sinusal***	6 (7,3)	1 (1,3)	7 (4,3)	Frecuente
Prolongación del intervalo QT	3 (3,7)	3 (3,8)	6 (3,7)	Frecuente
Trastornos vasculares				
Hipotensión	2 (2,4)	4 (5,0)	6 (3,7)	Frecuente

Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Anemia	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (0,6)	Infrecuente
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	46 (56,1)	43 (53,8)	89 (54,9)	Muy frecuente
Náuseas	33 (40,2)	43 (53,8)	76 (46,9)	Muy frecuente
Dolor abdominal	14 (17,1)	19 (23,8)	33 (20,4)	Muy frecuente
Vómitos	2 (2,4)	8 (10,0)	10 (6,2)	Frecuente
Dolor en la parte superior del abdomen	6 (7,3)	3 (3,8)	9 (5,6)	Frecuente
Trastornos hepatobiliares				
Colelitiasis	25 (30,5)	23 (28,8)	48 (29,6)	Muy frecuente
Colecistitis ¹	4 (4,9)	1 (1,3)	5 (3,1)	Frecuente
Colestasis	2 (2,4)	2 (2,5)	4 (2,5)	Frecuente

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 Reacciones Adversas**
- **Inserto para el usuario NPI Ref. No. 2016-PSB/GLC-0859-s, con fecha de distribución del 23 de Diciembre de 2016.**
- **Declaración Sucinta (BSS), Ref. No. 2016-PSB/GLC-0859-s, con fecha de distribución del 23 de Diciembre de 2016.**

Nuevas Reacciones Adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Un total de 201 pacientes con enfermedad de Cushing recibieron Signifor en estudios clínicos de fase II y III. El perfil toxicológico de Signifor concordó con el de los análogos de la somatostatina, salvo en lo que concierne al hipocortisolismo y al grado de hiperglucemia.

Los datos mencionados a continuación reflejan la exposición a Signifor de 162 pacientes con enfermedad de Cushing en el estudio de fase III. A su ingreso en el estudio, los pacientes fueron aleatorizados para recibir 0,6 o 0,9 mg de pasireotida (Signifor) dos veces al día (d.v.d.). Los pacientes tenían una edad media de cerca de 40 años y eran mayoritariamente mujeres (77,8%). La mayoría

de los pacientes padecía la enfermedad de Cushing de tipo persistente o recurrente (83,3%) y unos pocos pacientes ($\leq 5\%$) de cada grupo terapéutico habían sido objeto de irradiación previa de la hipófisis. La exposición mediana al tratamiento (hasta la fecha de cierre del análisis principal de la eficacia y seguridad) fue de 10,37 meses (de 0,03 a 37,8), y el 67,9% de los pacientes tuvieron una exposición de por lo menos seis meses.

Las reacciones adversas se produjeron con una frecuencia y severidad comparables en ambos grupos posológicos. Se describieron reacciones adversas de grado 1 y 2 según los Criterios Terminológicos Comunes para Eventos adversos (CTC, versión 3.0) en el 57,4% de los pacientes; de grado 3, en el 35,8% de los pacientes; y de grado 4, en el 2,5%. Por lo general, las reacciones adversas de grado 3 o 4 de los CTC se relacionaban con la hiperglucemia. Las reacciones adversas más frecuentes (de frecuencia $\geq 10\%$) fueron: diarrea, náuseas, abdominalgia, colelitiasis, hiperglucemia, diabetes mellitus, cansancio y aumento de la hemoglobina glucosilada. No hubo defunciones durante el estudio. La Tabla 1 recoge las reacciones adversas registradas hasta la fecha de cierre del análisis, en cada grupo posológico y en total, que los investigadores consideraron presuntamente relacionadas con el fármaco de estudio y se notificaron con una frecuencia general superior al 5%.

Resumen tabulado de las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos

En la Tabla 1 se enumeran las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos, ordenadas por clase principal de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se ordenan por frecuencia, primero figuran las más frecuentes. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones se presentan en orden decreciente de severidad; además, la categoría de frecuencia correspondiente a cada reacción se rige por la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$).

Tabla 1 Reacciones adversas presuntamente relacionadas con el fármaco según los investigadores cuya frecuencia general es $\geq 5\%$ en el estudio de fase III efectuado en enfermos de Cushing, además de otras reacciones reseñables de igual o menor frecuencia ($\leq 5\%$)

Clase principal de órgano, aparato o sistema	Pasireotida 0,6 mg, d.v.d. N = 82 n (%)	Pasireotida 0,9 mg, d.v.d. N = 80 n (%)	Total N = 162 n (%)	Categoría de frecuencia (total)
Término preferido				
Trastornos endocrinos				
Insuficiencia suprarrenal**	4 (4,9)	5 (6,3)	9 (5,6)	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Hiper glucemia	31 (37,8)	32 (40,0)	63 (38,9)	Muy frecuente
Diabetes mellitus	13 (15,9)	16 (20,0)	29 (17,9)	Muy frecuente
Diabetes mellitus de tipo 2	10 (12,2)	5 (6,3)	15 (9,3)	Frecuente
Falta de apetito	6 (7,3)	7 (8,8)	13 (8,0)	Frecuente
Alteración de la tolerancia a la	2 (2,4)	2 (2,5)	4 (2,5)	Frecuente

Clase principal de órgano, aparato o sistema	Pasireotida 0,6 mg, d.v.d. N = 82	Pasireotida 0,9 mg, d.v.d. N = 80	Total N = 162 n (%)	Categoría de frecuencia (total)
Término preferido	n (%)	n (%)		
glucosa				
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	5 (6,1)	7 (8,8)	12 (7,4)	Frecuente
Mareos	3 (3,8)	3 (3,8)	6 (3,7)	Frecuente
Trastornos cardíacos				
Bradicardia sinusal***	6 (7,3)	1 (1,3)	7 (4,3)	Frecuente
Prolongación del intervalo QT	3 (3,7)	3 (3,8)	6 (3,7)	Frecuente
Trastornos vasculares				
Hipotensión	2 (2,4)	4 (5,0)	6 (3,7)	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Anemia	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (0,6)	Infrecuente
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	46 (56,1)	43 (53,8)	89 (54,9)	Muy frecuente
Náuseas	33 (40,2)	43 (53,8)	76 (46,9)	Muy frecuente
Dolor abdominal	14 (17,1)	19 (23,8)	33 (20,4)	Muy frecuente
Vómitos	2 (2,4)	8 (10,0)	10 (6,2)	Frecuente
Dolor en la parte superior del abdomen	6 (7,3)	3 (3,8)	9 (5,6)	Frecuente
Trastornos hepatobiliares				
Colelitiasis	25 (30,5)	23 (28,8)	48 (29,6)	Muy frecuente
Colecistitis ¹	4 (4,9)	1 (1,3)	5 (3,1)	Frecuente
Colestasis	2 (2,4)	2 (2,5)	4 (2,5)	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Alopecia	4 (4,9)	5 (6,3)	9 (5,6)	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración				
Reacción en el lugar de la inyección	10 (12,2)	12 (15,0)	22	Muy frecuente

Clase principal de órgano, aparato o sistema Término preferido	Pasireotida 0,6 mg, d.v.d. N = 82 n (%)	Pasireotida 0,9 mg, d.v.d. N = 80 n (%)	Total N = 162 n (%)	Categoría de frecuencia (total)
Cansancio	7 (8,5)	12 (15,0)	(13,6) 19 (11,7)	Muy frecuente
Exploraciones complementarias				
Aumento de la hemoglobina glucosilada	10 (12,2)	7 (8,8)	17 (10,5)	Muy frecuente
Aumento de las transaminasas ²	13 (15,8)	8 (10,0)	21 (13,0)	Muy frecuente
Aumento de la alanina-transaminasa	9 (11,0)	5 (6,3)	14 (8,6)	Frecuente
Aumento de la aspartato-transaminasa	5 (6,1)	3 (3,8)	8 (4,9)	Frecuente
Aumento de la gamma-glutamyl-transferasa	8 (9,8)	7 (8,8)	15 (9,3)	Frecuente
Aumento de la lipasa	7 (8,5)	5 (6,3)	12 (7,4)	Frecuente
Aumento de la glucemia	6 (7,3)	3 (3,8)	9 (5,6)	Frecuente
Aumento de la amilase	4 (4,9)	0 (0,0)	4 (2,5)	Frecuente
Prolongación del tiempo de protrombina	0 (0,0)	2 (2,5)	2 (1,2)	Frecuente

¹ «Colecistitis» incluye «colecistitis aguda».

² «Aumento de las transaminasas» incluye «aumento de la alanina-transaminasa», «aumento de la aspartato-transaminasa», «aumento de la gamma-glutamyl-transferasa» y «aumento de las enzimas hepáticas».

** Incluye el término preferente «hipocortisolismo».

*** La bradicardia sinusal incluye los términos preferentes «bradicardia» y «bradicardia sinusal».

Descripción de reacciones adversas específicas

Trastornos del metabolismo de la glucosa

Las elevaciones de la glucosa plasmática en ayunas fueron las anomalías de laboratorio de grado 3 de los CTC registradas con mayor frecuencia (en el 23,2% de los pacientes) en el estudio de fase III efectuado en pacientes con enfermedad de Cushing. Los aumentos medios de la HbA1c fueron menos pronunciados en los pacientes que eran normoglucémicos que en los que eran prediabéticos o diabéticos al ingreso en el estudio (Tabla 2).

Tabla 2 Variación de la HbA1c media al mes 6 según el estado glucémico al ingreso en el estudio

Estado glucémico al ingreso en el estudio (n = número general de pacientes)	600 µg d.v.d.		900 µg d.v.d.	
	Al inicio	Mes 6	Al inicio	Mes 6
Pacientes normoglucémicos (n = 62)	5,29	6,50	5,22	6,75
Pacientes prediabéticos (n = 38)	5,77	7,45	5,71	7,13
Pacientes diabéticos (n = 54)	6,50	7,95	6,42	8,30

Las cifras medias de glucosa plasmática en ayunas (GPA) aumentaron a menudo en el primer mes de tratamiento, pero en los meses posteriores descendieron o se estabilizaron. Luego de la interrupción permanente del tratamiento con pasireotida se observaron por lo general disminuciones de los valores de GPA y HbA1c, aunque siguieron siendo mayores que los iniciales. No se dispone de datos de seguimiento a largo plazo. Las reacciones adversas de hiperglucemia y diabetes mellitus provocaron el retiro del estudio en 5 (3,1%) y 4 pacientes (2,5%), respectivamente.

Trastornos gastrointestinales

Al igual que sucede con otros análogos de la somatostatina, se han notificado trastornos gastrointestinales frecuentes en pacientes tratados con Signifor. Por lo general, se trataba de eventos leves (grado CTC bajo), que no requirieron intervención y mejoraron al proseguir el tratamiento.

Reacciones en el lugar de la inyección

En el 13,6% de los pacientes inscritos en el estudio de fase III sobre enfermedad de Cushing se han descrito reacciones en el lugar de la inyección. Tales reacciones también se observaron en ensayos clínicos realizados en otras poblaciones. Los eventos más frecuentes fueron: dolor local, eritema, hematoma, hemorragia y prurito. Las reacciones se resolvieron espontáneamente sin necesidad de intervención alguna.

Función tiroidea

Una de las comorbilidades comúnmente descritas en la enfermedad de Cushing es el hipotiroidismo central. Otra reacción adversa frecuentemente asociada al uso de los análogos de la somatostatina es la disfunción de la tiroides. Se ha descrito hipotiroidismo con el uso de Signifor en siete pacientes que participaron en el estudio de fase III sobre enfermedad de Cushing; el investigador consideró que dos de dichos casos podían guardar relación con el

fármaco. No obstante, los siete pacientes presentaban cifras de TSH cercanas o inferiores al límite inferior de la normalidad a su ingreso en el estudio, de modo que no se puede establecer una relación definitiva entre el evento adverso y el uso de Signifor.

Enzimas hepáticas

Se han notificado elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas con el uso de análogos de la somatostatina y dichas elevaciones también se observaron en sujetos sanos y en pacientes tratados con pasireotida en los estudios clínicos. Las elevaciones fueron por lo general asintomáticas, leves (grado CTC bajo) y revirtieron al proseguir el tratamiento. Se han observado unos cuantos casos de elevaciones simultáneas de más de $3 \times$ LSN de la ALT y más de $2 \times$ LSN de la bilirrubina. Todos los casos de elevaciones simultáneas se detectaron en los diez primeros días del tratamiento con Signifor. Una vez interrumpido este, los afectados se recuperaron sin secuelas clínicas y los valores de las pruebas de la función hepática regresaron a las cifras iniciales.

Antes del tratamiento con Signifor y durante el mismo se recomienda realizar análisis de las enzimas hepáticas según proceda desde el punto de vista clínico.

Enzimas pancreáticas

En pacientes tratados con pasireotida en los ensayos clínicos se han observado elevaciones asintomáticas de la lipasa y la amilasa, que por lo general fueron leves (grado CTC bajo) y revirtieron al proseguir el tratamiento. Dada la asociación que existe entre la colelitiasis y la pancreatitis aguda, cabe la posibilidad de que se produzcan pancreatitis con el uso de análogos de la somatostatina.

3.4.19. SIGNIFOR® LAR 20mg SIGNIFOR® LAR 40mg SIGNIFOR® LAR 60mg

Expediente : 20074568/ 20090641/ 20090642
Radicado : 2017025163/2017025168/2017025171
Fecha : 24/02/2017
Interesado : Novartis De Colombia S.A.

Composición:

- Cada vial con polvo para suspensión inyectable contiene 27.42mg de Pamoato de Pasireotida equivalente a 20mg de Pasireotida.

- Cada vial con polvo para suspensión inyectable contiene 54.84 mg Pamoato de Pasireotida equivalente a 40mg de Pasireotida.
- Cada vial con polvo para suspensión inyectable contiene 82.260mg de Pamoato de Pasireotida equivalente a 60mg de Pasireotida

Forma Farmacéutica: Polvo Estéril para reconstituir a Solución Inyectable

Indicaciones: Tratamiento alternativo para pacientes con acromegalia en los que está indicado el tratamiento médico.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes. Disfunción hepática grave (clase c de child-pugh)

Precauciones y advertencias:

- Evaluación del estado glucémico antes del inicio del tratamiento: el paciente procederá a controlarse la glucemia o a determinarse semanalmente la gpa durante los tres primeros meses y, ulteriormente, de manera periódica como sea clínicamente apropiado, así como a lo largo de las primeras cuatro o seis semanas después de cualquier aumento de la dosis. Si se desarrolla una hiperglucemia se recomienda el inicio o el ajuste de un tratamiento antidiabético. Los pacientes aquejados de control deficiente de la glucemia (definido por cifras de hba1c >8% mientras reciben tratamiento antidiabético) pueden ser más propensos a padecer hiperglucemia grave y complicaciones conexas (como cetoacidosis). Si, pese al tratamiento médico apropiado, la hiperglucemia no logra controlarse, debe reducirse la dosis o interrumpirse el tratamiento. Después de interrumpir el tratamiento debe efectuarse un control glucémico (por ejemplo, la fpg o la hba1c) como determine la práctica clínica. En los pacientes con un control deficiente de la glucemia debe intensificarse el tratamiento y la vigilancia de la diabetes antes de instaurar el tratamiento con este medicamento y durante el mismo.
- Se recomienda la observación cuidadosa de los pacientes con cardiopatías o factores de riesgo de bradicardia. Puede que sea necesario ajustar la dosis de fármacos como los betabloqueantes, los antagonistas del calcio o los medicamentos que regulan el equilibrio electrolítico. Se recomienda cautela en los pacientes que presentan o pueden presentar una prolongación del intervalo qtc (por ejemplo, los pacientes con hipopotasemia, hipomagnesiemia, síndrome del qt largo congénito; cardiopatías no controladas o importantes tales como infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho inestable o bradicardia clínicamente significativa; los pacientes que toman antiarrítmicos u otros medicamentos capaces de prolongar el intervalo qt). La hipopotasemia o la hipomagnesiemia deben corregirse antes del tratamiento y

vigilarse durante el mismo. Se recomienda un electrocardiograma inicial antes de comenzar el tratamiento, 21 días después de iniciado éste y como proceda clínicamente a continuación.

- Se recomienda controlar la función hepática antes de instaurar el tratamiento con este medicamento, después de dos a tres semanas de tratamiento y luego mensualmente durante tres meses. Posteriormente, dicha función debe supervisarse cuando se considere clínicamente adecuado. es necesario interrumpir el tratamiento con pasireotida si el paciente desarrolla una ictericia u otros signos indicativos de una disfunción hepática clínicamente significativa, en caso de elevaciones sostenidas de las cifras de asat (aspartato-aminotransferasa) o de alat (alanina-aminotransferasa) por lo menos cinco veces mayor que el lsn, o si ocurren elevaciones de las cifras de alat o de asat de más del triple del lsn acompañadas simultáneamente de alzas de la bilirrubina de más del doble del lsn. Después de interrumpir el tratamiento con este medicamento debe supervisarse al paciente hasta que se hayan resuelto tales trastornos. El tratamiento no se reiniciará si las anomalías en las pruebas de la función hepática se deben presuntamente a la terapia con este medicamento.
- Se recomienda realizar ecografías de la vesícula biliar antes del inicio y a intervalos de 6 a 12 meses durante el tratamiento con este medicamento.
- Se recomienda la vigilancia de la función hipofisaria (a saber, tsh / t4 libre, acth) antes del tratamiento con este medicamento y periódicamente durante éste.
- Es necesario someter a observación y asesorar a los pacientes acerca de los signos y síntomas que acompañan al hipocortisolismo. puede que sea necesario iniciar una terapia temporal sustitutiva con esteroides exógenos o bien una reducción o interrupción de la dosis de este medicamento.
- La coadministración de este medicamento y ciclosporina puede exigir un ajuste de la dosis de esta última.
- Embarazo: este medicamento únicamente debe usarse durante el embarazo si el beneficio esperado justifica el riesgo para el feto.
- Lactancia: no debe usarse 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 Reacciones Adversas

- Aprobación del Inserto para el Usuario NPI Ref. No. 2016-PSB/GLC-0863-s, con fecha de distribución del 23 de Diciembre de 2016.
- Aprobación de la Declaración Sucinta (BSS), Ref. No. 2016-PSB/GLC-0863-s, con fecha de distribución del 23 de Diciembre de 2016.

Nuevas Reacciones Adversas:

Resumen tabulado de las reacciones adversas procedentes de ensayos clínicos

En la Tabla 1 se presentan las reacciones adversas notificadas en los pacientes que recibieron tratamiento durante al menos 26 meses en las fases principal y de ampliación del estudio de fase III C2305 y durante 24 semanas en la fase principal del estudio de fase III C2402, que el investigador consideró presuntamente relacionadas con el fármaco del estudio y cuya frecuencia fue superior al 5% en cualquiera de los grupos de tratamiento con Signifor de los dos estudios, así como otras reacciones adversas dignas de mención que se presentaron con una frecuencia no superior al 5% en los dos estudios de fase III. Se incluyeron los pacientes que abandonaron el tratamiento antes de finalizar el estudio.

Las reacciones adversas se enumeran ordenadas por clase principal de órgano, aparato o sistema del MedDRA y, dentro de cada clase, por orden decreciente de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definieron como sigue: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$) e infrecuente (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$).

Tabla 1. Reacciones Adversas en los estudios de acromegalia de fase III

Reacciones adversas	C2305, fases principal y de ampliación (exposición media: 75 semanas) Pacientes sin tratamiento farmacológico anterior	C2402, fase principal (exposición media: 24 semanas) Pacientes con control insuficiente		Categoría de frecuencia
	Signifor LAR 40 mg ¹ n (%) N = 178	Signifor LAR 40 mg n (%) N = 63	Signifor LAR 60 mg n (%) N = 62	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Anemia	4 (2,2)	2 (3,2)	0 (0,0)	Frecuente
Trastornos endocrinos				
Insuficiencia suprarrenal ²	2 (1,1)	1 (1,6)	0 (0,0)	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Hiper glucemia	50 (28,1)	21 (33,3)	18 (29,0)	Muy frecuente
Diabetes mellitus	35 (19,7)	12 (19,0)	16 (25,8)	Muy frecuente
Diabetes mellitus tipo 2	11 (6,2)	0 (0,0)	2 (3,2)	Frecuente
Alteración de la tolerancia a la glucosa	3 (1,7)	1 (1,6)	3 (4,8)	Frecuente
Pérdida del apetito	6 (3,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso				
Mareo	12 (6,7)	4 (6,3)	1 (1,6)	Frecuente
Cefalea	9 (5,1)	1 (1,6)	1 (1,6)	Frecuente
Trastornos cardíacos				
Bradicardia sinusal ³	16 (9,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	Frecuente
Prolongación del intervalo QT	4 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	Frecuente
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	59 (33,1)	7 (11,1)	12 (19,4)	Muy frecuente
Dolor abdominal	23 (12,9)	4 (6,3)	3 (4,8)	Muy frecuente
Distensión abdominal	17 (9,6)	1 (1,6)	0 (0,0)	Frecuente
Náuseas	15 (8,4)	1 (1,6)	2 (3,2)	Frecuente
Vómitos	7 (3,9)	1 (1,6)	0 (0,0)	Frecuente
Trastornos hepatobiliares				
Colelitiasis	55 (30,9)	6 (9,5)	7 (11,3)	Muy frecuente
Colecistitis ⁵	5 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Alopecia	28 (15,7)	1 (1,6)	4 (6,5)	Muy frecuente

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración				
Reacción en el lugar de la inyección	14 (7,9)	0 (0,0)	1 (1,6)	Frecuente
Fatiga	8 (4,5)	1 (1,6)	2 (3,2)	Frecuente
Exploraciones complementarias				
Aumento de la creatina-fosfoquinasa en sangre	17 (9,6)	0 (0,0)	1 (1,6)	Frecuente
Aumento de la glucemia	15 (8,4)	3 (4,8)	4 (6,5)	Frecuente
Aumento de las transaminasas ⁵	11 (6,2)	0 (0,0)	1 (1,6)	Frecuente
Aumento de la alanina-transaminasa	10 (5,6)	0 (0,0)	1 (1,6)	Frecuente
Aumento de la aspartato-transaminasa	7 (3,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	Frecuente
Aumento de la γ -glutamyltransferasa	0	0 (0,0)	1 (1,6)	Frecuente

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 Reacciones Adversas**
- **Inserto para el Usuario NPI Ref. No. 2016-PSB/GLC-0863-s, con fecha de distribución del 23 de Diciembre de 2016.**
- **Declaración Sucinta (BSS), Ref. No. 2016-PSB/GLC-0863-s, con fecha de distribución del 23 de Diciembre de 2016.**

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

La evaluación toxicológica se basó en 491 pacientes con acromegalia que recibieron pasireotida (419 tratados con Signifor LAR y 72 tratados con Signifor subcutáneo) en estudios de fases I, II y III. El perfil toxicológico de Signifor LAR concuerda con el de los análogos de la somatostatina, excepto por el mayor grado y frecuencia de trastornos del metabolismo de la glucosa que se observa con Signifor LAR.

Resumen tabulado de las reacciones adversas procedentes de ensayos Clínicos

En la Tabla 1 se presentan las reacciones adversas notificadas en los pacientes que recibieron tratamiento durante al menos 26 meses en las fases principal y de ampliación del estudio de fase III C2305 y durante 24 semanas en la fase principal del estudio de fase III C2402, que el investigador consideró presuntamente

relacionadas con el fármaco del estudio y cuya frecuencia fue superior al 5% en cualquiera de los grupos de tratamiento con Signifor de los dos estudios, así como otras reacciones adversas dignas de mención que se presentaron con una frecuencia no superior al 5% en los dos estudios de fase III. Se incluyeron los pacientes que abandonaron el tratamiento antes de finalizar el estudio.

Las reacciones adversas se enumeran ordenadas por clase principal de órgano, aparato o sistema del MedDRA y, dentro de cada clase, por orden decreciente de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definieron como sigue: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$) e infrecuente (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$).

Tabla 1 Reacciones adversas en los estudios de acromegalia de fase III

Reacciones adversas	C2305, fases principal y de ampliación (exposición media: 75 semanas) Pacientes sin tratamiento farmacológico anterior	C2402, fase principal (exposición media: 24 semanas) Pacientes con control insuficiente		Categoría de frecuencia
	Signifor LAR 40 mg ¹ <i>n</i> (%) <i>N</i> = 178	Signifor LAR 40 mg <i>n</i> (%) <i>N</i> = 63	Signifor LAR 60 mg <i>n</i> (%) <i>N</i> = 62	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Anemia	4 (2,2)	2 (3,2)	0 (0,0)	Frecuente
Trastornos endocrinos				
Insuficiencia suprarrenal ²	2 (1,1)	1 (1,6)	0 (0,0)	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Hiperglucemia	50 (28,1)	21 (33,3)	18 (29,0)	Muy frecuente
Diabetes mellitus	35 (19,7)	12 (19,0)	16 (25,8)	Muy frecuente

Diabetes mellitus tipo 2	11 (6,2)	0 (0,0)	2 (3,2)	Frecuente
Alteración de la tolerancia a la glucosa	3 (1,7)	1 (1,6)	3 (4,8)	Frecuente
Pérdida del apetito	6 (3,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso				
Mareo	12 (6,7)	4 (6,3)	1 (1,6)	Frecuente
Cefalea	9 (5,1)	1 (1,6)	1 (1,6)	Frecuente
Trastornos cardíacos				
Bradicardia sinusal ³	16 (9,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	Frecuente
Prolongación del intervalo QT	4 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	Frecuente
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	59 (33,1)	7 (11,1)	12 (19,4)	Muy frecuente
Dolor abdominal	23 (12,9)	4 (6,3)	3 (4,8)	Muy frecuente
Distensión abdominal	17 (9,6)	1 (1,6)	0 (0,0)	Frecuente
Náuseas	15 (8,4)	1 (1,6)	2 (3,2)	Frecuente
Vómitos	7 (3,9)	1 (1,6)	0 (0,0)	Frecuente
Trastornos hepato biliares				
Colelitiasis	55 (30,9)	6 (9,5)	7 (11,3)	Muy frecuente
Colecistitis ⁵	5 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Alopecia	28 (15,7)	1 (1,6)	4 (6,5)	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración				
Reacción en el lugar de la inyección	14 (7,9)	0 (0,0)	1 (1,6)	Frecuente
Fatiga	8 (4,5)	1 (1,6)	2 (3,2)	Frecuente
Exploraciones complementarias				
Aumento de la creatina-fosfoquinasa en sangre	17 (9,6)	0 (0,0)	1 (1,6)	Frecuente
Aumento de la glucemia	15 (8,4)	3 (4,8)	4 (6,5)	Frecuente
Aumento de las transaminasas ⁶	11 (6,2)	0 (0,0)	1 (1,6)	Frecuente
Aumento de la alanina-transaminasa	10 (5,6)	0 (0,0)	1 (1,6)	Frecuente
Aumento de la aspartato-				

transaminasa	7 (3,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	Frecuente
Aumento de la γ -glutamilttransferasa	0	0 (0,0)	1 (1,6)	Frecuente
Aumento de la hemoglobina glucosilada	10 (5,6)	0 (0,0)	2 (3,2)	Frecuente
Aumento de la lipasa	8 (4,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	Frecuente
Aumento de la amilaseamia	2 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	Frecuente

¹ Se permitió un aumento de la dosis hasta 60 mg de Signifor LAR tras los primeros tres o seis meses de tratamiento (al alcanzarse el estado estacionario) si los parámetros bioquímicos evidenciaban una GH media $\geq 2,5$ $\mu\text{g/l}$ o un IGF-1 $>$ LSN (relacionada con la edad y el sexo).

² «Insuficiencia suprarrenal» también incluye «hipocortisolismo».

³ «Bradicardia sinusal» también incluye «bradicardia».

⁴ «Colestasis» se notificó en la enfermedad de Cushing, aunque no se notificó en estos estudios clínicos de acromegalia.

⁵ «Colecistitis» también incluye «colecistitis aguda».

⁶ «Aumento de las transaminasas» incluye: «aumento de la alanina-transaminasa», «aumento de la aspartato-transaminasa», «aumento de la γ -glutamilttransferasa» y «aumento de las transaminasas». «Prolongación del tiempo de protrombina» se notificó en los ensayos clínicos de la enfermedad de Cushing, y en los estudios clínicos de acromegalia no se notificó ningún evento que los investigadores considerasen que pudiera guardar relación con el medicamento.

Descripción de reacciones adversas de interés

En los siguientes apartados se describen reacciones adversas de interés observadas con Signifor LAR en las diversas indicaciones.

Trastornos del metabolismo de la glucosa

En los pacientes tratados con Signifor LAR se recomienda vigilar las cifras de glucemia. La alteración analítica de grado 3 o 4 según los CTC que se notificó con mayor frecuencia en el estudio de fase III C2305 fue la glucosa plasmática en ayunas (GPA) elevada.

En las fases principal y de ampliación de dicho estudio se notificaron casos de GPA elevada de grado 3 o 4 según los CTC en el 9,6% y el 0,6% de los pacientes tratados con Signifor LAR y con Sandostatin LAR, respectivamente, y de grado 4 en el 0,6% y el 0% de tales pacientes respectivos. En el estudio C2305, el aumento medio absoluto en la GPA y la HbA1c fue similar en todos los pacientes tratados con Signifor LAR, con independencia de sus valores iniciales. Las concentraciones medias de GPA y HbA1c alcanzaron su máximo a lo largo de los tres primeros meses de tratamiento con Signifor LAR.

En las fases principal y de ampliación del estudio C2305 abandonaron el estudio debido a reacciones adversas de diabetes mellitus 3 (1,7%) y 2 pacientes (1,1%) de los grupos tratados con Signifor LAR y con Sandostatin LAR, respectivamente, mientras que las reacciones adversas de hiperglucemia provocaron el abandono de 2 (1,1%) y 0 pacientes de esos grupos respectivos. Las elevaciones de la GPA y de la HbA1c que se observan con Signifor LAR revierten al interrumpirlo, como lo demuestra la rápida disminución de las concentraciones de GPA y HbA1c observada en los pacientes tratados con Signifor LAR que pasaron a recibir Sandostatin LAR en la fase de ampliación del estudio C2305. Los valores de GPA y HbA1c se estabilizaron en cifras semejantes a las observadas en los pacientes tratados con Sandostatin LAR en la fase principal del estudio.

En el estudio C2402 se notificaron casos de GPA elevada de grado 3 según los CTC en el 14,3% y el 17,7% de los pacientes de los grupos tratados con 40 y 60 mg de Signifor LAR, respectivamente, y en ninguno de los pacientes del grupo tratado con el tratamiento activo de comparación. Seis pacientes (4,8%) de los grupos de Signifor LAR solamente (2 pacientes [3,2%] tratados con 40 mg y 4 [6,5%], con 60 mg) debieron abandonar el estudio debido a reacciones adversas relacionadas con la hiperglucemia.

Trastornos gastrointestinales

Se han notificado trastornos gastrointestinales frecuentes en pacientes tratados con Signifor LAR. Por lo general se trataba de eventos leves, que no requirieron intervención y mejoraron al proseguir el tratamiento. Los trastornos gastrointestinales fueron menos frecuentes en los pacientes con control insuficiente que en los que no habían recibido tratamiento farmacológico anterior.

Reacciones en el lugar de la inyección

En los estudios de fase III, la mayoría de los eventos adversos relacionados con reacciones en el lugar de la inyección (por ejemplo, dolor o malestar en el lugar de la inyección) fueron de grado 1 o 2. Su máxima incidencia se observó durante los 3 primeros meses de tratamiento.

Los eventos fueron semejantes en los pacientes tratados con Signifor LAR y en los tratados con Sandostatin LAR.

Prolongación del intervalo QT

En el estudio C2305, el porcentaje de pacientes que presentaron valores nuevos destacables del intervalo QT/QTc fue semejante en los dos grupos (Signifor LAR y Sandostatin LAR) hasta el momento del cruce de grupos, y hubo pocos valores atípicos destacables. Ninguno de los pacientes presentó un valor QTcF mayor de

500 ms. Se notificó un QTcF mayor de 480 ms en 3 pacientes tratados con Signifor LAR y en 2 pacientes tratados con Sandostatin LAR, y en dichos grupos hubo 2 y 1 casos, respectivamente, de prolongación del QTcF en más de 60 ms con respecto al valor inicial. En el estudio C2402, el único valor atípico destacable fue un QTcF mayor de 480 ms aparecido en un paciente del grupo tratado con 40 mg de Signifor LAR.

Enzimas hepáticas

Se han notificado elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas con el uso de análogos de la somatostatina y dichas elevaciones también se observaron en sujetos sanos y en pacientes tratados con pasireotida en los estudios clínicos. Las elevaciones fueron por lo general asintomáticas y leves y revirtieron al proseguir el tratamiento. Con la formulación subcutánea se han observado unos cuantos casos de elevaciones simultáneas de más de 3× LSN de la ALT y más de 2× LSN de la bilirrubina, pero no en los pacientes acromegálicos tratados con Signifor LAR. Todos los casos de elevaciones simultáneas se detectaron en los diez primeros días del tratamiento. Una vez interrumpido este, los afectados se recuperaron sin secuelas clínicas y los valores de las pruebas de la función hepática regresaron a las cifras iniciales. Antes del tratamiento con Signifor LAR y durante el mismo se recomienda realizar análisis de las enzimas hepáticas según proceda desde el punto de vista clínico.

Enzimas pancreáticas

En pacientes tratados con pasireotida en los ensayos clínicos se han observado elevaciones asintomáticas de la lipasa y la amilasa, que por lo general fueron leves y revirtieron al proseguir el tratamiento. Dada la asociación que existe entre la coleditiasis y la pancreatitis aguda, cabe la posibilidad de que se produzcan pancreatitis con el uso de análogos de la somatostatina.

3.12. ACLARACIONES

3.12.1. Z-BEC® GRANULADO

Radicado : 17027950
 Fecha : 10/03/2017
 Interesado : Pfizer S.A.S.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar los conceptos emitidos en las Actas 27 de 2016, numeral 3.1.7.2 y 14 de 2014, numeral 3.4.9, en el sentido de mantener el producto de la referencia en la Norma Farmacológica 21.4.2.2.N20 toda vez que la composición del producto no se enmarca dentro de los límites permitidos para la categoría de suplemento dietario.

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

3.12.2. LIFERTRON PLUS

Expediente : 19949361
 Radicado : 2015093635
 Fecha : 2015/10/13
 Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: DI- Alfatocoferil Acetato / Vitamina E Sintética (Equivalente A 400,00ui De Vitamina E) - Vitamina A Palmitato (1,700,000ui) (Equivalente A 5000,00ui De Vitamina A) - L (+) Selenio metionina 5000,00 Mcg/G (Equivalente A 200,00mcg De Selenio) - Óxido De Zinc 80.35% Zn (Plomo <10ppm) (Equivalente A 40,00mg De Zinc) –

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones: Deficiencia de vitaminas A y E, minerales, zinc y selenio.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes. Hipervitaminosis A y E.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la composición cualicuantitativa (concentración de vitaminas y minerales) del producto, sus Indicaciones, contraindicaciones y advertencias y condición de venta, dando cumplimiento a lo establecido en la norma farmacológica 21.4.2.3 N10 y teniendo en cuenta que la cantidad reportada sobrepasan los valores de referencia diarios pero no el Nivel de ingesta máximo tolerable para suplementos dietarios establecidos en el anexo 1 del Decreto 3863 de 2008; es necesario contar con dicha información para continuar con el proceso de evaluación de la solicitud de renovación del Registro Sanitario allegada bajo radicado No. 2015093635 del 22/07/2015, expediente: 19949361. La información farmacológica solicitada actualmente es la siguiente: Indicaciones (del registro): Suplemento de dietas

deficientes en los componentes de la fórmula, complemento dietético. Contraindicaciones y advertencias: Ninguna conocida. Condición de venta: Con receta médica Tener en cuenta los conceptos de la Sala Especializada emitidos para este mismo producto: Acta No. 34 de 2004 numeral 2.3.3.

Concepto: La Comisión Revisora no acepta el producto por cuanto se desconocen patologías generadas por deficiencias selectivas de los componentes de la fórmula propuesta, adicionalmente la concentración de zinc supera lo aceptado en Norma Farmacológica. Acta No. 09 de 2005 numeral 2.12.1

Concepto: Revisada la información presentada por el interesado para el producto en respuesta, al Acta No. 34 de 2004 numeral 2.3.3 la Comisión Revisora, la considera adecuada y recomienda su aceptación. La respuesta que allegó el interesado con respecto a lo conceptuado en el Acta No. 34 de 2004 numeral 2.3.3 fue la siguiente: El laboratorio Procaps S.A. solicita la inclusión de su producto en normas, dado que existe el producto Acevital Tabletas de Laboratorios Lutecia De Colombia S.A., el cual contiene los mismos principios activos y en las misma cantidades que el producto de Procaps y para el cual el INVIMA concedió Registro Sanitario número INVIMA 2002M-0001858. Se informa a la Sala Especializada que actualmente el Registro Sanitario citado por el interesado está cancelado desde el año 2011.

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

3.12.3. PEDIAVIT JALEA

Expediente : 19942637
 Radicado : 15115069
 Fecha : 28/10/2015
 Interesado : Procaps S.A.

Composición: Cada 100 mL contiene ácido ascórbico 1000 mg, gluconato ferroso dihidrato (equiv. a 16 mg/5mL de hierro) 2764 mg, nicotinamida 200 mg, piridoxina clorhidrato (vitamina B6) (equiv. a 1,3mg/5mL de piridoxina) 32 mg, riboflavina 5 fosfato sódica (equiv. a 2mg/5mL de riboflavina) 54,8 mg, tiamina clorhidrato (equiv.a 2,0mg/5mL de tiamina) 50,8 mg, vitamina A palmitato (equivalente a 3400UI/5ml de vitamina A) 40 mg, cianocobalamina(vitamina B12) (1:1000) (equivalente. a 5 µg/5 mL de cianocobalamina) 100 mg, vitamina E sintética/ DL-alfatocoferil acetato (equiv. a 8,33UI/5mL de vitamina E 166,6 mg, vitamina D3 1000000UI/g (equiv.a 500UI/5mL de vit. D) 10 mg

Forma farmacéutica: Jalea

Indicaciones: Suplemento vitamínico con hierro

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, respuesta al concepto emitido en el Acta No. 08 de 2015, numeral 3.12.24, con el fin de justificar el uso del producto Pediovit Jalea como suplemento vitamínico para niños menores de dos años.

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

3.12.4. PEDIAVIT ZINC

Expediente : 19940150
 Radicado : 2013084392
 Fecha : 2013/07/30
 Fecha CR : 2015/10/19
 Interesado : Procaps S.A.

Composición:

Cada mL de solución oral contiene:

Ácido ascórbico 100mg. D-pantenol (Dexpantenol) 4.90 mg. Gluconato ferroso dihidrato 42.84 mg equivalente a hierro elemental 5.00 mg, Nicotinamida 20 mg, Piridoxina clorhidrato (vitamina B6) 1.50 mg, Riboflavina 5 fosfato sódica 3.4364 mg equivalente a Riboflavina Base 2.50 mg, Tiamina clorhidrato 3.00 mg, Vitamina A palmitato (1.700.000 U.I.)/5 mg equivalente a Vitamina A 8500 U.I. Vitamina B12 (1:1000) equivalente a Cianocobalamina 6 µg, Vitamina D3 (1.000.000 UI/g) 1.7 mg equivalente a Vitamina D 1700 U.I., Sulfato de zinc monohidratado equivalente a zinc 11.25 mg.

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones: Suplemento vitamínico con minerales.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora repuesta al auto generado por concepto emitido mediante Acta

No. 07 de abril de 2015 numeral 3.1.2.1 de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, con el fin de que se confirme la inclusión de la norma farmacológica, Indicaciones, contraindicaciones y condición de venta y si es posible la dosificación.

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

3.12.5. PARACETAMOL (ACETAMINOFÉN) 1G/100ML SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN

Radicado : 17035749
 Fecha : 31/03/2017
 Interesado : Fresenius Kabi Colombia S.A.S.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión revisora verificar ampliar las razones por las cuales la Sala considera que el producto de la referencia debe ajustarse a los conceptos emitidos en las Actas No. 03 de 2014 numeral 3.6.1 y Acta No. 02 de 2015 numeral 3.6.1.

Lo anterior teniendo en cuenta el concepto emitido en el Acta No. 02 de 2017 numeral es 3.10.1 y 3.10.2.

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

3.12.6. ACIDO ACETILSALICILICO 100 mg TABLETAS

Expediente : 19936296
 Radicado : 2016162146

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos biológicos aclara el concepto emitido en el Acta No. 11 de 2017 numeral 3.13.14., en el sentido de indicar que la información que se recomienda aprobar es como aparece a continuación y no como en el Acta mencionada:

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes.
- Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.
- Reacciones alérgicas a Ácido Acetilsalicílico o AINES.

- Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica.
- Pacientes con insuficiencia hepática severa.
- Insuficiencia renal severa (depuración de creatinina $<30\text{mL/min}$).
- Pacientes con mastocitosis pre existente, en quienes el ácido acetil salicílico puede inducir reacciones de hipersensibilidad (incluyendo shock circulatorio con enrojecimiento, hipotensión, taquicardia y vómito).
- Discrasias sanguíneas, como hemofilia o hipoprotrombinemia.
- Tercer trimestre del embarazo, a dosis superiores de 100 mg/día .
- Lactancia.
- Niños menores de 12 años **NO DEBEN** usar este producto bajo ninguna circunstancia.

Advertencias y precauciones:

Se sugiere utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Éste producto debe ser administrado bajo cuidadoso seguimiento médico en pacientes con deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa debido al riesgo de hemólisis.

El tratamiento concomitante con levotiroxina y salicilatos debe evitarse.

El alcohol puede incrementar el riesgo de lesión gastrointestinal cuando se toma con ASA. Por lo tanto, el alcohol se debe utilizar con precaución en pacientes que están tomando ASA. La utilización de ácido acetilsalicílico en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas al día) puede provocar hemorragia gástrica.

Debe evitarse la administración de ácido acetilsalicílico antes o después de una extracción dental o intervención quirúrgica, siendo conveniente suspender su administración una semana antes de dichas intervenciones.

Siempre que sea posible deberá evitarse el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan aumentar el riesgo de hemorragias, especialmente digestivas altas, tales como corticoides, antiinflamatorios no esteroideos, antidepresivos del tipo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes. En el caso de que se juzgue necesario el tratamiento concomitante, éste deberá realizarse con precaución, advirtiendo al paciente de posibles signos y síntomas (melenas, hematemesis, hipotensión, sudoración fría, dolor abdominal, mareos) así como la necesidad de interrumpir el tratamiento y acudir inmediatamente al médico.

En los pacientes que recibieron concomitantemente nicorandil y AINEs, incluidos los ASA, existe un mayor riesgo de complicaciones graves tal como ulceración gastrointestinal, perforación y hemorragia.

Se recomienda precaución en pacientes con hipertensión arterial y ancianos, sobre todo con insuficiencia renal, o que presenten niveles plasmáticos de albúmina reducidos, debido al riesgo de una toxicidad elevada.

Se recomienda iniciar tratamiento con las dosis más bajas. Debe evitarse su uso en niños con enfermedades virales agudas. Evítese tomar este producto simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol. Manténgase fuera del alcance de los niños.

Embarazo y lactancia:

Embarazo

El ácido acetilsalicílico atraviesa la barrera placentaria. Estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de abortos y de malformaciones congénitas (incluyendo malformaciones cardíacas y gastrosquisis). Durante el primer y segundo trimestre del embarazo, no se debería administrar ácido acetilsalicílico a menos que sea estrictamente necesario. Los salicilatos sólo deben tomarse durante el embarazo tras una estricta evaluación de la relación beneficio-riesgo.

Si se administra ácido acetilsalicílico durante el primer y segundo trimestre del embarazo, la dosis debería ser lo más baja posible y la duración del tratamiento lo más corto posible.

Está contraindicado su uso en el tercer trimestre del embarazo, ya que su administración en el tercer trimestre puede prolongar el parto y contribuir al sangrado maternal o neonatal y al cierre prematuro del ductus arterial.

Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva.

Lactancia

Se excreta a través de la leche materna, por lo que no se recomienda su utilización durante el período de lactancia debido al riesgo de que se produzcan en el niño efectos adversos.

Interacciones

Medicamentos asociados con el riesgo de hemorragia: existe un incremento del riesgo de hemorragia debido al efecto potencialmente aditivo. La administración concomitante de medicamentos asociados con el riesgo de hemorragia debe realizarse con precaución.

Nicorandil: en pacientes en tratamiento concomitante con nicorandil y AINEs incluyendo el ácido acetil salicílico, existe un incremento del riesgo de complicaciones graves como úlcera gastrointestinal, perforación y hemorragia.

Otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): la administración simultánea de varios AINEs puede incrementar el riesgo de úlceras y de hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico. No se debe administrar

concomitantemente ácido acetilsalicílico con otros AINEs. Datos experimentales sugieren que ibuprofeno puede inhibir el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de forma concomitante. Sin embargo, las limitaciones de estos datos y las incertidumbres relacionadas con la extrapolación de los datos ex vivo con la situación clínica implica que no puede llegarse a conclusiones firmes sobre el uso habitual de ibuprofeno y se considera que es probable que no haya un efecto clínicamente relevante con el uso ocasional de ibuprofeno.

Metamizol: metamizol puede reducir el efecto del ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran concomitantemente. Por lo tanto, esta combinación se debe utilizar con precaución en pacientes que toman dosis bajas de ácido acetil salicílico para cardioprotección.

Acetazolamida: se recomienda precaución cuando se administran conjuntamente salicilatos con acetazolamida debido al aumento de riesgo de acidosis metabólica.

Levotiroxina: los salicilatos, especialmente a dosis mayores de 2,0 g/día pueden inhibir la unión de hormonas tiroideas a los transportadores de proteínas y de este modo dar lugar a un incremento inicial transitorio de hormonas tiroideas libres seguido de un descenso general de los niveles de hormonas tiroideas. Los niveles de hormona tiroidea se deben monitorizar.

Vacuna de la varicela: se recomienda que los pacientes no tomen salicilatos durante un intervalo de 6 semanas posteriores a recibir la vacuna de la varicela. Han ocurrido casos de síndrome de Reye después del uso de salicilatos durante infecciones por varicela.

Tenofovir: la administración conjunta de fumarato de disoproxilo de tenofovir y AINES puede incrementar el riesgo de insuficiencia renal.

Corticoides: la administración simultánea de ácido acetilsalicílico con corticoides puede incrementar el riesgo de úlceras y de hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico, por lo que no se recomienda su administración concomitante.

Diuréticos: los AINEs pueden ocasionar un fallo renal agudo, especialmente en pacientes deshidratados. En caso de que se administren de forma simultánea ácido acetilsalicílico y un diurético, es preciso asegurar una hidratación correcta del paciente y monitorizar la función renal al iniciar el tratamiento.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina: su administración simultánea aumenta el riesgo de hemorragia en general y digestiva alta en particular, por lo que deben evitarse en lo posible su uso concomitante.

Anticoagulantes orales: su administración simultánea aumenta el riesgo de hemorragia, por lo que no se recomienda. Además los salicilatos desplazan a los anticoagulantes orales de los receptores de las proteínas plasmáticas. Debe evitarse la administración del ácido acetilsalicílico en los pacientes que están recibiendo heparina, especialmente en presencia de trombocitopenia. Las interacciones conocidas del ácido acetilsalicílico con heparina y los derivados de la cumarina indican que deben administrarse estos agentes sólo en caso de no existir otra alternativa terapéutica. Si resulta imposible evitar una asociación de este tipo, se requiere una monitorización cuidadosa del INR.

Trombolíticos y antiagregantes plaquetarios: su administración simultánea aumenta el riesgo de hemorragia, por lo que no se recomienda.

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina II: los AINEs y antagonistas de la angiotensina II ejercen un efecto sinérgico en la reducción de la filtración glomerular, que puede ser exacerbado en caso de alteración de la función renal. La administración de esta combinación a pacientes ancianos o deshidratados, puede llevar a un fallo renal agudo por acción directa sobre la filtración glomerular. Se recomienda una monitorización de la función renal al iniciar el tratamiento así como una hidratación regular del paciente. Además, esta combinación puede reducir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA y de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, debido a la inhibición de prostaglandinas con efecto vasodilatador.

Otros antihipertensivos (Beta-bloqueadores): el tratamiento con AINEs puede disminuir el efecto antihipertensivo de los Beta-bloqueadores debido a una inhibición de las prostaglandinas con efecto vasodilatador.

Insulina y sulfonilureas: la administración concomitante del ácido acetilsalicílico con insulina y sulfonilureas aumenta el efecto hipoglucemiantes de estas últimas.

Ciclosporina: los AINEs pueden aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina debido a efectos mediados por las prostaglandinas renales. Se recomienda una monitorización cuidadosa de la función renal, especialmente en pacientes ancianos.

Vancomicina: el ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de ototoxicidad de la vancomicina.

Interferón alfa: el ácido acetilsalicílico disminuye la actividad del interferón-alfa.

Alcohol: El alcohol puede incrementar el riesgo de daño gastrointestinal cuando se toma junto con ácido acetilsalicílico. Por lo tanto en pacientes que toman ácido acetilsalicílico, el alcohol debe utilizarse con precaución. La administración conjunta de alcohol con ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de hemorragia digestiva.

Litio: se ha demostrado que los AINEs disminuyen la excreción de litio, aumentando los niveles de litio en sangre, que pueden alcanzar valores tóxicos. No se recomienda el uso concomitante de litio y AINEs. Las concentraciones de litio en sangre deben ser cuidadosamente monitorizadas durante el inicio, ajuste y suspensión del tratamiento con ácido acetilsalicílico, en caso de que esta combinación sea necesaria.

Metotrexato: los AINEs disminuyen la secreción tubular de metotrexato incrementando las concentraciones plasmáticas del mismo y por tanto su toxicidad. Por esta razón no se recomienda el uso concomitante con AINEs en pacientes tratados con altas dosis de metotrexato.

También deberá tenerse en cuenta el riesgo de interacción entre el metotrexato y los AINEs en pacientes sometidos a bajas dosis de metotrexato, especialmente aquellos con la función renal alterada. En casos en que sea necesario el tratamiento combinado debería monitorizarse el hemograma y la función renal, especialmente los primeros días de tratamiento.

Uricosúricos: la administración conjunta de ácido acetilsalicílico y uricosúricos (probenecid y sulfinpirazona), además de una disminución del efecto de estos últimos produce una disminución de la excreción del ácido acetilsalicílico alcanzándose niveles plasmáticos más altos.

Antiácidos: los antiácidos pueden aumentar la excreción renal de los salicilatos por alcalinización de la orina.

Digoxina: los AINEs incrementan los niveles plasmáticos de digoxina que pueden alcanzar valores tóxicos. No se recomienda el uso concomitante de digoxina y AINEs. En caso de que su administración simultánea sea necesaria, deben de monitorizarse los niveles plasmáticos de digoxina durante el inicio, ajuste y suspensión del tratamiento con ácido acetilsalicílico.

Barbitúricos: el ácido acetilsalicílico aumenta las concentraciones plasmáticas de los barbitúricos.

Zidovudina: el ácido acetilsalicílico puede aumentar las concentraciones plasmáticas de zidovudina al inhibir de forma competitiva la glucuronidación o directamente inhibiendo el metabolismo microsomal hepático. Se debe prestar especial atención a las posibles interacciones medicamentosas antes de utilizar ácido acetilsalicílico, particularmente en tratamiento crónico, combinado con zidovudina.

Ácido valproico: la administración conjunta de salicilatos y ácido valproico puede dar lugar a un descenso de la unión a proteínas del ácido valproico e inhibir el metabolismo de ácido valproico ocasionando un incremento de los niveles séricos de ácido valproico libre y total.

Fenitoína: el ácido acetilsalicílico puede incrementar los niveles plasmáticos de fenitoína.

Adicionalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar las Contraindicaciones, las Advertencias y precauciones, y las Interacciones a las aprobadas en la presente Acta en los documentos presentados.

3.12.7. DOLEX® FORTE DOLEX® FORTE NF

Expediente : 19945074 / 20060304
Radicado : 2015155512 / 2016136945

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante el Acta No. 02 de 2017 numeral 3.4.27., en el sentido de especificar que la recomendación de aprobación de la modificación de las precauciones y advertencia., dosificación y administración, Información para prescribir versión 06 (Junio2016) GDSV4.0., e Información dirigida al consumidor versión 06 (Junio2016) GDSV4.0., se hace extensivo al producto: DOLEX® FORTE NF

3.12.8. GLUCONATO DE CALCIO SOLUCION INYECTABLE 10%

Expediente : 20019152
Radicado : 2014100983

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 27 de 2015 numeral 3.1.7.1., en el sentido de incluir el producto de la referencia en la norma farmacológica 10.3.0.0.N10.

3.12.9. BIOFIL® GEL VAGINAL

Expediente : 19976869
Radicado : 2016183191

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 09 de 2017 segunda parte, numeral 3.13.5., en el sentido de corregir la Norma Farmacológica para el producto de la referencia, siendo correcta la Norma Farmacológica 13.3.6.0.N10 y no como aparece en el Acta mencionada.

3.12.10. CALCIO 600 mg, VITAMINA D3 500UI, TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20113900
Radicado : 2016117382

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 27 de 2016 numeral 3.1.6.5., en el sentido de indicar que la condición de venta para el producto de la referencia es venta con fórmula facultativa.

3.12.11. TRIPLE STRENGTH

Expediente : 20086892
Radicado : 2014164939

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 03 de 2015, numeral 3.1.6.2., en el sentido de aclarar que la condición de venta debe ser con fórmula facultativa, debido a que el producto de la referencia no cumple con lo dispuesto en la resolución 0886 de 2004 en la cual se da la clasificación de los medicamentos de venta sin prescripción facultativa o venta libre. Por lo anterior, se recomienda el llamado a revisión de oficio a todos los medicamentos que contengan Glucosamina más Condroitina y cuya condición de venta sea venta libre o sin prescripción facultativa.

3.13. INSERTO

A) PRODUCTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

3.13.1. ERIVEDGE CAPSULAS DURAS 150 mg

Expediente : 20048393
Radicado : 2017022077
Fecha : 20/02/2017
Fecha CR : 27/03/2017
Interesado : Productos Roche S.A

Composición: Cada capsula dura contiene 150 mg de vismodegib

Forma Farmacéutica: Cápsula Dura

Indicaciones:

Erivedge® (Vismodegib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma baso celular avanzado en los que la cirugía no es adecuada.

Contraindicaciones:

Erivedge® está contraindicado en las mujeres lactantes durante el tratamiento y hasta 7 meses después de recibir la última dosis, ya que podría causar graves defectos del desarrollo en los lactantes y niños amamantados.

Precauciones y advertencias:

- Muerte embrionfetal o defectos congénitos graves: erivedge puede causar muerte embrionfetal o defectos congénitos graves cuando se administra a mujeres embarazadas.
- Se ha demostrado que los inhibidores de la vía hedgehog, como erivedge, son embriotóxicos o teratógenos en múltiples especies animales, y pueden causar graves defectos de la línea media, adactilia y otras malformaciones irreversibles en el embrión o el feto. erivedge no debe usarse durante el embarazo, salvo en casos graves potencialmente mortales en los que el beneficio esperado para la paciente sea mayor que el riesgo para el feto.
- Embarazo: pacientes de sexo femenino: las mujeres embarazadas no deben tomar erivedge, dado el riesgo de muerte embrionfetal o de defectos congénitos graves causados por erivedge, salvo en casos graves potencialmente mortales, en los que el beneficio esperado para la paciente sea mayor que el riesgo para el feto.
- Las mujeres en edad de procrear deben utilizar 2 métodos anticonceptivos aceptables (incluido un método de barrera aceptable con espermicida, cuando

sea posible) durante el tratamiento y hasta 7 meses después de concluir la administración.

- Se aconsejará a cada paciente acerca de los métodos anticonceptivos disponibles.
- Se considera que los siguientes métodos de anticoncepción primaria son aceptables, siempre que resulten apropiados desde el punto de vista médico: anticonceptivos hormonales combinados, implante hormonal subcutáneo, parche hormonal, anticonceptivos hormonales (sistema intrauterino de liberación de levonorgestrel, acetato de medroxiprogesterona depot), ligadura de trompas, vasectomía y dispositivo intrauterino (diu).
- Los siguientes son métodos aceptables de anticoncepción secundaria (métodos de barrera): cualquier preservativo masculino (con espermicida cuando sea posible) o diafragma (con espermicida cuando sea posible).
- Se realizará una prueba de embarazo en el consultorio o en laboratorio en los 7 días anteriores al inicio del tratamiento con erivedge y mensualmente durante el tratamiento. Si la paciente queda embarazada, debe notificárselo inmediatamente al médico que la atiende para que éste evalúe la situación y asesore a la paciente convenientemente.
- Pacientes de sexo masculino: los pacientes varones, cuando mantengan relaciones sexuales, deben usar preservativos con espermicida (cuando sea posible) mientras sigan el tratamiento con erivedge y hasta 2 meses después de recibir la última dosis, incluso aunque se hayan sometido a una vasectomía.
- Efectos sobre el desarrollo posnatal: en ratas tratadas con vismodegib se han observado efectos adversos irreversibles en los dientes en crecimiento, así como el cierre prematuro de la placa epifisaria.
- Mujeres lactantes: no se sabe en qué medida pasa el vismodegib a la leche materna. dado que puede causar graves defectos del desarrollo, está contraindicada la lactancia en las mujeres que estén bajo tratamiento con vismodegib o que lo hayan tomado en los 7 últimos meses.
- Donación de sangre: los pacientes no deben donar sangre o productos sanguíneos mientras sigan el tratamiento y durante los 7 meses posteriores a la administración de la última dosis de erivedge.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos biológicos conceptuar sobre el inserto versión CDS 7.0-Noviembre de 2016 y la Información para prescribir versión CDS 7.0-Noviembre de 2016

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:

-Inserto versión CDS 7.0-Noviembre de 2016

-Información para prescribir versión CDS 7.0-Noviembre de 2016

Contraindicaciones:

Erivedge está contraindicado en las mujeres lactantes durante el tratamiento y hasta 24 meses después de recibir la última dosis, ya que podría causar graves defectos del desarrollo en los lactantes y niños amamantados

3.13.2. EPAMIN PARENTERICO 50 mg / mL POR 5 mL

Expediente : 24335
Radicado : 2016047890/ 2017031849
Fecha : 09/03/2017
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada ampolla de 5mL contiene 250mg de Fenitoína Sódica

Forma Farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Anticonvulsivante.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a las hidantoínas. Debido a su efecto en el automatismo ventricular, la fenitoína está contraindicada en la bradicardia sinusal, bloqueo sinusal-auricular, bloqueo a-v de segundo y tercer grado en pacientes con el síndrome adams-stokes.
- La administración concomitante de fenitoína está contraindicada con delavirdina debido a la potencialidad de pérdida de respuesta virológica y la posible resistencia a delavirdina o a la clase de inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa.
- Embarazo.
- Riesgo de trastorno de la densidad mineral ósea con el uso a largo plazo, que puede conducir al desarrollo de osteopenia, osteoporosis y fracturas. Durante el tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente.

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos respuesta al Auto No. 2016012948 emitido el 01 de noviembre de 2016, allegando el inserto y la información para prescribir versión 11.0 del 19 de noviembre de 2015 a las contraindicaciones y dosificación aprobadas al Acta No. 22 de 2014 numeral 3.12.21 y el Acta No. 23 de 2015 numeral 3.16.10., de acuerdo al concepto emitido en el Acta No. 21 de 2016 numeral 3.12.4.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir versión 11.0 del 19 de noviembre de 2015 para el producto de la referencia.

3.13.3. IOPAMIDOL 300

Expediente : 20119524
 Radicado : 2016170332
 Fecha : 28/11/2016
 Fecha CR : 30/03/2017
 Interesado : Unique Pharmaceutical Laboratories (División of j.b. Chemicals and Pharmaceuticals Limited).

Composición: Cada mL contiene 300mg de Iopamidol equivalente a Iodo

Forma Farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Medio de contraste en melografía, cisternografías, ventriculografías, angiografías, urografías y en tomografía axial computarizada

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al yodo y al medicamento, tirotoxicosis

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos biológicos conceptuar sobre el inserto Versión 1 Noviembre de 2016, en el sentido de indicar las indicaciones, contraindicaciones, posología, grupo etario y vía de administración.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda que las indicaciones, contraindicaciones, posología, grupo etario y vía de administración para el producto de la referencia deben quedar así:

Indicaciones

Indicaciones: Medio de contraste en melografía, cisternografías, ventriculografías, angiografías, urografías y en tomografía axial computarizada

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (incluida alergia al Iodo)

- Hipertiroidismo clínico

- Antecedentes de reacción inmediata o retardada grave en la piel a la inyección de iopamidol
- Administración de concomitante de iopamidol intratecal con corticosteroides
- Repetición inmediata de mielografía en caso de fallo técnico está contraindicado.
- Administración intratecal en presencia de infección local o sistémica significativa donde es probable la bacteriemia
- Embarazo

Posología y Grupo Etario

Adultos:

Urografía intravenosa

Indicación	Dosis recomendada (inyección única)
Arteriografía convencional cerebral, no selectiva	40-60 ml
Arteriografía convencional cerebral, selectiva	4-12ml
Arteriografía convencional otras	Máximo 250ml. El volumen de la inyección depende de la región vascular a examinar
Arteriografía por sustracción digital cerebral, no selectiva	20-30 ml
Arteriografía por sustracción digital cerebral, selectiva	3-8 ml
Arteriografía por sustracción digital pulmonar	25 ml por cada inyección; dosis total hasta 170ml
Arteriografía por sustracción digital otras	30-50ml Máximo 250 ml. El volumen de la inyección depende de la región vascular a examinar
Angiocardiografía	Máximo 250 ml. El volumen de la inyección depende de la región vascular a examinar
Angiografía coronaria convencional y por sustracción digital	4-10 ml/arteria *
Flebografía convencional	50 ml, depende de la edad y el peso corporal
Angiografía por sustracción digital intravenosa	30-50 ml *
Urografía intravenosa	50-100ml
Tomografía computarizada con contraste	1-2ml/kg de peso corporal

La máxima dosis para 300 mg de iodo/ml es de 2 ml/kg de peso corporal

*Repetir si es necesario

Orientaciones para uso intratecal

Indicación	Dosis recomendada (inyección única)
Mielografía lumbar	5 - 10 ml
Mielografía torácico-cervical	5 - 10 ml

La máxima dosis de iodo para uso intratecal es de 3 g de iodo

Orientaciones para uso intraarticular

Indicación	Dosis recomendada (inyección única)
Artrografía	1 - 10 ml

Pacientes de edad avanzada (población mayor de 65 años de edad) : No se considera necesario realizar un ajuste de dosis. Se debe tener precaución en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica:

Orientaciones para uso intraarterial e intravenoso

Indicación

Indicación	Dosis recomendada (inyección única)
Arteriografía convencional cerebral, no selectiva	Depende de la edad y el peso corporal
Arteriografía periférica convencional	Depende de la edad y el peso corporal
Arteriografía por sustracción digital cerebral, no selectiva	Depende de la edad y el peso corporal
Arteriografía renal selectiva convencional	Depende de la edad y el peso corporal
Angiocardiografía	Depende de la edad y el peso corporal
Angiografía por sustracción digital intravenosa	Depende de la edad y el peso corporal

Flebografía convencional

Depende de la edad y el peso corporal

Urografía intravenosa

0 – 1 mes	4 - 5 - (6) ml/kg
1 – 3 meses	4 ml/kg
3 – 6 meses	3,5 - 4 ml/kg
6 – 12 meses	3 - 3,5 ml/kg
12 – 24 meses	2,5 - 3 ml/kg
2 – 5 años	2,5 ml/kg
5 – 7 años	2 – 2,5 ml/kg
7 – 12 años	1,5 - 2 ml/kg

Tomografía computarizada con contraste

Depende de la edad y el peso corporal

La máxima dosis para 300 mg de yodo/ml es de 2 ml/kg de peso corporal

En urografía intravenosa, la baja capacidad fisiológica de la nefrona aún inmadura de los riñones de los niños, requiere dosis relativamente altas de medio de contraste.

El uso de un inyector automático está prohibido en niños menores de 2 años de edad.

Pacientes con insuficiencia hepática: No es necesario realizar un ajuste de la dosis.

Pacientes con insuficiencia renal: Emplear la menor dosis diagnóstica. Véase advertencias y precauciones en sección

Vía de Administración:

Adultos: Vía intraarterial e intravenosa, vía intratecal, vía intraarticular.

Población pediátrica: Vía intraarterial e intravenosa.

La administración de este medicamento debe realizarse exclusivamente por personal autorizado. La prueba debe llevarse a cabo bajo supervisión médica.

Entre inyecciones separadas debe darse el tiempo suficiente para que, en el organismo, el paso intravascular de líquido intersticial permita normalizar el aumento de la osmolalidad sérica. En el caso de situaciones especiales en el adulto, en las que sea necesario sobrepasar una dosis total de 300 a 350 ml, debe realizarse una reposición hídrica y posiblemente electrolítica.

Adicionalmente, la Sala requiere al interesado para que ajuste la información del inserto Versión 1 Noviembre de 2016, de acuerdo a las contraindicaciones, posología y grupo etario conceptuados en la presente acta, así mismo retire del inserto la información correspondiente a lopamidol-370.

3.13.4. DARUVIR 600 DARUVIR 400

Expediente : 20113877 / 20113878
Radicado : 2016116908 / 2016116935
Fecha : 24/08/2016
Fecha C.R. : 24/03/2017
Interesado : Cipla Limited

Composición: Cada tableta recubierta contiene 650.473mg de darunavir etanolato equivalente a 600mg de darunavir

Forma Farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en pacientes adultos con experiencia en tratamiento antirretroviral. danuravir combinado con 100 mg de ritonavir y con otros agentes antirretrovirales, está indicado en el tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Contraindicaciones:

Precauciones: niños menores de 3 años.

Advertencias: no se ha establecido la seguridad y eficacia de darunavir ® / rtv en los niños, entre 3 y menores de 6 años de edad, con experiencia en tratamiento antirretroviral y pacientes pediátricos no tratados previamente en tratamiento antirretroviral. Deberán tomarse precauciones durante la administración de darunavir ® a pacientes de edad avanzada.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos biológicos conceptuar sobre el inserto versión 1 de Marzo 2016, en cuanto a los ítem:

- 4.2: Posología y método de administración
- 4.4: Advertencias especiales y precauciones de uso
- 4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción
- 4.6: fertilidad, embarazo y lactancia
- 4.7 efectos en la habilidad para menar y usar maquinas
- 4.8 efectos adversos
- 4.9 Sobredosis
- 5.3 Información de seguridad pre-clínica.

Así mismo se solicita sea emitido concepto de las indicaciones, contraindicaciones y advertencias del producto, si bien ya se encuentra comercializando, no se encuentra concepto por parte de comisión revisora de esta información, en el Acta No. 40 de 2013 (3.1.6.1) se indican las indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias que el interesado tiene para el producto pero estas son en la concentración de 800 mg, indicar ¿Si pueden ser extensivas esta información para el producto Darunavir 400 mg y 600 mg tabletas?.

El inserto fue radicado mediante escrito No. 2016116908 del 24 de Agosto del 2016 con la solicitud de Registro Sanitario Nuevo. Teniendo en cuenta que la información que se presenta en este inserto es igual para la presentación Daruvir 400 mg tableta la cual se encuentra en el expediente No. 20113878, hacer extensivo el concepto para las 2 presentaciones.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda que la información farmacológica para los productos de la referencia, deben quedar así:

Indicaciones:

Tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en pacientes adultos con experiencia en tratamiento antirretroviral. Darunavir combinado con 100 mg de ritonavir (Darunavir/ritonavir) y con otros agentes antiretrovirales, está indicado en el tratamiento de la infección por el virus de la inmunosuficiencia humana (VIH).

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al Darunavir o a alguno de los excipientes
- Insuficiencia Hepática grave
- Coadministración con los siguientes principios activos: alfuzosina (antagonista alfa 1-adrenoreceptor); amiodarona, bepridilo, dronedarona, quinidina, ranolazina, lidocaína sistémica (antiarrítmicos/antianginosos); astemizol, terfenadina (antihistamínicos); colchicina cuando se utiliza en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática (antigotosos); derivados del cornezuelo de centeno (p.ej., dihidroergotamina, ergometrina, ergotamina, metilergonovina); cisaprida (fármacos con acción sobre la motilidad gastrointestinal); pimozida, quetiapina, sertindol (antipsicóticos/neurolépticos); triazolam, midazolam administrado por vía oral (sedantes/hipnóticos); sildenafil (cuando se usa para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar), avanafil (inhibidores de PDE-5); simvastatina y lovastatina (inhibidores de la HMG-CoA reductasa); ticagrelor (antiagregante plaquetario); rifampicina y medicamentos a base de la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Advertencias y precauciones:

Advertencias y precauciones especiales de empleo

A pesar de que se ha probado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión.

Se aconseja una evaluación regular de la respuesta virológica. Para ajustar la carencia o pérdida de respuesta virológica, se deben realizar pruebas de resistencia.

Darunavir se debe administrar siempre por vía oral con dosis bajas de ritonavir como potenciador farmacocinético y en combinación con otros medicamentos antirretrovirales.

Darunavir se une en su mayor parte a la glucoproteína $\alpha 1$ -ácido. Esta unión a la proteína plasmática depende de la concentración, indicativo de la saturación del enlace. Por lo tanto, no se puede descartar el desplazamiento de la proteína de fármacos con gran afinidad por la glucoproteína $\alpha 1$ -ácido.

Pacientes previamente tratados con TAR – administración una vez al día

Darunavir utilizado en combinación con dosis bajas de ritonavir una vez al día en pacientes previamente tratados con TAR, no se debería usar en pacientes con una o más mutaciones asociadas a resistencia a darunavir o con una carga viral ≥ 100.000 copias/ml o un recuento de linfocitos CD4+ < 100 células $\times 10^6$ /l. No se

han estudiado en esta población las combinaciones con otros tratamientos de base optimizados (TBOs) aparte de las combinaciones con ≥ 2 ITIANs. La disponibilidad de datos para pacientes con subtipos del VIH-1 diferentes al subtipo B, es limitada.

Población pediátrica

No se recomienda el uso de darunavir en pacientes pediátricos menores de 3 años de edad o que pesan menos de 15 kilogramos de peso.

Población de edad avanzada

Se dispone de información limitada sobre el uso de darunavir en pacientes de 65 años o más, por lo que su administración a pacientes de edad avanzada debe hacerse con precaución, dada la frecuencia mayor de deterioro de la función hepática y de enfermedades concomitantes u otras medicaciones.

Exantemas cutáneos graves

Durante el programa de desarrollo clínico de darunavir/ritonavir (N=3.063), se han notificado en el 0,4% de los pacientes exantemas cutáneos graves, que pueden venir acompañados de fiebre y/o elevación de las transaminasas. En raras ocasiones (< 0,1%), se han notificado DRESS (Síndrome de Hipersensibilidad Sistémico con Eosinofilia) y Síndrome de Stevens-Johnson, así como necrólisis epidérmica tóxica y pustulosis exantemática aguda generalizada durante el periodo de postcomercialización. El tratamiento con darunavir debe ser interrumpido inmediatamente si aparecen signos o síntomas de exantema cutáneo grave. Éstos pueden incluir, aunque no están limitados a, exantema grave o exantema acompañado de fiebre, malestar general, fatiga, dolor muscular o articular, ampollas, lesiones bucales, conjuntivitis, hepatitis y/o eosinofilia.

Darunavir contiene una molécula sulfonamida. Darunavir se debe usar con precaución en pacientes con alergia conocida a las sulfamidas.

Hepatotoxicidad

Se han notificado casos de hepatitis inducida por medicamentos (por ej. hepatitis aguda, hepatitis citolítica) al administrar darunavir. En pacientes que previamente hayan sufrido una disfunción hepática, incluyendo hepatitis activa crónica B o C, tienen un aumento del riesgo de padecer alteraciones de la función hepática incluyendo reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente letales. En caso de terapia antiviral concomitante para hepatitis B o C, por favor, consulte la información relevante de estos medicamentos. Previamente al inicio de la terapia con darunavir utilizado en combinación con dosis bajas de ritonavir, se deben llevar a cabo las pruebas de laboratorio adecuadas y los pacientes deben, asimismo ser monitorizados durante el tratamiento. Se debe considerar la monitorización del aumento de AST/ALT en aquellos pacientes con enfermedades

crónicas subyacentes tales como hepatitis crónica, cirrosis, o en pacientes que tenían transaminasas elevadas previas al tratamiento, especialmente durante los primeros meses de tratamiento con darunavir utilizado en combinación con dosis bajas de ritonavir.

Si tiene lugar cualquier prueba o evidencia en la que surja una nueva disfunción hepática o haya un empeoramiento de la misma (incluyendo cualquier elevación clínica significativa de enzimas hepáticas y/o síntomas como fatiga, anorexia, náuseas, ictericia, orina oscura, sensibilidad hepática, hepatomegalia) en pacientes que utilizan darunavir utilizado en combinación con dosis bajas de ritonavir, se debe considerar interrumpir o suspender el tratamiento inmediatamente.

Pacientes con enfermedades concomitantes

Insuficiencia hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia de darunavir en pacientes con enfermedades hepáticas graves subyacentes, por lo tanto, darunavir está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. Debido a un incremento en las concentraciones plasmáticas libres de darunavir, darunavir se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

Insuficiencia renal

No se requieren precauciones especiales ni ajustes de la posología de darunavir/ritonavir en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes hemofílicos

Se ha descrito un incremento de hemorragias, incluyendo hematomas cutáneos espontáneos y hemartrosis, en los pacientes con hemofilia de tipo A y B tratados con inhibidores de la proteasa. Algunos de estos pacientes recibieron tratamiento adicional con factor VIII. En más de la mitad de los casos descritos, la administración de IPs se mantuvo o se reinició, si se había interrumpido. Se ha sugerido la existencia de una relación causal, aunque el mecanismo de acción no se ha dilucidado. Así pues, debe informarse a los pacientes hemofílicos de la posibilidad de un incremento de las hemorragias.

Peso y parámetros metabólicos

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH.

Osteonecrosis

Aunque se considera que su etiología es multifactorial (incluyendo empleo de corticoesteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, mayor índice de masa corporal) se han descrito casos de osteonecrosis, sobre todo en pacientes con enfermedad por VIH avanzada y/o que hayan estado expuestos a tratamiento antirretroviral combinado (TARC) durante mucho tiempo. Debe indicarse a los pacientes que acudan a un servicio de atención sanitaria en caso de padecer dolores o rigidez de las articulaciones o dificultad para moverse.

Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune

Cuando se inicia un tratamiento antirretroviral combinado (TARC) en pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas asintomáticos o latentes, y provocar situaciones clínicas graves o un empeoramiento de los síntomas. Por lo general, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio del tratamiento antirretroviral combinado (TARC). Algunos ejemplos de estas reacciones son, retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía causada por *Pneumocystis jirovecii* (conocido previamente como *Pneumocystis carinii*). Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y proceder a su tratamiento cuando se considere necesario. Además, en ensayos clínicos con darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir, se ha observado la reactivación de herpes simplex y herpes zóster. También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

En general, cuando se decida utilizar agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el VIH en mujeres embarazadas y por tanto, reducir el riesgo de transmisión vertical del VIH al recién nacido se deben tener en cuenta tanto los datos en animales como la experiencia clínica en mujeres embarazadas. No existen estudios adecuados y bien controlados sobre el resultado del embarazo con el uso de darunavir en mujeres embarazadas. Los estudios efectuados en animales, no han revelado efectos perjudiciales directos en el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el crecimiento postnatal. darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir sólo debe usarse en el embarazo, si el beneficio potencial justifica el posible riesgo.

Lactancia

No se sabe si darunavir se excreta en la leche humana. Los estudios en ratas han demostrado que darunavir sí se excreta con la leche en esta especie y que en dosis altas (1.000 mg/kg/día) provoca toxicidad. Debido tanto a la transmisión potencial del VIH como a poder producir reacciones adversas en los lactantes, se debe aconsejar a las madres que no den el pecho a sus hijos bajo ninguna circunstancia, si ellas reciben darunavir.

Fertilidad

No se dispone de datos del efecto de darunavir sobre la fertilidad de los seres humanos. En ratas no se han observado efectos de darunavir sobre el apareamiento ni la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de darunavir en combinación con ritonavir sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, algunos pacientes describen mareos durante el tratamiento con regímenes que contienen darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir, hecho que conviene tener en cuenta al valorar la capacidad de una persona para conducir o manejar maquinaria.

Posología:

Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH. Una vez que se inicie el tratamiento con Darunavir, se debe advertir a los pacientes que no cambien la dosis, ni la forma de la dosis, ni interrumpan el tratamiento sin consultar con su médico.

Posología

Darunavir debe administrarse siempre por vía oral junto con dosis bajas de ritonavir como potenciador farmacocinético y en combinación con otros medicamentos antirretrovirales.

Pacientes adultos sin tratamiento antirretroviral previo (naïve)

La pauta posológica recomendada es 800 mg una vez al día con 100 mg de ritonavir una vez al día tomada con comida.

Pacientes adultos previamente tratados con TAR

La pauta posológica recomendada es 600 mg dos veces al día tomada con ritonavir 100 mg dos veces al día tomada con alimento.

Se puede usar una pauta posológica de 800 mg una vez al día junto con 100 mg de ritonavir una vez al día tomada con alimento en pacientes previamente

tratados con medicamentos antirretrovirales sin mutaciones asociadas a resistencia a darunavir (DRV-RAMs)*, con una carga viral < 100.000 copias/ml y un recuento de linfocitos CD4+ ≥ 100 células x 106 /l.

* Mutaciones asociadas a resistencia a darunavir (DRV-RAMs): V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V y L89V

Si el análisis del genotipo del VIH-1 no está disponible, la pauta posológica recomendada es Darunavir 600 mg dos veces al día con ritonavir 100 mg dos veces al día tomada con comida.

Pacientes pediátricos sin tratamiento antirretroviral previo (naïve) (de entre 3 a 17 años de edad y al menos 15 kilogramos de peso)

La dosis de Darunavir y ritonavir basada en función del peso en pacientes pediátricos se detalla en la tabla siguiente.

Dosis recomendada de Darunavir y ritonavir para el tratamiento de pacientes pediátricos sin tratamiento antirretroviral previo (naïve)	
Peso corporal (kg)	Dosis (una vez al día con comida)
≥ 15 kg a < 30 kg	600 mg Darunavir /100 mg ritonavir una vez al día
≥ 30 kg a < 40 kg	675 mg Darunavir /100 mg ritonavir una vez al día
≥ 40 kg	800 mg Darunavir /100 mg ritonavir una vez al día

Pacientes pediátricos previamente tratados con TAR (3 a 17 años de edad y con peso al menos de 15 kilogramos)

Se recomienda utilizar de forma habitual una pauta de Darunavir dos veces al día junto con ritonavir tomada con alimento.

Se puede utilizar una pauta posológica de Darunavir administrada con ritonavir una vez al día con alimentos en pacientes con experiencia previa a medicamentos antirretrovirales sin mutaciones asociadas a resistencia a darunavir (DRV-RAMs)*, con una carga viral < 100.000 copias/ml y un recuento de linfocitos CD4+ ≥ 100 células x 106 /l.

* DRV-RAMs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V y L89V

La dosis basada en peso de Darunavir y ritonavir en pacientes pediátricos se detalla en la tabla siguiente. La posología recomendada de Darunavir con dosis bajas de ritonavir no debe exceder la dosis adulta recomendada (600/100 mg dos veces al día o 800/100 mg una vez al día).

Dosis recomendada de Darunavir y ritonavir ^a para el tratamiento de pacientes pediátricos previamente tratados		
Peso corporal (kg)	Dosis (una vez al día con	Dosis (dos veces al día con

	comida)	comida)
≥ 15 kg a < 30 kg	600 mg Darunavir /100 mg ritonavir una vez al día	380 mg Darunavir /50 mg ritonavir dos veces al día
≥ 30 kg a < 40 kg	675 mg Darunavir /100 mg ritonavir una vez al día	460 mg Darunavir /60 mg ritonavir dos veces al día
≥ 40 kg	800 mg Darunavir /100 mg ritonavir una vez al día	600 mg Darunavir /100 mg ritonavir dos veces al día

En los pacientes pediátricos previamente tratados con ARV está recomendado el test genotípico del VIH. Sin embargo, cuando el test genotípico no está disponible, la pauta de Darunavir /ritonavir una vez al día está recomendada en los pacientes pediátricos previamente no tratados con inhibidores de la proteasa del VIH (naïve) y la pauta de dos veces al día está recomendada en los pacientes previamente tratados con inhibidores de la proteasa del VIH.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

En esta población la información disponible es limitada, y por lo tanto, en este grupo de edad Darunavir se debe usar con cuidado.

Insuficiencia hepática

Darunavir se metaboliza por el sistema hepático. En pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A) o moderada (Child-Pugh Clase B) no se recomienda ajuste de dosis, sin embargo, Darunavir se debe usar con precaución en estos pacientes. No hay datos farmacocinéticos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática grave. La insuficiencia hepática grave puede causar un aumento de la exposición de darunavir y un empeoramiento de su perfil de seguridad. Por lo tanto, no se debe usar Darunavir en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C).

Insuficiencia renal

No es preciso ajustar las dosis de darunavir/ritonavir en los pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes pediátricos

Darunavir no se debe de utilizar en niños por debajo de los 3 años de edad, debido a problemas de seguridad, o, con un peso menor a 15 kg de peso corporal, dado que no se ha utilizado la dosis para esta población en un número suficiente de pacientes.

Forma de administración

Se indicará a los pacientes que tomen Darunavir con dosis bajas de ritonavir dentro de los 30 minutos después de terminar una comida. El tipo de alimento no afecta a la exposición a darunavir.

Interacciones:

Medicamentos que afectan a la exposición de darunavir (ritonavir como potenciador)

Darunavir y ritonavir se metabolizan a través de CYP3A. Cabe esperar que los medicamentos que inducen la actividad del CYP3A aumenten el aclaramiento de darunavir y ritonavir, lo cual, causaría una reducción en las concentraciones plasmáticas de estos componentes y a consecuencia de esto, de darunavir, provocando la pérdida de efecto terapéutico y el posible desarrollo de resistencia. Los inductores CYP3A que están contraindicados incluyen p. ej., rifampicina, hierba de San Juan y lopinavir. La administración conjunta de darunavir y ritonavir con otros medicamentos que inhiben el CYP3A pueden disminuir el aclaramiento de darunavir y ritonavir, lo cual provocaría un aumento de las concentraciones plasmáticas de darunavir y ritonavir. No se recomienda la administración conjunta con los inhibidores potentes de CYP3A4 y se debe tener precaución con las interacciones que están descritas en la siguiente tabla de interacción (p. ej. indinavir, azoles sistémicos como ketoconazol y clotrimazol).

Medicamentos que pueden estar afectados por darunavir potenciado con ritonavir Darunavir y ritonavir son inhibidores del CYP3A, CYP2D6 y gp-P. La administración concomitante de darunavir/ritonavir con otros medicamentos que se metabolizan fundamentalmente por la vía de CYP3A y/o CYP2D6 o transportados por gp-P, puede aumentar la exposición sistémica a estos últimos, con el consiguiente incremento o prolongación de su efecto terapéutico y desarrollo de reacciones adversas. Darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir no se debe administrar con otros medicamentos que dependan en gran medida de CYP3A para su eliminación y en los que un aumento de la exposición sistémica pueda producir acontecimientos graves y/o que puedan causar la muerte (índice terapéutico estrecho). El efecto potenciador farmacocinético global de ritonavir, consistió en un incremento aproximado de 14 veces la exposición sistémica a darunavir, cuando la dosis única de 600 mg de este último se administró por vía oral combinada con ritonavir en dosis de 100 mg dos veces al día. Por lo tanto, darunavir sólo se debe administrar en combinación con un potenciador farmacocinético. Un ensayo clínico que asocia medicamentos metabolizados por los citocromos CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6 demostró un aumento de la actividad del CYP2C9 y del CYP2C19 y una inhibición de la actividad del CYP2D6 en presencia de darunavir/ritonavir, que puede ser atribuido

a la presencia de dosis bajas de ritonavir. La administración conjunta de darunavir y ritonavir con medicamentos metabolizados principalmente por CYP2D6 (como flecainida, propafenona, metoprolol) puede causar un aumento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos, que podrían aumentar o prolongar su efecto terapéutico y las reacciones adversas. La administración conjunta de darunavir y ritonavir con medicamentos metabolizados principalmente por el CYP2C9 (como la warfarina) y por el CYP2C19 (como la metadona) puede causar una disminución en la exposición sistémica a tales medicamentos, que podrían disminuir o acortar su efecto terapéutico. Aunque el efecto sobre CYP2C8 sólo haya sido estudiado in vitro, la administración conjunta de darunavir y ritonavir con medicamentos metabolizados principalmente por CYP2C8 (como paclitaxel, rosiglitazona, repaglinida) pueden causar disminución de la exposición sistémica a tales medicamentos, que podrían disminuir o acortar su efecto terapéutico. Ritonavir inhibe los transportadores de la glicoproteína-P, OATP1B1 y OATP1B3, y la administración de forma conjunta con substratos de estos transportadores puede provocar aumentos en las concentraciones plasmáticas de estos compuestos (p. ej., dabigatrán etexilato, digoxina, estatinas y bosentán).

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Durante el programa de desarrollo clínico (N=2.613 en pacientes que han sido tratados previamente y que han iniciado el tratamiento con Darunavir /ritonavir 600/100 mg dos veces al día), el 51,3% de los pacientes experimentaron al menos una reacción adversa. La duración total media del tratamiento para los sujetos fue de 95,3 semanas. Las reacciones adversas más frecuentes notificadas en los ensayos clínicos y de forma espontánea son diarrea, náuseas, exantema, cefalea y vómitos. Las reacciones adversas más frecuentes de carácter grave son insuficiencia renal aguda, infarto de miocardio, síndrome inflamatorio de reconstitución inmune, trombocitopenia, osteonecrosis, diarrea, hepatitis y pirexia.

En el análisis a las 96 semanas, el perfil de seguridad de Darunavir /ritonavir 800/100 mg una vez al día en pacientes naïve, fue semejante al observado en pacientes que habían sido previamente tratados con Darunavir /ritonavir 600/100 mg dos veces al día, excepto por las náuseas, las cuales fueron observadas más frecuentemente en pacientes naïve. Se produjeron náuseas de intensidad leve. No se identificaron nuevos hallazgos de seguridad en el análisis a las 192 semanas en pacientes naïve en los que la duración media de tratamiento con Darunavir /ritonavir 800/100 mg una vez al día fue de 162,5 semanas.

Población pediátrica

La evaluación de seguridad en pacientes pediátricos se basa en el análisis de los datos de seguridad a 48 semanas de tres ensayos Fase II. Se evaluaron las siguientes poblaciones de pacientes: • 80 pacientes pediátricos con infección por el VIH-1 previamente tratados con ARV de entre 6 a 17 años de edad y con un peso de al menos 20 kg, que recibieron comprimidos de Darunavir con dosis bajas de ritonavir dos veces al día en combinación con otros medicamentos antirretrovirales. • 21 pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 previamente tratados con ARV de entre 3 a menos de 6 años de edad y con un peso entre 10 kg y menos de 20 kg (16 participantes con peso de 15 kg a menos de 20 kg) que recibieron suspensión oral de Darunavir con dosis bajas de ritonavir dos veces al día en combinación con otros medicamentos antirretrovirales. • 12 pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 naïve al tratamiento ARV de entre 12 a 17 años de edad y con un peso de al menos 40 kg, que recibieron comprimidos de Darunavir con dosis bajas de ritonavir una vez al día en combinación con otros medicamentos antirretrovirales. En general, el perfil de seguridad en estos pacientes pediátricos fue similar al observado en la población adulta.

Otras poblaciones especiales

Pacientes co-infectados por virus de hepatitis B y/o C Entre 1.968 pacientes previamente tratados que estaban recibiendo Darunavir administrado de forma conjunta con ritonavir 600/100 mg dos veces al día, 236 pacientes fueron co-infectados por hepatitis B o C. Los pacientes co-infectados tuvieron mayor probabilidad de tener elevados los niveles de las transaminasas hepáticas en la situación basal y durante el tratamiento, que aquellos que no tenían hepatitis viral crónica.

Adicionalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar el inserto versión 1 de Marzo 2016, a la información descrita, y volver a enviar el documento debidamente corregido.

3.13.5. CLINDAMICINA 600 mg /4 mL SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 19960587
 Radicado : 2016036211
 Fecha : 18/03/2016
 Fecha C.R : 31/03/2017
 Interesado : Laboratorios Bussie S.A.

Composición: Cada Ampolla de 4 mL contiene Clindamicina fosfato equivalente a Clindamicina base 600 mg

Forma Farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Infecciones causadas por gérmenes sensibles a la clindamicina.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la clindamicina, recién nacidos, embarazo.
- Adminístrese con precaución en pacientes con disfunción hepática o renal.
- Puede producir colitis pseudomembranosa a veces fatal.
- Contiene alcohol bencílico, por lo que no debe usarse en lactantes y/ o niños prematuros.
- Contiene metabisulfito de sodio que puede causar reacciones de hipersensibilidad especialmente en asmáticos

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos biológicos conceptuar sobre el inserto Versión 1.0, en los ítems de indicaciones, posología, interacciones, Seguridad y toxicidad, reacciones adversas y sobredosificación.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que si bien en el Registro Sanitario figura vía de administración IM, dado que esta indicado especialmente para infecciones graves, en las cuales es preferible usar la vía intravenosa, el interesado debe explicar si la formulación de su producto permite la administración por esta vía (IV).

3.13.6. LAFIGIN DT 50 mg

Expediente : 20016427
 Radicado : 2016055452
 Fecha : 12/10/2016
 Fecha C.R. : 20/12/2016
 Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S

Composición: Cada Tableta dispersable contiene 25mg de Lamotrigina

Forma farmacéutica: Tableta Dispersable

Indicaciones:

Epilepsia adultos (mayores de 12 años de edad) está indicada para el uso como terapia adjunta o monoterapia en el tratamiento de la epilepsia, para crisis parciales y generalizadas, incluyendo crisis tónico-clónicas y crisis asociadas con el síndrome lennox-gastaut. Niños (2 a 12 años de edad) está indicada como terapia adjunta en el

tratamiento de la epilepsia, para crisis parciales y generalizadas, incluyendo crisis tónico-clónicas y crisis asociadas con el síndrome lennox-gastaut. Una vez logrado el control epiléptico durante la terapia adjunta, es posible retirar los fármacos antiepilépticos (fae) concomitantes y que los pacientes prosigan con la monoterapia con lafigin. Trastorno bipolar adultos (18 años de edad y mayores) , está indicado para la prevención de los episodios del estado de ánimo en pacientes con trastorno bipolar, predominantemente al prevenir los episodios depresivos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquier componente del producto, daño hepático, embarazo y lactancia. La suspensión repentina del producto puede provocar convulsiones de rebote. Este riesgo puede evitarse con la reducción paulatina de la dosificación a lo largo de un periodo de dos semanas. Adminístrese con precaución en pacientes con falla renal.

Advertencias: Este producto debe ser discontinuado al primer signo de erupción cutánea a menos que la erupción cutánea este claramente no relacionada con la administración. Se ha demostrado un aumento del riesgo de presentar ideas de autolesión o suicidio. Riesgo de trastornos de la densidad mineral ósea con el uso a largo plazo, que puede conducir al desarrollo de osteopenia, osteoporosis y fracturas. Durante el tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016009495 emitido el 08 de septiembre de 2016, en el sentido de allegar el esquema posológico guía en el inserto y continuar con el proceso de aprobación del inserto allegado mediante radicado 2016144009.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto allegado mediante radicado 2016144009 para el producto de la referencia.

3.13.7. BUDESONIDA 0.5 mg/2 mL SUSPENSIÓN PARA INHALAR POR NEBULIZACIÓN

Expediente : 20107076
 Radicado : 2016035883
 Fecha : 17/03/2017
 Fecha C.R. : 20/04/2017
 Interesado : Farmalux S.A.S.

Composición: Cada suspensión para inhalar por nebulización contiene 0.5mg de Budesonida

Forma Farmacéutica: Suspensión para nebulización

El grupo El grupo técnico de medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Comisión Revisora conceptuar sobre el Inserto allegado por el interesado mediante escrito radicado bajo el numero 2016035883 de fecha 18/03/2016.

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.

3.13.8. AMARYL 2 mg COMPRIMIDOS AMARYL 4 mg COMPRIMIDOS

Expediente : 213749/ 213751
Radicado : 2017033830/ 2017033833
Fecha : 13/03/2017
Fecha C.R. : 25/03/2017
Interesado : Sanofi-aventis de Colombia S.A.

Composición:

- Cada comprimido contiene 2mg de Glimepirida
-
- Cada comprimido contiene 4mg de Glimepirida

Forma Farmacéutica: Comprimidos

Indicaciones:

Tratamiento alternativo en el manejo de la diabetes mellitus de tipo II (No insulino dependiente).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a las sulfonilureas

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos biológicos conceptuar sobre el inserto Amaryl- Glimepirida CCDS V14 (LRC 12 Mayo 2016) armonizado para países de Zona Andina, Centro América y del Caribe.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe incluir en las reacciones adversas el síndrome de steven jonhson como una importante reacción de hipersensibilidad.

**3.13.9. CHAMPIX® 0,5 mg TABLETAS RECUBIERTAS
CHAMPIX® 1,0 mg TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 19980462/ 19980463
Radicado : 2017036220/2017036222
Fecha : 16/03/2017
Fecha C.R. : 25/04/2017
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene 0.5mg de Vareniclina Tartrato
- Cada tableta recubierta contiene 1.0.g de Vareniclina Tartrato

Forma Farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones:

Coadyuvante en la terapia para dejar de fumar.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos biológicos conceptuar sobre el inserto e Información Para Prescribir basado en CDS versión 20.0 de 16 de diciembre de 2016.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir basados en CDS versión 20.0 de 16 de diciembre de 2016 para los productos de la referencia

**3.13.10. NOVALGINA® 5 mL
NOVALGINA® TABLETAS
NOVALGINA® AMPOLLAS
NOVALGINA® GOTAS**

NOVALGINA® JARABE

Expediente : 54981/ 33232/ 33230/ 33231/ 33644
 Radicado : 2017039555/ 2017039559 /2017039561/ 2017039564 /2017039566
 Fecha : 23/03/2017
 Fecha C.R. : 25/04/2017
 Interesado : Sanofi Aventis De Colombia S.A.

Composición:

- Cada ampolla x 5mL contiene Dipirona: (Metamizol sódico monohidratado)
- 2,50 g.
- Cada tableta contiene 500 mg de Dipirona (Metamizol sódico monohidratado).
- Cada ampolla de 2 mL contiene 1,0 g de Dipirona (Metamizol sódico monohidratado).
- Cada 100 mL de solución contiene 5,0 g de Dipirona (Metamizol sódico monohidratado).
- Cada 100 mL de solución contiene 5,0 g de Dipirona (Metamizol sódico monohidratado).

Indicaciones: Analgésico, antipirético

Contraindicaciones: Úlcera péptica, insuficiencia hepática o renal grave, hipersensibilidad a las pirazolonas y sus derivados, hematopatías. Puede producir agranulocitosis a veces fatal. No debe usarse por períodos prolongados, durante el tratamiento deberá hacerse control del cuadro hemático.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos biológicos conceptuar sobre el Inserto e Información Para Prescribir NOVALGINA® Dipirona: (Metamizol sódico monohidratado) Versión CCSI V6.0-LRC- 16-Diciembre de 2016. Revisión Marzo de 2017.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto e información para prescribir Novalgina® Dipirona: (Metamizol sódico monohidratado) versión CCSI V6.0-LRC- 16-Diciembre de 2016. Revisión Marzo de 2017 para los productos de la referencia.

3.14. INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

A) PRODUCTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

3.14.1. PROFENID® COMPRIMIDOS 100 mg BI-PROFENID® COMPRIMIDOS 150 mg

Expediente : 19918722/19962938
 Radicado : 2017024360/ 2017024359
 Fecha : 23/02/2017
 Fecha C.R. : 24/03/2017
 Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición:

- Cada Tableta con cubierta entérica contiene 100mg de ketoprofeno.
- Cada Comprimido de Liberación prolongada contiene 150 mg de ketoprofeno.

Forma Farmacéutica:

- Tableta con cubierta entérica con película
- Comprimido de Liberación prolongada

Indicaciones: Antiinflamatorio, analgésico

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes.
- Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.
- Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o aines.
- Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica.
- Disfunción hepática severa.
- Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass).
- Este producto puede aumentar los efectos anticoagulantes de la cumarina

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos biológicos conceptuar sobre la Información Prescriptiva Profenid® - Bi-Profenid® Ketoprofeno según CCDS V10 LRC 27- Octubre 2.016. Revisión Enero 2.017, para los productos de la referencia.

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

3.14.2. NIMESULIDA 100 mg TABLETAS

Expediente : 20114217

Radicado : 2016120972
Fecha : 31/08/2016
Fecha CR. : 28/03/2017
Interesado : Laboratorios Bussié S.A.

Composición: Cada tableta contiene 100mg de Nimesulida

Forma Farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Antiinflamatorio No Esteroide.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes.
- Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurotico.
- Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o aines.
- Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. disfunción ventricular izquierda, hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva severa y enfermedad coronaria.
- Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass).
- Enfermedad cerebrovascular.
- Disfunción hepática severa.
- Niños menores de 12 años.

Advertencias:

- Tercer trimestre de embarazo y lactancia.
- Alergia a sulfonamidas y productos relacionados.
- Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30ml/min). insuficiencia hepática moderada.
- Hiperlipidemia.
- Diabetes.
- Fumadores.
- Enfermedad arterial periférica.
- Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas.
- El uso concomitante con el ácido acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de ulcera gastrointestinal y sus complicaciones.
- Se recomienda monitoreo de pruebas hepáticas en tratamientos prolongados.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos biológicos conceptuar sobre la Información para prescribir versión 1 Junio 2016. En cuanto a los ítems de: precauciones, embarazo, lactancia, interacciones medicamentosas, posología, reacciones adversas, sobredosificación y toxicidad, así mismo conceptuar sobre las contraindicaciones del producto ya que no se evidencia concepto para: "Disfunción ventricular izquierda, hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva severa

y enfermedad coronaria" (...), de igual manera en la parte de advertencias lo concerniente a " Alergia a sulfonamidas y productos relacionados " (...) " Hiperlipidemia. Diabetes. Fumadores. Enfermedad arterial periférica".

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda que la Información farmacológica para el producto de la referencia, debe quedar así:

Contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes.**
- **Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurotico.**
- **Reacciones alérgicas a Acido Acetil Salicílico o AINES.**
- **Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica.**
- **Disfunción ventricular izquierda, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva severa y enfermedad coronaria.**
- **Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass)**
- **Enfermedad cerebrovascular.**
- **Disfunción hepática severa.**
- **Insuficiencia renal grave**
- **Tercer trimestre del embarazo;**
- **Lactancia**
- **Menores de 12 años de edad.**

Advertencias y Precauciones:

El riesgo de aparición de reacciones adversas a Nimesulida puede reducirse acortando, en lo posible, la duración del tratamiento. Si no se observa beneficio clínico, deberá interrumpirse el tratamiento.

Los pacientes que experimenten síntomas compatibles con la existencia de una lesión hepática (p. ej. anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga o coluria) o aquellos que presenten unos resultados anormales en las pruebas analíticas de función hepática, deberán interrumpir el tratamiento. Estos pacientes no deben reiniciar el tratamiento. El daño hepático puede aparecer tras periodos cortos de exposición a nimesulida y es reversible en la mayoría de los casos.

Se debe evitar la administración concomitante de Nimesulida con medicamentos con acción hepatotóxica conocida, así como en casos de abuso de alcohol, ya que puede aumentar el riesgo de reacciones hepáticas.

Durante el tratamiento con Nimesulida, los pacientes deben abstenerse de tomar otros analgésicos. No se recomienda el uso simultáneo con otros AINES. El uso concomitante con el Acido Acetil Salicílico (ASA) incrementa el riesgo de ulcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Puede aparecer una hemorragia gastrointestinal o ulceración/perforación en cualquier momento del tratamiento, existan o no síntomas indicativos o antecedentes de alteraciones gastrointestinales. En caso de que aparezca una hemorragia gastrointestinal o ulceración, debe de interrumpirse el tratamiento.

Se debe utilizar con precaución nimesulida en pacientes con alteraciones gastrointestinales, incluyendo historia de úlcera péptica, historia de hemorragia gastrointestinal, colitis ulcerosa, o enfermedad de Crohn.

Se recomienda utilizar Nimesulida con precaución en pacientes con la función renal o cardíaca alterada, ya que este medicamento puede provocar un deterioro de la función renal. En caso de que este deterioro se produzca, debe interrumpirse el tratamiento.

Los pacientes ancianos son especialmente susceptibles a los efectos adversos de los AINES, incluyendo la hemorragia gastrointestinal y la perforación, y la alteración de las funciones renal, cardíaca y hepática. Por lo tanto se recomienda un adecuado seguimiento clínico.

Dado que la nimesulida interfiere en la función plaquetaria, debe emplearse con precaución en pacientes con diátesis hemorrágica. En cualquier caso, Nimesulida no es un sustituto de los medicamentos que contienen ácido acetilsalicílico para la profilaxis cardiovascular.

Pueden enmascarar la fiebre producida por una infección bacteriana subyacente.

Enfermedad arterial periférica.

Se ha reportado incremento del riesgo de fibrilación atrial, en asociación con el uso de AINES.

Puede ocurrir hiperkalemia, especialmente en pacientes con diabetes subyacente, falla renal y/o tratamiento concomitante con agentes que promueven la hiperkalemia (Ver Interacciones).

Los niveles de potasio deben ser monitoreados en estas circunstancias

El uso de Nimesulida puede perjudicar la fertilidad en la mujer, por lo que no se recomienda su uso en mujeres que estén intentando concebir. En mujeres con

dificultad para concebir, o que están en tratamiento de infertilidad, se debe considerar la retirada de tratamientos con Nimesulida

Embarazo:

El uso de Nimesulida está contraindicado en el tercer trimestre del embarazo. Como ocurre con otros AINEs, no se recomienda el uso de Nimesulida en mujeres que están intentando concebir.

Debido a su conocida capacidad de inhibir la síntesis de prostaglandinas, la nimesulida puede producir, al igual que otros AINEs, el cierre prematuro del ductus arteriosus, hipertensión pulmonar, oliguria, oligoamnios, aumento del riesgo de hemorragia, inercia uterina y edema periférico. Se han descrito casos aislados de fallo renal en recién nacidos de mujeres que tomaron nimesulida al final del embarazo.

Por otra parte, aunque estudios realizados en conejos han demostrado que existe una toxicidad atípica de la nimesulida sobre la reproducción, no se dispone de datos adecuados sobre el uso de Nimesulida en mujeres embarazadas, por lo que se desconoce el riesgo potencial en humanos. Por este motivo, no se recomienda prescribir este fármaco durante los dos primeros trimestres del embarazo.

Lactancia:

Se desconoce si la nimesulida se excreta en leche humana. Nimesulida está contraindicado en la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

No se han realizado estudios sobre el efecto de Nimesulida en la capacidad de conducir o utilizar máquinas. De todas formas, los pacientes que experimenten mareos, vértigos, o somnolencia tras tomar Nimesulida deberían abstenerse de conducir o utilizar máquinas.

Interacciones Medicamentosas:

- Anticoagulantes: Los pacientes que están en tratamiento con warfarina o un anticoagulante similar, o con ácido acetilsalicílico, presentan un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas cuando están en tratamiento con nimesulida. Por ello, no se recomienda esta combinación. Esta asociación también está contraindicada en pacientes con alteraciones graves de la coagulación. Si esta combinación no se puede evitar, se debe hacer un estrecho seguimiento de la acción anticoagulante.

- **Diuréticos:** En sujetos sanos, la nimesulida disminuye, transitoriamente, los efectos de la furosemida sobre la excreción de sodio, y también, en menor proporción, su acción sobre la excreción de potasio, reduciendo la diuresis. La administración conjunta de nimesulida y furosemida produce una disminución (aproximadamente un 20%) del AUC y de la excreción acumulativa de la furosemida, sin afectar su aclaramiento renal.

El uso concomitante de furosemida y nimesulida requiere precaución en pacientes susceptibles, renales y cardíacos

- **Otros fármacos:**

Se ha descrito que los AINEs reducen el aclaramiento de litio, produciendo una elevación de sus niveles plasmáticos y de su toxicidad. Si se prescribe Nimesulida a pacientes que están en tratamiento con litio, se deben seguir estrechamente sus niveles de litio.

Se han estudiado también in vivo interacciones farmacocinéticas potenciales con glibenclamida, teofilina, warfarina, digoxina, cimetidina y antiácidos (es decir, combinaciones de aluminio e hidróxido magnésico), sin que se observaran interacciones clínicas significativas.

La nimesulida inhibe el isoenzima CYP2C9 del citocromo P450. Las concentraciones plasmáticas de los fármacos que son sustratos de esta enzima pueden aumentar cuando se usan de manera concomitante con Nimesulida.

Se debe tener precaución si se ha utilizado nimesulida en un periodo inferior a 24 horas antes o después de un tratamiento con metotrexato, debido a que los niveles de metotrexato, y por tanto su toxicidad, podrían aumentar.

Debido a su efecto sobre las prostaglandinas renales, los inhibidores de la prostaglandin sintetasa, como la nimesulida, pueden aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina.

- **Efectos de otros fármacos sobre la nimesulida:**

Estudios in vitro han demostrado que la tolbutamida, el ácido salicílico y el ácido valproico pueden desplazar a la nimesulida de sus lugares de unión. En todo caso, a pesar del posible efecto sobre los niveles plasmáticos, no se ha demostrado que estas interacciones sean clínicamente significativas.

Adicionalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar las Contraindicaciones, Precauciones y advertencias a las aprobadas en la presente Acta.

3.14.3. PROFENID® IV 100mg

Expediente : 19965855
Radicado : 2016013657/2016157683
Fecha : 04/11/2016
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada frasco vial contiene 100mg de Ketoprofeno

Forma Farmacéutica: Polvo Liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Antiinflamatorio, Analgésico

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes.
- Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.
- Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o aines.
- Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica.
- Disfunción hepática severa.
- Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass).

El interesado allega la respuesta al Auto No. 2016009156 del 31 de Agosto de 2016 a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos biológicos en donde se allega la información prescriptiva Profenid® IV- Ketoprofeno Inyectable Vía Intravenosa – 100mg versión CCSI V 2.0 LRC 5 de Noviembre de 2015, revisión Octubre 2016. En donde el interesado se le requiere que ajuste los ítems de Modo de Empleo y Posología al Acta No. 09 de 2016 numeral 3.14.11., y las Indicaciones y Contraindicaciones a lo aprobado por el Instituto.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la información prescriptiva Profenid® IV- Ketoprofeno Inyectable Vía Intravenosa – 100mg versión CCSI V 2.0 LRC 5 de Noviembre de 2015, revisión Octubre 2016 para el producto de la referencia.

3.14.4. CELEBREX 200 mg CÁPSULA

Expediente : 19900840
Radicado : 2017015710
Fecha : 08/02/2017
Fecha RCR : 14/03/2017
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada cápsula de gelatina dura contiene 200mg de Celecoxib

Forma farmacéutica: Cápsula de gelatina dura

Indicaciones: Analgésico, Antiinflamatorio.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes.
- Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.
- Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o aines.
- Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción ventricular izquierda, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca congestiva severa y enfermedad coronaria.
- Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass) enfermedad cerebrovascular.
- Disfunción hepática severa.

Advertencias:

- Tercer trimestre de embarazo y lactancia. Alergia a sulfonamidas y productos relacionados.
- insuficiencia renal grave. (Depuración de creatinina <30 ml/min) insuficiencia hepática moderada.
- Hiperlipidemia.
- Diabetes.
- Fumadores.
- Enfermedad arterial periférica.
- Se recomienda que deba iniciar tratamiento con las dosis más bajas.
- El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (asa) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.
- Adminístrese con precaución a pacientes tratados con warfarina por cuanto los mismos tienen mayor riesgo de complicaciones por sangrado.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora estudiar y aprobar la IPP basada en CDS versión 17.0 de Noviembre 09 de 2016.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos conceptúa que las contraindicaciones y dosificación para el producto de la referencia deben ser las siguientes:

Hipersensibilidad al principio activo, alguno de los excipientes o sulfamidas.

Ulceración péptica activa o hemorragia gastrointestinal, antecedente de enfermedad ácido péptica.

Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.

Reacciones alérgicas a Ácido Acetilsalicílico o AINES, incluyendo inhibidores de la COX-2.

Embarazo y Lactancia.

Disfunción hepática severa.

Insuficiencia renal severa

Enfermedad inflamatoria intestinal

Disfunción ventricular izquierda, hipertensión, enfermedad coronaria

Insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica, enfermedad cerebrovascular.

Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass)

Dosificación:

Dado que el riesgo cardiovascular de celecoxib puede incrementarse con la dosis y la duración de tratamiento, se debe utilizar la dosis diaria efectiva más baja y la duración de tratamiento más corta posible. Se debe reevaluar periódicamente la necesidad de alivio sintomático y la respuesta al tratamiento, especialmente en pacientes con artrosis.

Artrosis

La dosis habitual es de 200 mg al día (o en dos tomas). En ocasiones si se requiere se puede administrar 200 mg cada 12 horas.

Si no se observa beneficio terapéutico a las 2 semanas. Se debe considerar otras alternativas terapéuticas.

Artritis reumatoide

La dosis diaria inicial recomendada es de 200 mg administrados en dos tomas. Posteriormente, si fuera necesario, la dosis puede ser incrementada a 200 mg dos veces al día. Si transcurridas 2 semanas, no se observara un incremento del beneficio terapéutico, se deben considerar otras alternativas terapéuticas.

Espondilitis anquilosante

La dosis diaria recomendada es de 200 mg administrados una vez al día o en dos tomas. En casos de alivio insuficiente de los síntomas, puede incrementarse la dosis a 400 mg de forma ocasional, administrada una vez al día o dividida en dos

tomas. Si transcurridas 2 semanas, no se observara un incremento del beneficio terapéutico, se deben considerar otras alternativas terapéuticas.

La dosis diaria máxima recomendada es de 400 mg para todas las indicaciones.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (con una edad superior a 65 años)

Como en el caso de adultos más jóvenes, se debe utilizar inicialmente la dosis de 200 mg al día. Si fuera necesario, la dosis puede incrementarse posteriormente a 200 mg dos veces al día. Se deberá tener especial precaución con aquellos pacientes de edad avanzada con un peso inferior a 50 kg

Población pediátrica

No está indicado el uso de celecoxib en niños.

Metabolización lenta por el citocromo CYP2C9

Celecoxib se debe administrar con precaución en aquellos pacientes que presenten, o se sospeche que puedan presentar una metabolización lenta por el citocromo CYP2C9 en base a los genotipos o a antecedentes/experiencia previa con otros sustratos del CYP2C9, dado que aumenta el riesgo de presentar reacciones adversas dosis-dependientes. Se ha de considerar la reducción a la mitad de la dosis mínima recomendada

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática moderada establecida (albúmina sérica de 25 a 35 g/L), el tratamiento debe iniciarse con la mitad de la dosis recomendada. En estos pacientes la experiencia está limitada a cirróticos

Insuficiencia renal

Se dispone de experiencia limitada en la administración de celecoxib a los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Por lo tanto, estos pacientes deben ser tratados con precaución. No hay evidencia de seguridad ni eficacia en pacientes con insuficiencia renal severa por lo que está contraindicado.

Forma de administración

Vía oral.

Adicionalmente, se considera que el interesado debe ajustar las contraindicaciones, precauciones y advertencias, dosificación a lo conceptuado.

3.16 UNIFICACIONES

3.16.1 NEOSTIGMINA METILSULFATO

Radicado : 2016068120

Expediente : 20109826

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo neostigmina metilsulfato en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Composición: Cada vial contiene neostigmina metilsulfato 0.5 mg/ 1 mL

Forma farmacéutica: solución inyectable

Indicaciones:

Para la reversión de los efectos de los bloqueadores neuromusculares no despolarizantes (NMBA) después de cirugía

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al metilsulfato de neostigmina; Se han descrito reacciones como urticaria, angioedema, eritema multiforme, erupción generalizada, hinchazón facial, edema periférico, pirexia, enrojecimiento, hipotensión, broncoespasmo, bradicardia y anafilaxia
- Obstrucción mecánica intestinal o urinaria.
- Peritonitis

Precauciones y advertencias:

Complicaciones Cardiovasculares

Se han notificado Bradicardia, arritmias cardíacas, cambios inespecíficos en el electrocardiograma, paro cardíaco, síncope e hipotensión con neostigmina metilsulfato. En pacientes con ciertas afecciones cardiovasculares como enfermedad de las arterias coronarias, arritmias cardíacas o síndrome coronario agudo reciente, el riesgo de complicaciones de la presión arterial y del ritmo cardiaco puede aumentar. El riesgo de estas complicaciones también puede aumentar en pacientes con miastenia gravis. El antagonismo estándar con anticolinérgicos (por ejemplo, atropina) es generalmente exitoso para mitigar el riesgo de complicaciones cardiovasculares.

Hipersensibilidad (Anafilaxia)

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia con neostigmina sulfato. Asegúrese de que las medidas apropiadas de apoyo médico,

incluyendo atropina, equipo de reanimación cardiopulmonar y medicamentos para tratar la anafilaxia, estén disponibles.

Disfunción Neuromuscular

La disfunción neuromuscular se ha asociado con la administración de grandes dosis de neostigmina cuando el bloqueo neuromuscular es mínimo. Para mitigar el riesgo de disfunción neuromuscular, considere reducir la dosis de neostigmina si la recuperación del bloqueo neuromuscular está casi completa.

Crisis colinérgica

La sobredosis de neostigmina metilsulfato puede causar toxicidad de la enzima inhibidora de la colinesterasa o crisis colinérgica que puede ser difícil de diferenciar de la crisis miasténica, ya que ambas afecciones presentan síntomas similares. Ambas condiciones dan como resultado una debilidad muscular extrema pero requieren tratamientos radicalmente diferentes. La crisis colinérgica requiere la retirada inmediata de todos los medicamentos anticolinérgicos y el uso inmediato de atropina.

Poblaciones especiales:

Se recomienda monitoreo prolongado en los pacientes con insuficiencia renal y/o hepática y en los pacientes adultos mayores.

Dosis y vía de administración

- La neostigmina metilsulfato debe ser administrada por profesionales de la salud capacitados y familiarizados con el uso, mecanismo de acción, características y complicaciones de agentes bloqueadores neuromusculares y los agentes de reversión del bloqueo neuromuscular.
- Se debe garantizar la vía aérea permeable desde antes de la administración hasta la recuperación completa de la ventilación en los pacientes que se les administre neostigmina metilsulfato.
- Se debe utilizar un estimulador nervioso periférico capaz de administrar un estímulo de tren de cuatro (TOF) para evaluar el grado de recuperación de la función neuromuscular y determinar el tiempo de la primera dosis y la necesidad de dosis adicionales.
- Antes de la administración debe haber una respuesta de contracción al primer estímulo en el TOF de al menos el 10% de su nivel basal.
- La selección de la dosis debe basarse en el grado de recuperación espontánea en el momento de la inyección, la vida media del agente bloqueante neuromuscular a revertir y la necesidad de reversión rápida.
- Los pacientes deben continuar siendo monitoreados para evaluar la reversión del bloqueo durante un período de tiempo que asegure una recuperación completa basada en la condición médica del paciente.

- La recuperación satisfactoria no solo debe juzgarse por la evolución electromiográfica del paciente, se debe tener en cuenta también la capacidad del paciente para mantener la vía aérea permeable, una adecuada ventilación y el tono del músculo esquelético.

Dosis recomendada en adultos

- El rango de dosis recomendado es 0,03 mg / kg a 0,07 mg / kg administrado como un bolo intravenoso.
- Se recomienda una dosis inferior a 0,04 mg / kg para la reversión del efecto de agentes bloqueadores neuromusculares con vidas medias más cortas (por ejemplo, rocuronio), cuando la primera respuesta de contracción al estímulo TOF es sustancialmente superior al 10% de la línea de base o cuando una segunda contracción está presente.
- Se recomienda una dosis de 0,07 mg / kg para la reversión del efecto de bloqueadores neuromusculares con semividas más largas (por ejemplo, vecuronio o pancuronio), cuando la primera respuesta de contracción no sea mayor al 10% de la línea base o si hay Necesidad de una recuperación más rápida.
- Puede ser necesario tomar dosis adicionales. La dosis total máxima recomendada es de 0,07 mg / kg o hasta un total de 5 mg, lo que sea menor.
- La dosis recomendada en pacientes pediátricos son similares a las requeridas por los pacientes adultos. Debido a que la presión arterial en pacientes pediátricos, en particular infantes y neonatos es sensible a los cambios en la frecuencia cardíaca, se deben observar los efectos de un agente anticolinérgico (por ejemplo, atropina) antes de la administración de neostigmina para disminuir la probabilidad de bradicardia e hipotensión.
- Preadministración o administración concomitante de agentes anticolinérgicos Se debe administrar un agente anticolinérgico (por ejemplo, sulfato de atropina o glicopirrolato) por vía intravenosa varios minutos antes o con la administración de Neostigmina Metilsulfato usando jeringas separadas. Para los pacientes con bradicardia, el agente anticolinérgico debe administrarse antes de la Neostigmina Metilsulfato.
- Posología en insuficiencia renal y/o hepática: El ajuste de dosis de metilsulfato de neostigmina generalmente no es necesario en pacientes con insuficiencia renal o hepática; Sin embargo, se recomienda un monitoreo postoperatorio cercano y prolongado en esta población.
- Posología en pacientes geriátricos: El ajuste de dosis de metilsulfato de neostigmina generalmente no es necesario en pacientes geriátricos; Sin embargo, se recomienda el uso cauteloso y el monitoreo postoperatorio prolongado de pacientes adultos mayores.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas al neostigmina metilsulfato son más a menudo atribuibles a efectos farmacológicos exagerados, en particular, en los sitios receptores muscarínicos. El uso de un agente anticolinérgico, por ejemplo sulfato de atropina o glicopirrolato, puede prevenir o mitigar estas reacciones.

Alérgicas: Reacciones alérgicas y anafilaxis.

Neurológico: mareos, síncope, debilidad, convulsiones, somnolencia, cefalea, Disartria, miosis y cambios visuales.

Cardiovascular: Arritmias cardíacas incluyendo bradicardia, taquicardia, bloqueo auriculoventricular y Ritmo nodal, así como paro cardíaco, e hipotensión.

Respiratorio: Aumento de secreciones orales, faríngeas y bronquiales, disnea, depresión respiratoria, Desaturación, paro respiratorio y broncoespasmo.

Dermatológico: Diaforesis, enrojecimiento, erupción cutánea, prurito y urticaria.

Gastrointestinal: boca seca, náuseas, emesis, flatulencia y aumento de la peristaltis.

Genitourinario: Aumento de la frecuencia urinaria.

Musculoesquelético: Calambres y espasmos musculares, artralgia.

Psiquiátrico: Insomnio

Interacciones:

Relajantes musculares despolarizantes

No se recomienda el uso de neostigmina para revertir los efectos de los relajantes musculares despolarizantes como la succinilcolina, ya que puede prolongar el bloqueo de fase 1.

Antibióticos

Ciertos antibióticos, particularmente la neomicina, la estreptomicina y la kanamicina tienen acción bloqueadora neuromuscular no despolarizante, por lo que puede ser necesario ajustar la dosis de neostigmina para revertir el bloqueo neuromuscular en pacientes que han estado tomando estos fármacos. No hubo efecto sobre la acción de la neostigmina sobre la reversión del rocuronio por la cefuroxima, el metronidazol, la cefuroxima o el metronidazol.

Uso concomitante con corticoides

Se puede presentar una disminución en la efectividad de la neostigmina si se usa concomitantemente en pacientes que estén en tratamiento con corticoides.

Disminución del umbral convulsivo

Tenga extrema precaución al prescribir bupropión o donezepilo con neostigmina metilsulfato debido a que estos fármacos disminuyan el umbral de convulsivo. Debe comenzar el tratamiento con una dosis inicial baja y aumentar gradualmente

la dosis si los prescribe con otros grupos farmacológicos que potencialmente pueden tener el mismo efecto como por ejemplo: los antipsicóticos, los antidepresivos, teofilina y los corticosteroides sistémicos.

Sobredosis

Los síntomas muscarínicos (náuseas, vómitos, diarrea, sudoración, aumento de las secreciones bronquiales y salivales y bradicardia) pueden aparecer con sobredosis de neostigmina metilsulfato, pero puede ser manejado mediante el uso de atropina o glicopirrolato. La posibilidad de una sobredosis iatrogénica se puede disminuir mediante el seguimiento cuidadoso de la respuesta de contracción muscular mediante la estimulación nerviosa periférica. En caso de sobredosis, la ventilación debe ser apoyada por medios artificiales hasta que se asegure la adecuación de la respiración espontánea, además la función cardíaca debe ser monitoreada.

La sobredosis de neostigmina metilsulfato también puede causar una crisis colinérgica, que se caracteriza por un aumento de la debilidad muscular, a través de la participación de los músculos de la respiración, puede resultar en la muerte si no se tratan rápidamente.

El tratamiento de una sobredosis de neostigmina metilsulfato incluye la retirada inmediata de todos los medicamentos anticolinérgicos y el uso inmediato de atropina. Se puede requerir asistencia ventilatoria si la respiración está severamente deprimida.

La crisis miasténica, debido a un aumento de la gravedad de la enfermedad, también se acompaña de debilidad muscular extrema y puede ser difícil de distinguir de la crisis colinérgica de forma sintomática. Sin embargo, esta diferenciación es extremadamente importante porque los aumentos en la dosis de neostigmina metilsulfato u otros fármacos de esta clase, en presencia de crisis colinérgica o de un estado refractario o "insensible", podrían tener graves consecuencias. Los dos tipos de crisis pueden diferenciarse por el uso de cloruro de edrofonio. El tratamiento de las dos condiciones difiere radicalmente. Considerando que la presencia de crisis miasténica requiere un tratamiento anticolinesterasa más intensivo y la crisis colinérgica exige la pronta retirada de todos los fármacos de este tipo. También se recomienda el uso inmediato de atropina en crisis colinérgicas. La atropina también puede usarse para disminuir los efectos secundarios gastrointestinales u otras reacciones muscarínicas.

Condición de Venta: con formula facultativa.

3.16.2. DEXAMETASONA ACETATO + DEXAMETASONA SODIO FOSFATO

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con esta combinación:

- Cada ampolla de 1 mL de suspensión inyectable contiene Dexametasona acetato 8 mg + Dexametasona sodio fosfato 2 mg.
- Cada ampolla de 2 mL de suspensión inyectable contiene Dexametasona acetato 16 mg + Dexametasona sodio fosfato 4 mg.

Forma farmacéutica:

Suspensión inyectable

Indicaciones:

Terapia corticosteroide.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la dexametasona o a otro corticosteroide o a cualquier componente del producto.
- Úlcera péptica.
- Infecciones micóticas sistémicas.
- Osteoporosis grave.
- Psicosis o antecedentes de la misma.
- Administración de vacunas de virus vivos.
- Por su contenido de Alcohol Bencílico está contraindicado en lactantes y/o niños prematuros.

Advertencias y precauciones:

Advertencias:

No inyectar por vía intravenosa, ni localmente en áreas infectadas.

Dado que han ocurrido algunos casos de reacciones anafilácticas, previo a la administración de un corticosteroide parenteral, se deben tomar las medidas de precaución apropiadas, especialmente cuando el paciente tiene antecedentes de alergia a cualquier medicación.

En los pacientes bajo tratamiento corticosteroide que sufren un estrés inusual (enfermedad recurrente, accidente, intervención quirúrgica) debe aumentarse la

dosis antes, durante y después de la situación de estrés. La suspensión brusca del tratamiento puede causar una insuficiencia adrenocortical secundaria, que se puede minimizar disminuyendo gradualmente la dosificación. Este tipo de insuficiencia relativa puede persistir durante meses después de suspender el tratamiento, por lo que en cualquier situación de estrés que se presente durante ese período se debe reanudar la administración de corticosteroides, o, si el paciente ya los está recibiendo, puede ser necesario aumentar la dosificación. Como la secreción de mineralocorticoides puede estar deteriorada, se debe administrar concomitantemente sal y/o un mineralocorticoide.

Los corticosteroides pueden enmascarar algunos signos de infección. La supresión de la respuesta inflamatoria e inmune aumenta la susceptibilidad a infecciones y su severidad. En la malaria cerebral, el empleo de corticosteroides se asocia con una prolongación del coma y una mayor frecuencia de neumonía y hemorragia gastrointestinal. Los corticosteroides pueden activar la amebiasis latente o estrongiloidiasis o exacerbar la enfermedad activa. Por lo tanto, en pacientes con síntomas sospechosos se recomienda descartar estas infecciones antes de iniciar la terapia.

El uso prolongado de corticosteroides puede provocar cataratas subcapsulares y glaucoma con posible lesión de los nervios ópticos, y puede favorecer el establecimiento de infecciones oculares secundarias por hongos o virus.

Las dosis promedio o elevadas de cortisona o hidrocortisona pueden causar aumento de la presión arterial, retención de sal y agua, y aumento de la excreción de potasio. Estos efectos son menos probables con los derivados sintéticos, excepto cuando se usan en dosis elevadas. Puede ser necesario restringir la ingestión de sal y administrar suplementos de potasio. Todos los corticosteroides aumentan la excreción de calcio.

La administración de vacunas de virus vivos está contraindicada en pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticosteroides. Si se aplican vacunas virales o bacterianas inactivadas a esos pacientes, es posible que no se obtenga la respuesta inmunológica esperada. No obstante, se pueden llevar a cabo procedimientos de inmunización en pacientes que estén recibiendo corticosteroides como tratamiento de reemplazo, como por ejemplo, en la enfermedad de Addison. La varicela es de particular importancia, debido a que puede ser fatal en inmunosuprimidos. Los pacientes o sus padres sin antecedentes de varicela deben ser advertidos de evitar contacto con personas infectadas con ésta o herpes zoster, y si ésto ocurre, buscar atención médica urgente. En estos casos, y hasta los tres meses posteriores de haber recibido terapia corticosteroidea, es necesaria la inmunización pasiva con inmunoglobulina varicela/zoster. Debe administrarse dentro de los 10 días de la

exposición a contagio. Si se confirma el diagnóstico de varicela, se requiere tratamiento inmediato. No se debe interrumpir el tratamiento corticoesteroide y la dosis puede ser aumentada. El sarampión puede ser más severo e incluso fatal en inmunosuprimidos. En éstos pacientes debe evitarse la exposición a contagio. Si hubiera exposición, debe administrarse como profilaxis, un pool de inmunoglobulinas I.M., y recibir atención médica inmediata.

El empleo de Dexametasona Acetato + Dexametasona Sodio Fosfato en la tuberculosis activa se debe limitar a los casos de tuberculosis fulminante o diseminada en los que el corticosteroide se emplea asociado a un tratamiento antituberculoso apropiado. Si es necesario emplear corticosteroides en pacientes con tuberculosis latente o con reactividad a la tuberculina, es preciso vigilar estrechamente a esos pacientes, pues puede ocurrir una reactivación de la enfermedad. Durante los tratamientos prolongados con corticosteroides, estos pacientes deben recibir quimioprofilaxis.

Existen reportes que sugieren una aparente asociación entre el uso de corticosteroides después de un infarto de miocardio reciente y la ruptura de la pared libre del ventrículo izquierdo; por lo tanto, se debe tener especial precaución en esos pacientes.

Los preparados con corticosteroides de depósito pueden producir atrofia en el sitio de la inyección. Para reducir al mínimo la probabilidad y la severidad de la atrofia, no debe administrarse por vía subcutánea, se debe evitar la inyección en el deltoides y siempre que sea posible, evitar la repetición de las inyecciones intramusculares en el mismo sitio. Se recomienda una técnica estrictamente aséptica.

Precauciones:

Dexametasona Acetato + Dexametasona Sodio Fosfato Suspensión inyectable no se recomienda como tratamiento inicial en cuadros que comprometan la vida.

Este producto como otros esteroides, es sensible al calor, por lo tanto, no puede ser autoclavado para esterilizar el exterior del frasco.

Al suspender un tratamiento prolongado con corticosteroides puede aparecer un síndrome de abstinencia cuyos síntomas son fiebre, mialgias, artralgias, y malestar general. Esto puede suceder aun cuando no haya signos de insuficiencia suprarrenal. Existe un efecto intensificado de los corticosteroides en pacientes con hipotiroidismo o cirrosis.

Los corticosteroides deben usarse con precaución en pacientes con herpes simple ocular, por la sensibilidad de perforación de la córnea. Se debe utilizar la mínima dosis efectiva por el menor período de tiempo, para reducir los efectos colaterales. Se debe controlar frecuentemente al paciente para ajustar la dosis y, cuando sea posible una reducción, debe hacerse gradualmente.

Los corticosteroides se deben usar con particular precaución y monitoreo frecuente en: Insuficiencia renal, hipertensión arterial, diabetes o antecedentes de la misma, falla cardíaca congestiva, osteoporosis, miopatía esteroide previa, glaucoma o antecedentes, miastenia grave, colitis ulcerosa inespecífica, diverticulitis, anastomosis intestinales recientes, úlcera péptica activa o latente; trastornos afectivos (especialmente psicosis esteroide) o antecedentes, falla hepática y epilepsia. En pacientes que reciben dosis elevadas de corticosteroides los signos de irritación peritoneal consecutivos a una perforación gastrointestinal, pueden ser mínimos o estar ausentes.

Se ha observado embolia grasosa como posible complicación del hipercortisonismo. Los esteroides pueden aumentar o disminuir la movilidad y el número de espermatozoides.

La inyección de corticosteroides por vía intra-articular puede producir reacciones adversas sistémicas, incluyendo supresión adrenal. La inyección de corticosteroides debe realizarse en ambiente aséptico, para reducir el riesgo de infección bacteriana. Se debe evitar la aplicación de inyecciones locales de esteroides en zonas infectadas. Es necesario realizar un examen apropiado de cualquier líquido articular para excluir un proceso séptico. Un aumento significativo del dolor acompañado por inflamación local, mayor dificultad en la motilidad articular, fiebre y malestar general, sugieren la aparición de una artritis séptica. Si se confirma el diagnóstico de sepsis, se debe iniciar tratamiento antimicrobiano adecuado. Se debe prevenir a los pacientes sobre la importancia de no exigir a las articulaciones en las cuales se han obtenido beneficios sintomáticos mientras el proceso inflamatorio permanezca activo. No se deben inyectar corticosteroides en las articulaciones inestables. La inyección intra-articular frecuente puede dar como resultado un daño en los tejidos de las articulaciones.

Uso en niños:

No se ha establecido la dosis para niños menores de 12 años. Los corticosteroides pueden causar retardo del crecimiento, que puede ser irreversible. El tratamiento debe limitarse a la menor dosis durante el menor tiempo posible. Para poder minimizar la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y el retardo del crecimiento, es conveniente administrar dosis únicas en

días alternativos. En terapias prolongadas, se debe monitorear cuidadosamente el crecimiento de los niños.

Uso en ancianos:

En el tratamiento de estos pacientes, particularmente por tiempo prolongado, deben tenerse en cuenta los efectos colaterales, especialmente osteoporosis, diabetes, hipertensión, hipopotasemia, susceptibilidad a infecciones y adelgazamiento de la piel. Se requiere monitoreo clínico cuidadoso.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La dexametasona atraviesa la placenta. En mujeres embarazadas la administración por períodos prolongados o repetidos, aumenta el riesgo de retardo del crecimiento intrauterino. Puede aparecer hipoadrenalismo en el neonato, que en general se resuelve espontáneamente después del año y raramente, es de importancia clínica. Siempre debe evaluarse la relación riesgo-beneficio para administrar corticosteroides durante el embarazo o en mujeres en edad fértil.

Lactancia

Los corticosteroides pasan a leche materna. Los hijos de madres tratadas con altas dosis de corticosteroides sistémicos por períodos prolongados, pueden presentar cierto grado de supresión adrenal, por lo tanto, se aconseja suspender la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No hay evidencias de la influencia de Dexametasona sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología

Dexametasona Acetato + Dexametasona Sodio Fosfato Suspensión inyectable es una suspensión blanca, que sedimenta en reposo pero se resuspende fácilmente al agitarla con suavidad. La dosis debe ajustarse a la severidad de la enfermedad y a la respuesta del paciente. No se ha establecido la dosificación en los niños menores de 12 años.

Inyección intramuscular:

Dosis 1 a 2 mL. La dosis recomendada para la mayoría de los pacientes es de 2 mL. Sin embargo, generalmente la inyección de una dosis de 1 mL suele producir el alivio de los síntomas durante más o menos una semana y puede resultar adecuada para algunos pacientes. Con la inyección intramuscular, el alivio de los síntomas suele manifestarse al cabo de 24 horas y persiste por períodos de 1 a 3 semanas. Si es necesario proseguir el tratamiento, la dosis se puede repetir con intervalos de 1 a 3 semanas.

Inyección intra-articular:

La dosis usual es de 0,2 a 2 mL. Si es necesario, repetir la dosis a intervalos entre 1 a 4 semanas. En las tendinitis y las bursitis, la dosis varía de acuerdo con el lugar y la intensidad del proceso. Generalmente, el alivio se inicia entre las 3 y 24 horas y persiste durante 1 a 3 semanas (la mayoría de los pacientes requiere 1 o 2 inyecciones solamente).

Inyección intralesional:

La dosis usual es de 0,1 a 0,2 mL, en cada sitio de aplicación. En las enfermedades de la piel (por ejemplo, psoriasis), la dosis total no debe exceder a 2 mL. El intervalo entre las inyecciones varía desde unas semanas hasta unos pocos meses, según la afección tratada y la respuesta.

Vía de Administración:

Intramuscular.

Intra-articular.

Intralesional.

Interacciones:

Ácido acetilsalicílico (AAS): aumenta el aclaramiento renal del AAS, por lo tanto, al discontinuar el corticoesteroide, se debe reducir la dosis de AAS.

Difenilhidantoína (fenitoína), barbitúricos, efedrina, carbamazepina, rifampicina y aminoglutetimida: pueden intensificar el aclaramiento metabólico de los corticosteroides, y por consiguiente su concentración sanguínea y su actividad fisiológica, por lo que puede ser necesario ajustar su dosis. Esto puede interferir las pruebas de supresión de dexametasona.

Indometacina: puede dar falsos-negativos en la prueba de supresión de dexametasona.

Anticoagulantes cumarínicos: requiere controlar con frecuencia el tiempo de protrombina, para evitar el sangrado espontáneo ya que los corticosteroides pueden alterar la respuesta a esos anticoagulantes.

Heparina vía parenteral: aumenta el riesgo de hemorragia con altas dosis del corticosteroide.

Hipoglucemiantes: se antagoniza los efectos de los hipoglucemiantes. Se debe ajustar la dosis del hipoglucemiante.

Diuréticos depletors del potasio (sólos o asociados a laxantes o anfotericina B IV): se debe vigilar cuidadosamente la posible aparición de hipopotasemia.

Digitálicos: la posible aparición de hipopotasemia, puede favorecer los efectos tóxicos de los digitálicos. Se debe controlar la potasemia.

Medicamentos que puedan causar "torsade de pointes" (antiarrítmicos, astemizol, terfenadina, etc.): en caso de hipopotasemia puede estar aumentado este efecto.

Sales, óxido e hidróxido de magnesio, aluminio y calcio: disminución de la absorción de los corticosteroides. Se deben administrar con 2 horas de diferencia.

Antihipertensivos: disminución del efecto hipotensor.

Prueba del nitroazul-tetrazolio para infecciones bacterianas: puede provocar resultados falso-negativos.

Efectos Adversos:

La incidencia se correlaciona con la potencia relativa de la droga, la dosis, la frecuencia de administración y la duración del tratamiento.

Alteraciones hidroelectrolíticas: Retención de sodio y líquidos, insuficiencia cardíaca congestiva, pérdida de potasio, alcalosis hipocalémica, hipertensión arterial, aumento de la excreción de potasio.

Musculoesqueléticos: Debilidad muscular, miopatía esteroide, reducción de la masa muscular, osteoporosis, fracturas vertebrales por compresión, necrosis aséptica de las cabezas femorales y humerales, fracturas patológicas de los huesos largos, rupturas tendinosas.

Gastrointestinales: Úlcera péptica con posible perforación y hemorragia, perforación intestinal, particularmente en pacientes con enfermedades inflamatorias del intestino, pancreatitis, distensión abdominal, esofagitis ulcerativa, dispepsia, candidiasis esofágica.

Dermatológicas: Retardo en la cicatrización de heridas, fragilidad de la piel, petequias y equimosis, eritema, estrías, telangiectasias, acné, aumento de sudoración, supresión de reacciones a las pruebas cutáneas, otras reacciones cutáneas, como dermatitis alérgica, urticaria, edema angioneurótico.

Neurológicos: Convulsiones, vértigo, cefalea. Después del tratamiento puede aparecer aumento de la presión intracraneal con papiledema (pseudomotor cerebral), trastornos psíquicos (euforia, dependencia psicológica, depresión, insomnio).

Endocrinológicos: Irregularidades menstruales, síndrome cushingoide, supresión del crecimiento en niños, disminución de la tolerancia a los hidratos de carbono, manifestaciones de diabetes mellitus latente, aumento de las necesidades de insulina o de hipoglucemiantes orales en los diabéticos, hirsutismo.

Efectos antiinflamatorios e inmunosupresores: Aumento de la susceptibilidad y severidad de infecciones con supresión de signos y síntomas clínicos. Infecciones oportunistas, recurrencia de tuberculosis inactiva.

Oftálmicos: Catarata subcapsular posterior, aumento de la presión intraocular, papiledema, adelgazamiento corneal o esclerótico, exacerbación de virosis oftálmica, glaucoma, exoftalmos.

Metabólicos: Balance nitrogenado negativo por catabolismo proteico, balance de calcio negativo

Cardiovasculares: Ruptura del miocardio después de un infarto de miocardio reciente.

Otros: Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, leucocitosis, tromboembolismo, aumento del apetito, náuseas, malestar general, hipo.

Signos y síntomas de abstinencia: La reducción demasiado abrupta de las dosis de corticoesteroides después de tratamientos prolongados pueden llevar a una insuficiencia adrenal aguda, hipotensión y muerte.

Condición de Venta: Con formula facultativa.

3.16.3. BETAMETASONA

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con esta combinación : Betametasona dipropionato + fosfato disódico

Forma Farmacéutica: Suspensión Inyectable en ampolla(1 ml) o vial(2ml)

Indicaciones: terapia corticosteroide

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la betametasona o a otros corticosteroides, o cualquier componente del medicamento.
- Micosis sistémicas
- Vacunas de virus vivos atenuados.
- Ulcera gastroduodenal activa.
- Psicosis o antecedente de la misma
- Osteoporosis

Precauciones y Advertencias:

No administrar en zonas infectadas.

Se debe ajustar la dosis en función del cuadro clínico, la respuesta individual del paciente y la exposición al estrés emocional o físico, como infección grave, cirugía o lesión.

Se debe emplear la dosis mínima efectiva para controlar la enfermedad.

Si se logra reducir la dosis esta debe hacerse de forma gradual, ya que la suspensión rápida de los corticoides puede inducir insuficiencia corticosuprarrenal secundaria, que puede minimizarse mediante la reducción gradual de la dosis.

Esta insuficiencia puede persistir durante meses tras la finalización del tratamiento.

Los corticoides pueden enmascarar algunos signos de infección, pudiendo aparecer nuevas infecciones durante el tratamiento y una disminución de la resistencia e incapacidad del organismo para localizar la infección así como aumento de la susceptibilidad a las mismas.

Se recomienda descartar infecciones parasitarias

Se debe advertir a los pacientes bajo tratamiento con medicamentos que suprimen el sistema inmune que son más susceptibles, deben evitar la exposición

a la varicela o sarampión y en caso de contraerla asistir al médico. Se debe administrar con extrema precaución en niños.

Los corticoides se deben utilizar con precaución en pacientes con sospecha o diagnóstico de infección por *Estrongiloidiasis*.

El tratamiento en pacientes con tuberculosis activa debe restringirse a los casos de tuberculosis fulminante o diseminada en los que el corticosteroides se emplee de modo concomitante con una terapia antituberculosa apropiada.

En pacientes con tuberculosis latente o reactividad a la tuberculina es necesaria vigilancia médica en caso de reactivación de la enfermedad.

Los pacientes con tratamiento corticosteroides no deben recibir vacuna contra la viruela. Ni realizarse otros procedimientos de inmunización. Sin embargo puede realizarse estos procedimientos en pacientes que reciben corticosteroides como tratamiento de sustitución (enfermedad de Addison)

El uso prolongado de corticosteroides puede producir cataratas subcapsulares posteriores (especialmente en niños) o glaucoma y favorecer las infecciones oculares secundarias causadas por hongos o virus

Los corticoides deben ser utilizados con precaución en pacientes con herpes simple ocular.

La dosis media y altas de corticosteroides pueden elevar la presión arterial, aumentar la retención de sal y agua y la excreción de potasio por lo tanto se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial, insuficiencia renal.

Estos efectos son menos probables con los derivados sintéticos.

Todos los corticosteroides aumentan la excreción de calcio.

Se han reportado asociación entre los corticoides y la función ventricular izquierda con ruptura de la pared después de un infarto al miocardio reciente. Se deben utilizar con precaución en estos pacientes.

Los corticoides pueden producir supresión del eje hipotalámico suprarrenal con la potencial insuficiencia de glucocorticosteroides después del retiro

El aclaramiento metabólico de los glucocorticoides disminuye en pacientes hipotiroideos y aumenta en hipertiroides. Los pacientes con estas alteraciones pueden requerir ajuste de dosis.

Durante el tratamiento puede desarrollarse trastornos psíquicos. Puede presentarse inestabilidad emocional o tendencias psicóticas, así como agravación de la preexistencia.

Deben emplearse con precaución en: colitis ulcerosa inespecífica, absceso u otra infección piógena, diverticulitis, anastomosis intestinales recientes, ulcera activa o latente, ya que pueden aumentar el riesgo de perforación. Los síntomas y

signos de irritación peritoneal por perforación gastrointestinal pueden estar disminuidos o estar ausentes.

No se debe administrar por vía intramuscular en pacientes con Purpura trombocitopenia idiopática

Administración intraarticular y tejidos blandos: se puede presentar sistémica. Se debe descartar procesos infecciosos locales antes del inicio del tratamiento. Un aumento de dolor, inflamación local, restricción de movimiento, fiebre y malestar general son signos de artritis séptica. Si se confirma el diagnóstico se debe iniciar tratamiento antimicrobiano.

La inyección de corticosteroides no se recomienda en articulaciones inestables. Su uso puede generar daño en el tejido conectivo.

Los corticoides disminuyen la formación de hueso y aumentan la resorción ósea a través de su efecto sobre la regulación del calcio y la inhibición de la función osteoblástica. Sumado a la disminución de la proteína del hueso por el aumento del catabolismo de proteínas y la reducción de la producción de hormonas sexuales, puede conducir a la inhibición de crecimiento de los huesos en pacientes pediátricos y el desarrollo de la osteoporosis a cualquier edad. Se debe informar al paciente y tener precaución en aquellos con mayor riesgo de osteoporosis antes de iniciar el tratamiento.

Neurológicos: se ha observado miopatía aguda con el uso de altas dosis de corticosteroides, con mayor frecuencia en pacientes con trastornos en la transmisión neuromuscular (miastenia gravis), o en pacientes con terapia de bloqueo neuromuscular (pancuronio). Esta miopatía aguda es generalizada y puede comprometer los músculos oculares y respiratorios, puede resultar en cuadriparesia. Se puede elevar la creatinina quinasa.

La mejoría clínica o recuperación después de interrumpir la terapia corticosteroide puede requerir semanas hasta años.

Psiquiátrico: Se pueden presentar trastornos psíquicos que van desde la euforia, el insomnio, cambios de humor, cambios de personalidad hasta depresión severa y manifestaciones psicóticas. También puede agravar los estados existentes de alteraciones emocionales o psicosis.

Oftálmicos:

Se puede elevar la presión intraocular con terapia con corticosteroide por más de 6 semanas por lo que se debe realizar seguimiento de la presión intraocular.

Se debe advertir a los pacientes no suspender de forma abrupta el tratamiento. Y debe permanecer en seguimiento y supervisión médica, así como observación de signos y síntomas de infección.

Embarazo: Los corticoides atraviesan la barrera placentaria. No se ha realizado estudios controlados con corticosteroides en el embarazo humano.

En mujeres que hayan recibido tratamiento durante la gestación debe considerarse la posibilidad de aparición de insuficiencia suprarrenal debida al estrés asociado al parto. Se debe considerar la posibilidad de aparición de signos de hipoadrenalismo o cataratas congénitas en lactantes nacidos de madres con tratamiento a altas dosis durante el embarazo.

Lactancia: los corticosteroides se excretan en leche materna. Se debe considerar la interrupción del tratamiento para la lactancia teniendo en cuenta la condición de la madre.

Uso pediátrico: La administración de corticosteroides puede alterar la tasa de crecimiento e inhibir la producción endógena de corticosteroides en lactantes y niños. Debe vigilarse el crecimiento y desarrollo en los tratamientos prolongados.

En pacientes con hipotiroidismo y cirrosis puede aumentar su efecto.

Dosificación:

Puede ser administrado por vía intramuscular y en inyección local (intraarticular, intralesional). No debe ser administrado por vía intravenosa ni por vía subcutánea.

Administración intramuscular:

Dosis: 1 a 2 ml intramuscular por semana, pudiendo repetirse cada 3 a 4 semanas dependiendo del cuadro clínico y la respuesta de los pacientes.

El tratamiento a largo plazo con inyecciones cada 3 a 4 semanas, solo debe efectuarse después de una rigurosa evaluación del riesgo/beneficio y requiere de seguimiento adecuado para detectar signos que recomienden la reducción o interrupción del tratamiento.

En caso de no observar respuesta después de un periodo razonable, debe suspenderse y considerarse otras alternativas.

Administración local:

En caso de requerir anestésicos locales se puede administrar simultáneamente en la jeringa, no en el frasco ampolla.

Intraarticular:

La dosis varía según el individuo., cuadro clínico y tamaño de la articulación:

Articulaciones muy grandes (ej. Cadera): 1 a 2 ml

Articulaciones grandes (ej. Rodilla): 1 ml.

Articulaciones medianas (ej. Codo): 0.5 a 1 ml
Articulaciones pequeñas (ej. Interfalángicas): 0.25 a 0.5 ml
En cuadros crónicos debe repetirse en intervalos de 4 a 6 semanas o más, según la evolución observada desde la primera dosis.
En bursitis y tendinitis: 1ml.
En casos crónicos o con recidiva se puede repetir la dosis cada 3 a 4 semanas.
Se debe inyectar en las vainas tendinosas y no en el tendón.
Epicondilitis: infiltrar la suspensión en la zona más sensible.
Quistes sinoviales inyectar 0.5 ml directamente en el quiste.
Afecciones en los pies. Se recomienda dosis de 0.25 a 0.5 ml.
Artritis gotosa aguda: 1 a 2 ml según necesidad.

Intralesional:

Dosis de 0.2 ml/cm² de superficie cutánea por vía intradérmica (no subcutánea)
No administrar más de 1 ml
Se deben tomar las medidas de asepsia rigurosa y evitar toda inyección en una articulación o tejido con infección.
Se debe evitar la inyección a la dermis por el depósito de cristales que pueda dar lugar a alteraciones del tejido conjuntivo.
Debe evitarse la inyección en deltoides en razón de la fuerte incidencia de atrofia subcutánea.

Población pediátrica: en los niños la administración por periodos prolongados puede alterar el crecimiento y desarrollo.

Insuficiencia renal e insuficiencia cardiaca: La dosis media y altas de corticosteroides pueden elevar la presión arterial, aumentar la retención de sal y agua y la excreción de potasio por lo tanto se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión arterial, insuficiencia renal.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas de la Betametasona son las mismas que se han comunicado con otros corticosteroides y están en relación tanto con la posología como con la duración del tratamiento. Normalmente estas reacciones pueden resolverse o minimizarse reduciendo la dosis; por lo general, esto es preferible a la interrupción del tratamiento farmacológico.

Trastornos hidroelectrolíticos: Retención de sodio, pérdida de potasio, alcalosis hipokalémica. Retención de líquidos. Insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes sensibles, hipertensión.

Osteomusculares: Debilidad muscular, miopatía corticosteroide, pérdida de masa muscular; agravamiento de síntomas en la miasteniagráve. Osteoporosis, fracturas vertebrales por compresión, necrosis séptica femoral o humeral, fractura patológica de huesos largos.

Rotura de tendones.

Gastrointestinales: Úlceras pépticas con posibilidad de perforación y hemorragia. Pankreatitis. Distensión abdominal. Esofagitis ulcerosa. Hipo.

Dermatológicas: Deterioro de la cicatrización de heridas, atrofia cutánea. Petequias y equimosis. Eritema facial. Aumento de la diaforesis. Supresión de las reacciones a pruebas cutáneas. Reacciones alérgicas tales como dermatitis alérgica, urticaria o edema angioneurótico.

Neurológicas: Convulsiones. Aumento de la presión intracraneal con papiledema (pseudotumor cerebral) habitualmente después del tratamiento. Vértigo, cefalea.

Endocrinas y metabólicas: Irregularidades menstruales. Desarrollo de estado cushingoide. Alteración del crecimiento, fetal intrauterino o en la niñez. Falta de respuesta corticosuprarrenal e hipofisaria secundaria.

Disminución de la tolerancia a la glucosa, manifestaciones de diabetes mellitus latente, aumento de las necesidades de insulina o de hipoglucemiantes orales en pacientes diabéticos. Equilibrio nitrogenado negativo por catabolismo proteico. Lipomatosis, aumento de peso.

Oftálmicas: Cataratas subcapsular posterior. Aumento de la presión intraocular, glaucoma. Exoftalmo.

Psiquiátricas: Euforia, cambios de humor; de depresión severa a manifestaciones francamente psicóticas. Alteraciones de la personalidad.

Irritabilidad, insomnio.

Trastornos en el sitio de inyección: La administración intramuscular, intraarticular y sublesional reiterada de Betametasona y otros corticoesteroides puede inducir lesiones tisulares locales serias (por ej. atrofia y necrosis). También se ha informado calor en la articulación inyectada, artropatía de tipo Charcot e infecciones en el sitio de inyección por técnica de inyección no estéril.

Otras: Reacciones anafilactoides o de hipersensibilidad, así como reacciones hipotensivas o similares al shock.

Interacciones:

La aminoglutetimida puede conducir a una pérdida de supresión adrenal inducida por corticosteroides.

La anfotericina B de inyección y Agentes que disminuyen el potasio

Cuando los corticosteroides se administran concomitantemente con agentes de potasio de ozono (es decir, anfotericina B, diuréticos), los pacientes deben ser observados de cerca del desarrollo de hipopotasemia. No se han reportado casos

en los que el uso concomitante de anfotericina B e hidrocortisona fue seguido por agrandamiento cardíaco e insuficiencia cardíaca congestiva.

Antibióticos

Los antibióticos macrólidos se han reportado que causa una disminución significativa en el aclaramiento de corticosteroides.

Anticolinesterásicos

El uso concomitante de agentes anticolinesterasa y corticosteroides puede producir debilidad grave en los pacientes con miastenia gravis. Si es posible, agentes anticolinesterasa deben ser retirados al menos 24 horas antes de iniciar la terapia con corticosteroides.

Los anticoagulantes, Oral

La coadministración de corticosteroides y warfarina lo general resulta en la inhibición de la respuesta a warfarina, aunque ha habido algunos informes contradictorios. Por lo tanto, los índices de coagulación deben controlarse con frecuencia para mantener el efecto anticoagulante deseado.

Antidiabéticos

Debido a que los corticosteroides pueden aumentar las concentraciones de glucosa en sangre, pueden ser necesarios ajustes de la dosificación de los agentes antidiabéticos.

Fármacos antituberculosos

Las concentraciones séricas de isoniazida pueden disminuir.

Colestiramina

La colestiramina puede aumentar el aclaramiento de los corticosteroides.

Ciclosporina

Se puede producir un aumento de la actividad tanto de la ciclosporina y corticosteroides cuando se utilizan simultáneamente. Se han descrito convulsiones con este uso concurrente.

Los glucósidos digitálicos

Los pacientes tratados con glucósidos digitálicos pueden estar en mayor riesgo de arritmias debido a la hipopotasemia.

Los estrógenos, incluidos los anticonceptivos orales

Los estrógenos pueden disminuir el metabolismo hepático de ciertos corticosteroides, aumentando de este modo su efecto.

Hepática Enzyme inductores (por ejemplo, barbitúricos, fenitoína, carbamazepina, rifampicina)

Los fármacos que inducen la actividad de enzima droga-metabolización hepática microsomal pueden aumentar el metabolismo de los corticosteroides y requerir que se aumentó la dosis del corticosteroide.

ketoconazol

Ketoconazol puede disminuir el metabolismo de ciertos corticosteroides hasta en un 60%, lo que lleva a un mayor riesgo de efectos secundarios de corticosteroides.

Agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINES)

El uso concomitante de aspirina (u otros agentes anti-inflamatorios no esteroideos) y corticosteroides incrementa el riesgo de efectos secundarios gastrointestinales. La aspirina debe usarse con precaución en combinación con corticosteroides en hipoprotrombinemia. El aclaramiento de salicilatos puede incrementarse con el uso concomitante de corticosteroides.

Las pruebas cutáneas

Los corticosteroides pueden suprimir las reacciones a las pruebas cutáneas.

Vacunas

Los pacientes en tratamiento con corticosteroides prolongada pueden exhibir una respuesta disminuida a los toxoides y vivir o vacunas inactivadas debido a la inhibición de la respuesta de anticuerpos. Los corticosteroides también pueden potenciar la replicación de algunos organismos contenidos en las vacunas vivas atenuadas. La administración de vacunas o toxoides debe aplazarse hasta que la terapia con corticosteroides se interrumpe si es posible.

El uso concomitante de fenobarbital, fenitoína, rifampicina, efedrina y colestiramina, puede aumentar el metabolismo de los corticosteroides, reduciendo sus efectos terapéuticos.

El ketoconazol, la azitromicina y la claritromicina aumentan los efectos de la Betametasona y como consecuencia el riesgo de toxicidad. Los corticosteroides pueden reducir los efectos de los medicamentos anticolinesterasa utilizados en el tratamiento de la miastenia gravis y de los antiinflamatorios no esteroideos.

En pacientes en tratamiento concomitante con un corticosteroide y un estrógeno, pueden producirse efectos corticosteroideos excesivos.

La administración concomitante de corticosteroides y diuréticos ahorradores de potasio puede acentuar la hipokalemia.

El empleo concomitante de corticosteroides y glucósidos cardíacos puede aumentar la posibilidad de arritmias o toxicidad digital asociada a la hipokalemia. Los corticosteroides pueden aumentar la excreción de potasio causada por la anfotericina B.

Los corticosteroides pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes cumarínicos.

Los antiinflamatorios no esteroideos o el alcohol junto con los corticosteroides pueden aumentar la incidencia o la gravedad de las úlceras gastrointestinales.

Los corticosteroides pueden reducir las concentraciones sanguíneas de los salicilatos ya que aumentan su excreción renal.

Cuando se administran corticosteroides a pacientes diabéticos, puede ser necesario un ajuste de la dosis del fármaco antidiabético, ya que los efectos de los medicamentos hipoglucemiantes (incluida la insulina) son antagonizados por los corticosteroides.

Los corticosteroides pueden inhibir la respuesta a la somatotropina.

Condición de Venta: con fórmula médica

Vía de Administración: Intramuscular, intraarticular, Intralesional

3.16.4. METRONIDAZOL 125 mg/ 5 mL SUSPENSION

Expediente : 53171

Radicado : 2016021311

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Metronidazol en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

Concentración: Cada Tableta contiene Metronidazol 250,0 mg
Cada Tableta contiene Metronidazol 500,0 mg
Cada Tableta recubierta contiene Metronidazol 500 mg
Cada Cápsula Blanda 250 mg de Metronidazol
Cada Cápsula Blanda 500 mg de Metronidazol
Cada Cápsula Dura 500 mg de Metronidazol

Suspensión Oral 5 2,5 g de Metronidazol / 100 mL (2,5%)

Suspensión Oral 5 g de Metronidazol / 100 mL (5%)

Solución Inyectable 5 mg de Metronidazol / mL (500 mg / 100 mL)

Solución Inyectable 1500 mg de Metronidazol / Vial

Forma farmacéutica: Solución Inyectable
Suspensión envasada en Cápsula Blanda
Suspensión Oral
Tableta
Tableta recubierta
Cápsula Blanda
Cápsula Dura

Indicaciones

Metronidazol por vía oral está indicado en:

- Giardiasis
- Tricomoniasis
- Amebiasis.

Metronidazol tabletas/cápsulas 500 mg, también está indicado en el tratamiento de la vaginitis inespecífica.

Metronidazol por vía Intravenosa está indicado en:

- Tratamiento de las infecciones quirúrgicas causadas por gérmenes anaerobios sensibles al metronidazol (infecciones de herida quirúrgica, absceso pélvico, infecciones intraabdominales postoperatorias, sepsis, osteomielitis, abscesos cerebrales).
- Tratamiento preventivo de infecciones causadas por gérmenes anaerobios, en intervenciones quirúrgicas con alto riesgo de este tipo de infecciones.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida al Metronidazol u otros derivados de imidazol o cualquiera de los excipientes. Metronidazol está contraindicado en el primer trimestre del embarazo, lactancia, niños menores de 2 años, discrasias sanguíneas y enfermedades no controladas del sistema nervioso central o sistema nervioso periférico.

Advertencias y precauciones

Debe usarse bajo estricta prescripción médica.

En la promoción al cuerpo médico, deberá advertirse que el metronidazol produce cáncer en animales de experimentación, por lo tanto se considera peligroso en humanos.

Cuando la administración de Metronidazol se realice durante períodos de tiempo prolongados (más de 10 días), se recomienda que los pacientes sean monitorizados. Asimismo, en los casos en que el tratamiento supere los períodos de tiempo recomendados, se deberá valorar el efecto terapéutico frente a una posible aparición de neuropatía periférica.

El metronidazol se debe administrar con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones u otros trastornos del sistema nervioso central, especialmente cuando se utilicen dosis elevadas y/o durante períodos prolongados, así como en pacientes con evidencia o historial de discrasia sanguínea. En este tipo de pacientes se deberán realizar recuentos leucocitarios periódicos durante el tratamiento y el período inmediatamente posterior al mismo.

En pacientes con insuficiencia hepática severa, se deberá realizar un control clínico por la mayor incidencia de efectos adversos en este grupo de pacientes. Se han descrito casos de hepatotoxicidad grave/insuficiencia hepática aguda, incluidos algunos con un desenlace mortal de inicio muy rápido tras el comienzo del tratamiento, en pacientes con síndrome de Cockayne con medicamentos que contienen metronidazol para uso sistémico. Por consiguiente, en esta población el metronidazol se debe utilizar tras una minuciosa evaluación de los beneficios y los riesgos y únicamente en caso de que no se disponga de ningún tratamiento alternativo.

En estos pacientes, se deben realizar pruebas de la función hepática justo antes del comienzo del tratamiento, durante el tratamiento, y tras su finalización hasta que la función hepática se encuentre dentro de los intervalos normales o hasta que se alcancen los valores basales. Si las pruebas de la función hepática presentan una elevación marcada durante el tratamiento, se suspenderá la administración del medicamento.

Se debe advertir a los pacientes con síndrome de Cockayne que comuniquen de inmediato a su médico cualquier síntoma de un posible daño hepático y que dejen de tomar metronidazol.

Como ocurre con otros antibacterianos, se pueden presentar sobreinfecciones por microorganismos no susceptibles. Por ello se deberá evaluar el estado del paciente y, si se produce una sobreinfección durante la terapia, deberán tomarse las medidas adecuadas.

La administración intravenosa de la solución puede ocasionar problemas de tromboflebitis, complicaciones que pueden ser eliminadas o minimizadas evitando el uso prolongado de catéteres intravenosos.

La infusión intravenosa de metronidazol puede dar lugar a un oscurecimiento de la orina (tonalidad rojiza), manifestación sin significación clínica.

Este medicamento contiene 310,5 mg de sodio por 100 ml de solución, hecho que debe ser tenido en cuenta en aquellos pacientes sometidos a restricción dietética de sodio.

Fertilidad, embarazo y lactancia

El metronidazol se incluye en la categoría B para el embarazo.

El metronidazol atraviesa la barrera placentaria y sus efectos sobre la organogénesis fetal humana no se conocen. Se han realizado estudios de reproducción en ratas, conejos y ratones a dosis similares a la dosis humana máxima recomendada basándose en comparaciones de superficie corporal y no hubo evidencia de daño al feto debido al metronidazol. Sin embargo, la administración de Nitroimidazoles a la madre puede estar asociado con un riesgo cancerígeno o mutagénico para el niño neonato o recién nacido. El uso de Metronidazol está contraindicado durante el primer trimestre de embarazo.

Por otra parte, y debido a que el metronidazol se excreta a través de la leche materna en concentraciones similares a las plasmáticas, se recomienda interrumpir la lactancia durante el tratamiento con metronidazol.

Carcinogénesis, Mutagénesis

Se han detectado tumores que afectan al hígado, pulmones, mamas y tejidos linfáticos en varios estudios de metronidazol en ratas y ratones, pero no en hamsters. Se han observado tumores pulmonares en los seis estudios notificados

en el ratón, incluyendo un estudio en el que los animales se dosificaron en un programa intermitente (administración durante cada cuarta semana solamente). Los tumores hepáticos malignos se incrementaron en ratones machos tratados aproximadamente a 1500 mg / m² (similar a la dosis diaria máxima recomendada, basada en las comparaciones de la superficie corporal). Los linfomas malignos y neoplasmas pulmonares también se incrementaron con la alimentación durante toda la vida del fármaco a ratones. Tumores mamarios y hepáticos aumentaron entre las ratas hembras administradas con metronidazol oral en comparación con los controles concurrentes. Se han realizado dos estudios de tumorigenicidad a lo largo de la vida en hámsters y se ha notificado que son negativos.

El metronidazol ha mostrado actividad mutagénica en sistemas de ensayo in vitro incluyendo el ensayo de Ames. Los estudios en mamíferos in vivo no han demostrado un potencial de daño genético.

Posología y Grupo Etario

Metronidazol vía Oral:

Giardiasis:

Niños: 15-40 mg/kg/día divididos en 2-3 dosis por 7 días

Adultos y niños mayores de 10 años: 2.000 mg una vez al día durante 3 días, ó 500 mg dos veces al día durante 7-10 días.

Amebiasis:

Niños: 35 a 50 mg/kg al día divididos en 3 dosis durante 5 - 10 días, no excediendo la dosis de 2.400 mg/día.

Adultos y niños mayores de 10 años: 750 mg tres veces al día por 5 a 10 días.

Infecciones por *Trichomonas*:

Tricomoniasis urogenital:

Adultos y adolescentes: 2.000 mg como dosis única ó 250 mg 3 veces al día durante 7 días ó 500 mg dos veces al día durante 7 días.

Niños menores de 10 años: 40 mg/kg por vía oral como dosis única ó 15-30 mg/kg/día divididos en 2-3 dosis durante 7 días; la dosis no debe exceder de 2.400 mg.

Tanto si la pareja presenta o no signos clínicos de infección por *Trichomonas vaginalis*, es necesario que sea tratado concurrentemente, incluso en ausencia de

respuesta positiva del laboratorio.

Vaginitis Inespecífica:

500 mg dos veces al día durante 7 días o 2.000 mg como dosis única.

Metronidazol Vía Intravenosa

La pauta de administración utilizada está en función de la edad y peso del paciente así como de la gravedad de la infección.

Tratamiento de las infecciones quirúrgicas:

***Adultos y niños mayores de 12 años:* 500 mg (100 ml) cada 8 horas por vía intravenosa. Esta dosis puede ser incrementada si fuese necesario hasta una dosis máxima de 4 g/día.**

***Niños menores de 12 años:* 7,5 mg de metronidazol (1,5 ml de solución) por kilo de peso corporal, cada 8 horas por vía intravenosa. Dosis total: 22,5 mg/kg/día.**

Cuando la condición del paciente lo permita se podrá iniciar el tratamiento por vía oral.

Duración del tratamiento:

La duración habitual de la terapia es de siete días. No obstante, el médico puede decidir prolongar el tratamiento dependiendo de la evaluación clínica y bacteriológica del paciente.

Profilaxis en cirugía:

***Adultos y niños mayores de 12 años:* 500 mg (100 ml) antes o durante la intervención quirúrgica, repitiendo la dosis cada ocho horas cuando sea necesario (1 ó 2 dosis adicionales) o bien, 1500 mg (300 ml) antes o durante la intervención quirúrgica en una sola dosis, dependiendo del criterio clínico.**

***Niños menores de 12 años:* 7,5 mg de metronidazol (1,5 ml de solución) por kilo de peso corporal, cada 8 horas.**

Duración de la profilaxis:

La profilaxis no debe prolongarse más de 16 horas tras la operación quirúrgica. Si después del tratamiento profiláctico existiese signo de infección, deben

identificarse los microorganismos causantes de la misma e instaurarse un tratamiento adecuado.

Posología en pacientes ancianos

No es necesario hacer ajustes de dosis en estos pacientes. No obstante, puesto que pueden tener alterada la farmacocinética del metronidazol, se recomienda monitorizar la respuesta clínica para ajustar adecuadamente la dosis, especialmente en tratamiento prolongados.

Posología en insuficiencia hepática

Dado que el metronidazol se metaboliza básicamente por oxidación hepática, se recomienda reducir la dosis y/o la frecuencia de administración, especialmente en pacientes con alteración hepática severa.

Posología en insuficiencia renal

No se considera necesario reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal y/o sometidos a diálisis peritoneal.

Forma de administración Metronidazol IV:

Se administra por perfusión intravenosa, a razón de 5 ml por minuto.

Vías de administración:

Oral. Intravenosa.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El metronidazol potencia la acción de la warfarina y otros anticoagulantes cumarínicos orales, provocando un incremento en el tiempo de protrombina. Debido a ello, y siempre que sea posible, se recomienda evitar la administración concurrente. En caso contrario, deberá monitorizarse el tiempo de protrombina y, en función de éste, ajustar la dosis de anticoagulante.

La administración concomitante de metronidazol y fenobarbital o fenitoína, fármacos que tienen la capacidad de inducir enzimas microsomaes hepáticos, puede acelerar el metabolismo del metronidazol, provocando una disminución de la semivida del fármaco. Por otra parte, parece ser que el metronidazol puede a su vez tener efecto sobre el metabolismo de la fenitoína, pudiendo alterar el aclaramiento total al prolongar la semivida de eliminación de la hidantoína.

La administración simultánea de metronidazol y fármacos como la cimetidina, que disminuyen la actividad de los enzimas microsomaes hepáticas, puede prolongar

la semivida de eliminación del metronidazol, a la vez que disminuye su aclaramiento plasmático.

En ocasiones aisladas, la terapia a corto plazo de metronidazol en pacientes estabilizados con una dosis relativamente alta de litio se ha asociado a un incremento de los niveles séricos de litio, provocando signos de toxicidad por litio, principalmente a nivel renal.

El metronidazol, debido a su efecto sobre los enzimas microsomales hepáticas, puede disminuir el aclaramiento del fluorouracilo, potenciando, de esta manera, su toxicidad.

El metronidazol no debe administrarse asociado a disulfiram. El uso concomitante de ambos fármacos ha sido asociado a psicosis aguda y confusión en algunos pacientes. Se recomienda que la terapia con disulfiram se interrumpa durante dos semanas antes de iniciar el tratamiento con metronidazol.

Los pacientes deberán abstenerse de consumir bebidas alcohólicas durante el tratamiento con metronidazol, pues éste interfiere en el metabolismo del alcohol provocando síntomas leves similares a las reacciones con disulfiram.

Interferencias con pruebas de laboratorio

El metronidazol puede interferir con cierto tipo de determinaciones analíticas en sangre (ALT, AST, LDH, triglicéridos, glucosa), pudiendo dar lugar a falsos negativos o a un resultado anormalmente bajo. Estas determinaciones analíticas se basan en una disminución de la absorbancia ultravioleta, hecho que ocurre cuando el NADH se oxida a NAD. La interferencia se debe a la similitud existente en los picos de absorción del NADH (340 nm) y del metronidazol (322 nm) a pH 7.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas se presentan agrupadas según clasificación de órganos y sistemas, con frecuencia no conocida.

La frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas en niños es la misma que en los adultos.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

- Agranulocitosis, neutropenia y trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico:

- Angioedema, shock anafiláctico.

Trastornos psiquiátricos:

- Trastornos psicóticos incluyendo confusión, alucinaciones.

- Comportamiento depresivo.

Trastornos del sistema nervioso:

- Neuropatía sensorial periférica.

- Cefaleas, convulsiones, mareo.

- Encefalopatía (ej. confusión) y síndrome cerebeloso subagudo (ej. ataxia, disartria, alteración de la marcha, nistagmo y temblores), que pueden resolverse con la discontinuación del tratamiento.

- Meningitis aséptica.

Trastornos oculares:

- Trastornos transitorios de la visión como diplopía, miopía, visión borrosa, disminución de la agudeza visual, cambios en la visión del color.

- Neuropatía óptica / neuritis.

Trastornos del oído y del laberinto:

- Frecuencia no conocida: Audición alterada/pérdida de audición (incluyendo neurosensorial).

- Frecuencia no conocida: Tinnitus.

Trastornos gastrointestinales:

- Dolor epigástrico, náuseas, vómitos, diarrea.

- Mucositis oral, trastornos del sabor, anorexia.

- Casos reversibles de pancreatitis

- Decoloración de la lengua/ lengua pilosa (p.ej. debido a una proliferación de hongos).

Trastornos hepatobiliares:

- Se ha notificado aumento de las enzimas hepáticas (AST, ALT, fosfatasa alcalina), hepatitis colestásica o mixta y daño hepatocelular, a veces con ictericia.

- Se han notificado casos de fallo hepático que requiere trasplante de hígado, en pacientes tratados con metronidazol en combinación con otros antibióticos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

- Rash, prurito, sofocos, urticaria.
- Erupciones pustulares.
- Erupción fija por medicamentos.
- Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

- Fiebre

Condición de Venta: Con formula facultativa.

Para dar cumplimiento al artículo 15 de la Resolución 2014033531 de 2014 se deja constancia en la presente acta que los asuntos relacionados en los numerales del 3.4. al 3.16., corresponden a casos relacionados con el otorgamiento, modificación, renovación, llamado revisión de oficio y o cualquier otro trámite asociado a registros sanitarios que requieren de la expedición del correspondiente acto administrativo por parte de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, lo anterior sin perjuicio de la revisión integral de la presente acta, que deberá surtir al interior de dicha Dependencia.

Siendo las 13:00 del día 26 de mayo de 2017, se da por terminada la sesión ordinaria – virtual.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL G.
Miembro SEMPB Comisión Revisora

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MARIO FRANCISCO GUERRERO
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
Secretario Técnico de la Sala Especializada de Medicamentos
y Productos Biológicos de la Comisión Revisora