

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 08

SESIÓN ORDINARIA - PRESENCIAL

28, 29, 30 Y 31 DE MARZO DE 2016

ORDEN DEL DÍA

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

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

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

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

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Se aprueban las Actas:

Acta No. 05 Primera parte de 2016 SEMPB
 Acta No. 05 Segunda parte de 2016 SEMPB
 Acta No. 06 Primera parte de 2016 SEMPB
 Acta No. 06 Segunda parte de 2016 SEMPB

3. TEMAS A TRATAR

3.1. EVALUACIONES FARMACOLÓGICAS

3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO

A) PRODUCTOS BIOLÓGICOS/BIOTECNOLÓGICOS

3.1.1.1. DENGVAIXIA

Expediente : 20094756
 Radicado : 2015081304 / 2015092206
 Fecha : 12/01/2016
 Interesado : Sanofi Psteur S.A.

Fabricante : Sanofi Pasteur S.A.

Composición:

Luego de la reconstitución, una dosis (0,5 mL) contiene:

Virus CYD del dengue, serotipo 1*4,50-6,0 log₁₀ DICC50/dosis**

Virus CYD del dengue, serotipo 2*4,50-6,0 log₁₀ DICC50/dosis**

Virus CYD del dengue, serotipo 3*4,50-6,0 log₁₀ DICC50/dosis**

Virus CYD del dengue, serotipo 4*4,50-6,0 log₁₀ DICC50/dosis**

* Elaborado en células Vero sin suero por tecnología de ADN recombinante.

** DICC50: dosis infecciosa del 50 % en cultivo celular.

Forma farmacéutica: Polvo y disolvente para suspensión inyectable

Presentaciones:

Presentación monodosis:

- [Polvo (1 dosis) en vial + 0,5 mL de disolvente en una jeringa prellenada con 2 agujas separadas]; tamaño de empaque de 1 o 10.
- [Polvo (1 dosis) en vial + 0,5 mL de disolvente en una jeringa prellenada]; tamaño de empaque de 1 o 10.

Presentaciones multidosis:

- [Polvo (5 dosis) en vial], tamaño de envase de 10 + [2,5 mL de disolvente en vial], tamaño de empaque de 10 (polvo y disolvente en embalajes separados).
- [Polvo (5 dosis) en vial + 2,5 mL de disolvente en vial]; tamaño de empaque de 5.

Indicaciones: Dengvaxia[®] está indicada para prevenir el dengue causado por los serotipos 1, 2, 3 y 4 del virus del dengue en personas de 9 a 60 años que viven en áreas endémicas.

Contraindicaciones: No debe recibir Dengvaxia[®] si usted o su hijo:

- Es alérgico (Hipersensible) a los principios activos o a cualquiera de los otros ingredientes de Dengvaxia[®] que se enumeran en la sección Composición.
- Ha desarrollado una reacción alérgica después de una administración anterior de Dengvaxia[®].

Entre las señales de una reacción alérgica se encuentran erupción con comezón, dificultad para respirar e inflamación de la cara y de la lengua.

- Tiene una enfermedad con fiebre moderada o alta o una enfermedad aguda. En este caso, su médico pospondrá la administración de Dengvaxia® hasta que usted o su hijo se haya recuperado.
- Tiene un sistema inmunitario debilitado, debido a defectos genéticos, infección por el VIH o terapias que afecten al sistema inmunitario (por ejemplo dosis altas de corticoesteroides o quimioterapia).
- Está embarazada.
- Está en periodo de lactancia.

Precauciones y Advertencias:

Consulte a su médico antes de que se le administre Dengvaxia® si usted o su hijo:

- Está tomando tratamiento con inmunosupresores (20 mg o 2 mg/kg de peso corporal de prednisona o equivalente durante dos semanas o más). Su médico pospondrá la administración de Dengvaxia® hasta 4 semanas después de que suspenda el tratamiento.
- Ha experimentado algún problema de salud tras la administración de cualquier vacuna.

Su médico considerará cuidadosamente los riesgos y beneficios de la vacunación. Como todas las vacunas, es posible que Dengvaxia® no proteja al 100 % de las personas que han sido vacunadas. La vacunación con Dengvaxia® no sustituye la protección contra las picaduras de mosquito. Debe tomar las precauciones apropiadas para prevenir las picaduras de mosquito, incluido el uso de repelentes, ropa adecuada y mosquiteros. Pueden ocurrir desmayos (generalmente en adolescentes), en ocasiones acompañados de caídas, después, o incluso antes, de cualquier inyección con una aguja. Por lo tanto, infórmele al médico si usted o su hijo se han desmayado antes de una inyección.

Niños:

Los niños menores de 9 años de edad no deben recibir la vacuna.

Reacciones adversas:

Al igual que todos los medicamentos, Dengvaxia® puede provocar efectos adversos, aunque no todas las personas los presenten.

Reacciones alérgicas graves (serias):

Si se presenta alguno de los siguientes síntomas después de haber partido del lugar donde usted o su hijo recibió una inyección, debe consultar a un médico inmediatamente:

- Dificultad para respirar,
- Coloración azulada en la lengua o los labios,
- Sarpullido,
- Hinchazón de la cara o la garganta.
- Presión baja que provoca mareo o desmayo.

Cuando ocurren, estos signos o síntomas, suelen desarrollarse rápidamente después de que se administra la inyección y mientras usted o su hijo aún están en la clínica o el consultorio del médico.

Las reacciones alérgicas graves son muy raras (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 000 personas), después de recibir cualquier vacuna.

Otros efectos secundarios:

Los siguientes efectos secundarios fueron informados durante estudios clínicos en niños, adolescentes y adultos (desde los 9 años y hasta los 60 años). La mayoría de los efectos secundarios informados ocurrieron dentro de los 3 días siguientes a la inyección de Dengvaxia®.

Muy frecuentes: (puede afectar a más de 1 de cada 10 usuarios) o dolor de cabeza.

o dolor muscular (mialgia)

o malestar general

o sensación de debilidad (astenia)

o dolor en el lugar de la inyección

o fiebre

Frecuentes: (puede afectar hasta 1 de cada 10 usuarios)

o reacciones en el lugar de la inyección: enrojecimiento (eritema), amoratamiento (hematoma), hinchazón y comezón (prurito).

Poco frecuentes: (puede afectar hasta 1 de cada 100 usuarios)

o infecciones de las vías respiratorias superiores

o mareos

o dolor de garganta (dolor orofaríngeo)

o tos

o escurrimiento nasal (rinorrea)

o náusea

o erupción cutánea (sarpullido)

o dolor de cuello

o endurecimiento de la piel en el lugar de la inyección (induración en el lugar de la inyección)

Efectos secundarios adicionales en adultos (de 18 hasta 60 años, inclusive):

Poco frecuentes: (puede afectar hasta 1 de cada 100 usuarios)

o ganglios inflamados (linfadenopatía)

o migrañas

o dolor en las articulaciones (artralgia)

o síntomas similares a la gripe (enfermedad parecida a la gripe)

Efectos secundarios adicionales en niños y adolescentes (de 9 hasta 17 años, inclusive):

Poco frecuentes: (puede afectar hasta 1 de cada 100 usuarios)
o erupción con comezón (urticaria)

Interacciones:

El efecto de Dengvaxia® podría no ser óptimo si se utiliza junto con medicamentos que suprimen el sistema inmunitario, como los corticoesteroides o la quimioterapia. Informe a su médico si usted o su hijo está utilizando o ha utilizado recientemente cualquier otra vacuna o medicamento, incluidos los medicamentos que no requieren prescripción médica.

Dosificación y Grupo Etario:

Usted o su hijo recibirán 3 inyecciones de 0,5 mL cada una a intervalos de 6 meses. La primera inyección se aplicará en la fecha elegida o programada; la segunda inyección se aplicará 6 meses después de la primera, y la tercera, 6 meses después de la segunda. Dengvaxia® se administra a adultos, adolescentes y niños de 9 a 60 años que viven en áreas endémicas.

Vía de Administración: Subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015013142, generado por concepto emitido mediante Acta No. 21 de 2015, numeral 3.1.1.9., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Declaración como nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002
- Inserto radicado bajo el número de la referencia
- Información para prescribir radicado bajo el número de la referencia
- Resumen de las características del producto radicado bajo el número de la referencia

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

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

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

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

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

Forma farmacéutica: Cápsulas de Gelatina Blanda

Presentaciones: Caja por 60 Capsulas

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

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

Ofev[®] está contraindicado durante el embarazo.

Precauciones y Advertencias:

Trastornos gastrointestinales

Diarrea

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

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

Náuseas y vómitos

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

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

Función hepática

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

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

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

Hemorragia

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

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

Eventos tromboembólicos arteriales

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

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

Tromboembolia venosa

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

Perforaciones gastrointestinales

En los estudios INPULSIS, no se observó ningún riesgo incrementado de perforación gastrointestinal en los pacientes tratados con nintedanib. Debido al mecanismo de acción de nintedanib, los pacientes podrían tener un mayor riesgo de padecer eventos de perforación gastrointestinal [12]. Debe tenerse especial cuidado al tratar a pacientes con una cirugía abdominal previa. Debe dejarse transcurrir un mínimo de 4 semanas luego

de una cirugía abdominal antes de iniciar la administración de OFEV[®]. El tratamiento con Ofev[®] debe suspenderse definitivamente en los pacientes que desarrollen una perforación gastrointestinal.

Complicaciones de la cicatrización de las heridas

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

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

Anticoncepción

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

Embarazo:

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

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

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

Lactancia:

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

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

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

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

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

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

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

Ajuste de dosis:

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

En el caso de interrupciones a raíz de elevaciones de la transaminasa (AST o ALT) > 5 veces el límite superior del rango normal (upper limit of normal, ULN), una vez que las transaminasas hayan retornado a los valores basales, el tratamiento con OFEV[®] podrá

reiniciarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día), que luego podrá incrementarse hasta llegar a la dosis completa (150 mg dos veces al día).

Vía de Administración: Oral

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

Glucoproteína P (P-gp)

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

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

Si se coadministran junto con OFEV[®]. Los inhibidores potentes de la P-gp (p. ej., ketoconazol o eritromicina) pueden incrementar la exposición a nintedanib. En tales casos, debe implementarse un control estrecho de los pacientes a fin de determinar la tolerancia a nintedanib. El manejo de los efectos secundarios puede requerir la reducción de la dosis o bien la suspensión temporaria o definitiva del tratamiento con OFEV[®].

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

Alimentos:

Se recomienda que OFEV[®]. Se administre con alimentos

Enzima del citocromo (CYP):

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

Coadministración con otros fármacos.

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

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

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

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

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

Trastornos gastrointestinales

Diarrea

Vómitos

Náuseas

Dolor abdominal

Trastornos hepato biliares

Elevación de las enzimas hepáticas

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

Hiperbilirrubinemia

Trastornos vasculares.

Hipertensión.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Disminución del apetito.

Descenso de peso.

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

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

Vía de Administración: Subcutánea

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

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

Condición de Venta: Uso Institucional

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

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

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

B) PRODUCTO DE SINTESIS

3.1.1.4. SOVALDI®

Expediente : 20092040
 Radicado : 2015049184 / 2015069473 / 2015112769
 Fecha : 12/01/2016
 Interesado : Gador S.A.S.
 Fabricante : Patheon INC

Composición: Cada tableta contiene 400 mg de sofosbuvir

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones:

Sovaldi® es un inhibidor análogo nucleotídico de la polimerasa NS5B del virus de la hepatitis C (HCV) indicado para el tratamiento de la infección por hepatitis C crónica (HCC) como componente de un régimen de tratamiento antiviral combinado.

- Se ha establecido la eficacia de Sovaldi® en sujetos infectados por los genotipos 1, 2, 3 o 4 del HCV, incluso aquellos con carcinoma hepatocelular que reúne los criterios de Milán (en espera de trasplante de hígado) y aquellos coinfectados por el HCV/HIV-1

Deben considerarse los siguientes aspectos al iniciar el tratamiento con Sovaldi®:

- No se recomienda la monoterapia con Sovaldi® para el tratamiento de la HCC.
- El régimen y la duración del tratamiento dependen tanto del genotipo viral como de la población de pacientes

La respuesta al tratamiento varía en función de los factores basales del huésped y del virus.

Contraindicaciones:

- Cuando se administre Sovaldi® en combinación con ribavirina o con peginterferón alfa/ribavirina, las contraindicaciones correspondientes a dichos agentes también se aplican a las politerapias. Consulte la ficha técnica del peginterferón alfa y de la ribavirina para obtener una lista de sus contraindicaciones.

- El tratamiento combinado de Sovaldi® con ribavirina o con peginterferón alfa/ribavirina está contraindicado en mujeres que estén embarazadas o que puedan quedar embarazadas, además de hombres cuyas parejas de sexo femenino estén embarazadas, debido a los riesgos de defectos congénitos y muerte fetal asociados con la ribavirina.

Precauciones y Advertencias:

1. Bradicardia sintomática grave al coadministrarse con amiodarona y otro antiviral de acción directa contra el HCV. Durante la experiencia de su comercialización, se han informado casos de bradicardia sintomática y casos que han requerido el implante de un marcapasos al coadministrar amiodarona con Sovaldi® en combinación con un fármaco experimental (inhibidor de NS5A) o simeprevir. Se informó un paro cardíaco de desenlace fatal en un paciente que recibió un tratamiento que incluía sofosbuvir (HARVONI [ledipasvir/sofosbuvir]). Por lo general, la bradicardia se ha presentado dentro de unas pocas horas a días después de haber iniciado el tratamiento contra el HCV, pero se han observado casos hasta 2 semanas después de su inicio. Los pacientes que además usan betabloqueadores o aquellos que padecen comorbilidades cardíacas subyacentes y/o enfermedad hepática avanzada pueden tener mayor riesgo de presentar bradicardia sintomática al coadministrar amiodarona. Por lo general, la bradicardia cedió después de suspender el tratamiento contra el HCV. Se desconoce cuál es el mecanismo para este efecto.

No se recomienda coadministrar amiodarona con Sovaldi® en combinación con otro antiviral de acción directa (AAD). En el caso de pacientes que toman amiodarona y que no tienen ninguna otra alternativa terapéutica viable, y a quienes se les coadministrará Sovaldi® y otro antiviral de acción directa:

- Se debe asesorar a los pacientes respecto del riesgo de presentar bradicardia sintomática grave.
- Se recomienda internar al paciente para realizar un monitoreo cardíaco durante las primeras 48 horas posteriores a la coadministración. Después, se recomienda el control diario de la frecuencia cardíaca de manera ambulatoria o realizado por el propio paciente, durante al menos las primeras 2 semanas de tratamiento.

Los pacientes tratados con Sovaldi® en combinación con otro antiviral de acción directa y que necesitan iniciar tratamiento con amiodarona debido a que no tienen ninguna otra opción terapéutica viable deben someterse al monitoreo cardíaco descrito anteriormente.

Dado que la amiodarona posee una vida media prolongada, los pacientes que suspendan su uso inmediatamente antes de comenzar el tratamiento con Sovaldi® en combinación con un antiviral de acción directa también deben someterse al monitoreo cardíaco descrito anteriormente.

Los pacientes que desarrollan signos o síntomas de bradicardia deben procurar obtener evaluación médica de inmediato. Los síntomas pueden incluir un cuasidesmayo o desmayo, mareos o aturdimiento, malestar, debilidad, cansancio excesivo, falta de aliento, dolor torácico, confusión o alteraciones de la memoria.

2. Embarazo: Uso con ribavirina o con peginterferón alfa/ribavirina. La ribavirina puede causar defectos congénitos y/o la muerte del feto expuesto, y los estudios en animales han demostrado que los interferones tienen efectos abortivos.

Se debe tener extremo cuidado de evitar un embarazo en las pacientes mujeres y en las parejas de sexo femenino de los pacientes varones. No debe iniciarse el tratamiento con ribavirina a menos que se haya obtenido un informe con resultado negativo en una prueba de embarazo inmediatamente antes de iniciar el tratamiento.

Cuando se administre Sovaldi® en combinación con ribavirina o con peginterferón alfa/ribavirina, las mujeres con capacidad de concebir y sus parejas de sexo masculino deben utilizar dos métodos anticonceptivos eficaces mientras estén en tratamiento y durante al menos 6 meses después de que el tratamiento haya concluido. Deben efectuarse pruebas de embarazo mensuales de rutina durante este tiempo.

3. Uso con inductores potentes de la gp-P. Los fármacos que son inductores potentes de la gp-P en el intestino (p. ej., rifampicina, hierba de san Juan) pueden disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir y reducir el efecto terapéutico de Sovaldi®. No deben utilizarse rifampicina ni hierba de san Juan junto con Sovaldi®.

Reacciones adversas:

Reacciones adversas observadas en la experiencia en ensayos clínicos:

Sovaldi® debe administrarse con ribavirina o con peginterferón alfa/ribavirina. Consulte la ficha técnica del peginterferón alfa y de la ribavirina para obtener una descripción de las reacciones adversas asociadas con su uso.

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones sumamente variadas, los índices de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con los índices obtenidos en los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar los índices observadas en la práctica.

La evaluación de la seguridad de Sovaldi® se basa en los datos combinados obtenidos de ensayos clínicos de fase 3 (tanto controlados como no controlados) en los que se incluyeron 650 sujetos que recibieron politerapia con Sovaldi® + ribavirina (RBV) durante 12 semanas, 98 sujetos que recibieron politerapia con Sovaldi® + ribavirina durante 16 semanas, 250 sujetos que recibieron politerapia con Sovaldi® + ribavirina durante 24 semanas, 327 sujetos que recibieron politerapia con Sovaldi® + peginterferón

(Peg-IFN) alfa + ribavirina durante 12 semanas, 243 sujetos que recibieron peginterferón alfa + ribavirina durante 24 semanas y 71 sujetos que recibieron placebo (PBO) durante 12 semanas.

La proporción de sujetos que suspendieron de modo permanente el tratamiento debido a eventos adversos fue del 4 % para los sujetos que recibieron placebo, 1 % para los sujetos que recibieron Sovaldi® + ribavirina durante 12 semanas, <1 % para los sujetos que recibieron Sovaldi® + ribavirina durante 24 semanas, 11 % para los sujetos que recibieron peginterferón alfa + ribavirina durante 24 semanas y 2 % para los sujetos que recibieron Sovaldi® + peginterferón alfa + ribavirina durante 12 semanas.

Los eventos adversos más frecuentes (≥ 20 %): para la politerapia con Sovaldi® + ribavirina fueron fatiga y dolor de cabeza. Los eventos adversos más frecuentes (≥ 20 %) para la politerapia con Sovaldi® + peginterferón alfa + ribavirina fueron fatiga, dolor de cabeza, náuseas, insomnio y anemia.

Reacciones adversas menos frecuentes informadas en ensayos clínicos (<1 %): Las siguientes reacciones farmacológicas adversas se produjeron en <1 % de los sujetos que recibieron Sovaldi® bajo un régimen combinado en cualquiera de los ensayos. Estos eventos se han incluido, debido a su gravedad o a una evaluación de posible relación causal.

Efectos hematológicos: pancitopenia (particularmente en sujetos que recibieron interferón pegilado concomitante).

Trastornos psiquiátricos: depresión grave (particularmente en sujetos con antecedentes de enfermedad psiquiátrica preexistente), incluso ideación suicida y suicidio.

Elevaciones de bilirrubina. No se observó una elevación de la bilirrubina total superior a 2,5xLSN en ninguno de los sujetos del grupo tratado con Sovaldi® + peginterferón alfa + ribavirina por 12 semanas, y se observaron elevaciones en el 1 %, 3 % y 3 % de los sujetos de los grupos tratados con peginterferón alfa + ribavirina por 24 semanas, Sovaldi® + ribavirina por 12 semanas y Sovaldi® + ribavirina por 24 semanas, respectivamente. Los niveles de bilirrubina alcanzaron el valor máximo durante la primera y la segunda semana de tratamiento; posteriormente, disminuyeron y volvieron a los niveles basales en la semana 4 posterior al tratamiento. Estas elevaciones de bilirrubina no estuvieron asociadas con elevaciones de transaminasas.

Elevaciones de creatina cinasa. La creatina cinasa se evaluó en los ensayos FISSION y NEUTRINO. Se observó una elevación asintomática de la creatina cinasa en casos aislados, que alcanzó un valor mayor o igual que 10xLSN en <1 %, 1 % y 2 % de los sujetos de los grupos tratados con peginterferón alfa + ribavirina por 24 semanas, Sovaldi® + peginterferón alfa + ribavirina por 12 semanas y Sovaldi® + ribavirina por 12 semanas, respectivamente.

Elevaciones de lipasas. Se observó una elevación asintomática de lipasas en casos aislados, que alcanzó un valor superior o igual a 3xLSN en <1 %, 2 %, 2 % y 2 % de los sujetos de los grupos tratados con Sovaldi® + peginterferón alfa + ribavirina por 12 semanas, Sovaldi® + ribavirina por 12 semanas, Sovaldi® + ribavirina por 24 semanas y peginterferón alfa + ribavirina por 24 semanas, respectivamente.

Interacciones:

1. Posibilidad de interacciones medicamentosas. Después de la administración oral de Sovaldi®, el sofosbuvir se convierte rápidamente en el metabolito predominante en circulación GS-331007, que representa más del 90% de la exposición sistémica al material relacionado con el fármaco, mientras que el sofosbuvir precursor representa aproximadamente el 4% del material relacionado con el fármaco. En los estudios de farmacología clínica, se monitorearon tanto el sofosbuvir como el GS-331007 a los fines de los análisis farmacocinéticos.

El sofosbuvir es un sustrato del transportador farmacológico gp-P y de la proteína de resistencia del cáncer de mama (breast cancer resistance protein, BCRP), mientras que el GS-331007 no lo es. Los fármacos que son inductores potentes de la gp-P en el intestino (p. ej., rifampicina o hierba de san Juan) pueden disminuir la concentración plasmática de sofosbuvir, lo que ocasiona una reducción del efecto terapéutico de Sovaldi®; por ello, estos fármacos no deben utilizarse con Sovaldi®.

La coadministración de Sovaldi® con fármacos que inhiben la gp-P y/o la BCRP puede aumentar la concentración plasmática de sofosbuvir sin que se incremente la concentración plasmática de GS-331007; por consiguiente, Sovaldi® puede coadministrarse con inhibidores de la gp-P y/o la BCRP. El sofosbuvir y el GS-331007 no son inhibidores de la gp-P y la BCRP, por lo que no se prevé que aumenten las exposiciones de fármacos que son sustratos de estos transportadores.

La vía de activación metabólica intracelular del sofosbuvir está mediada por hidrolasas de baja afinidad y alta capacidad en general y por vías de fosforilación de nucleótidos con pocas probabilidades de verse afectadas por fármacos concomitantes.

2. Interacciones medicamentosas posiblemente significativas. En la Tabla 1, se resume la información sobre las interacciones medicamentosas de Sovaldi® con posibles fármacos concomitantes. Las interacciones medicamentosas descritas se basan en las posibles interacciones medicamentosas que pueden tener lugar con Sovaldi®. La tabla no es una lista exclusiva.

Tabla 1 Interacciones medicamentosas posiblemente significativas: Puede recomendarse la modificación de la dosis o del régimen en función de los estudios de interacciones medicamentosas o la interacción prevista^a

Clase de fármaco concomitante: nombre del fármaco	Efecto en la concentración ^b	Comentario clínico
Antiarrítmicos: amiodarona	Se desconoce el efecto sobre las concentraciones de amiodarona y sofosbuvir	La coadministración de amiodarona con SOVALDI® en combinación con otro antiviral de acción directa puede causar bradicardia sintomática grave. El mecanismo de este efecto es desconocido. No se recomienda coadministrar amiodarona con SOVALDI® en combinación con otro antiviral de acción directa. Si la coadministración es necesaria, se recomienda realizar un monitoreo cardíaco.
Anticonvulsivantes: carbamazepina fenitoína fenobarbital oxcarbazepina	↓ sofosbuvir ↓ GS-331007	Se prevé que reduciría el efecto terapéutico de Sovaldi®. No se recomienda la coadministración.
Antimicobacterianos: rifabutina rifampicina rifapentina	↓ sofosbuvir ↓ GS-331007	Se prevé que reduciría el efecto terapéutico de SOVALDI®. No se recomienda la coadministración. SOVALDI® no debe administrarse con rifampicina, un inductor potente de la gp-P intestinal.
Suplementos herbarios: Hierba de san Juan (Hypericum perforatum)	↓ sofosbuvir ↓ GS-331007	SOVALDI® no debe administrarse con hierba de san Juan, un inductor potente de la gp-P intestinal
Inhibidores de la proteasa del HIV: tipranavir/ritonavir	↓ sofosbuvir ↓ GS-331007	Se prevé que reduciría el efecto terapéutico de SOVALDI®. No se recomienda la coadministración.

a. Esta tabla no es una lista exclusiva.

b. ↓ = disminución

3. Fármacos sin interacciones medicamentosas clínicamente significativas con Sovaldi®

No se requiere ajustar la dosis de ninguno de los fármacos ciclosporina, darunavir/ritonavir, efavirenz, emtricitabina, metadona, raltegravir, rilpivirina, tacrolimús o tenofovir disoproxil fumarato, cuando se utilizan concomitantemente con Sovaldi®.

Dosificación y Grupo Etario:

1. Dosis recomendada en adultos

La dosis recomendada de Sovaldi® consiste en una tableta de 400 mg, administrado por vía oral, una vez por día con o sin alimentos.

Sovaldi® debe emplearse en combinación con ribavirina o en combinación con interferón pegilado y ribavirina para el tratamiento de la HCC en adultos. En la Tabla 2, se indica el régimen recomendado y la duración del tratamiento para la politerapia con Sovaldi®.

Tabla 2. Regímenes recomendados y duración del tratamiento para la politerapia con Sovaldi® en pacientes mono infectados por el HCV y en pacientes coinfectados por el HCV/HIV-1

	Tratamiento	Duración
Pacientes con HCC de genotipo 1 o 4	SOVALDI® + peginterferón alfa ^a + ribavirina ^b	12 semanas
Pacientes con HCC de genotipo 2	SOVALDI® + ribavirina ^b	12 semanas
Pacientes con HCC de genotipo 3	SOVALDI® + ribavirina ^b	24 semanas

- Consulte la ficha técnica del peginterferón alfa para conocer las recomendaciones sobre la administración de dosis en pacientes con HCC de genotipo 1 o 4.
- La dosis de ribavirina se determina en función del peso (<75 kg = 1000 mg y ≥75 kg = 1200 mg). La dosis diaria de ribavirina se administra por vía oral con alimentos en dos dosis divididas. Los pacientes con disfunción renal (CrCl ≤50 ml/min) requieren una reducción de la dosis de ribavirina; consulte la ficha técnica de la ribavirina.

El tratamiento con Sovaldi® en combinación con ribavirina durante 24 semanas puede considerarse una opción terapéutica para los pacientes con HCC infectados por el genotipo 1 que no son elegibles para recibir un régimen basado en interferones. La decisión con respecto al tratamiento debe orientarse a partir de una evaluación de los posibles beneficios y riesgos para el paciente en particular.

Pacientes con carcinoma hepatocelular en espera de trasplante de hígado. Se recomienda el tratamiento con Sovaldi® en combinación con ribavirina durante un máximo de 48 semanas o hasta el momento del trasplante de hígado, lo que suceda en primera instancia, para prevenir una reinfección por el HCV posterior al trasplante.

2. Modificación de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de Sovaldi®.

Genotipos 1 y 4: Si un paciente presenta una reacción adversa grave posiblemente relacionada con el peginterferón alfa y/o la ribavirina, se debe reducir o suspender la dosis de peginterferón alfa y/o ribavirina.

Genotipos 2 y 3: Si un paciente presenta una reacción adversa grave posiblemente relacionada con la ribavirina, se debe modificar o suspender la dosis de ribavirina, según corresponda, hasta que la reacción adversa se resuelva o disminuya su intensidad. La Tabla 3 proporciona las pautas para modificar y suspender la dosis en función de la concentración de hemoglobina y el estado cardiológico del paciente.

Tabla 3. Pautas para modificar la dosis de ribavirina coadministrada con Sovaldi®.

Valores de laboratorio	Reducir la dosis de ribavirina 600 mg/día ^a si:	Suspender la ribavirina si: ^b
Hemoglobina en pacientes sin cardiopatía	<10 g/dl	<8,5 g/dl
Hemoglobina en pacientes con antecedentes de cardiopatía estable	Disminución ≥ 2 g/dl en la hemoglobina durante cualquier período de tratamiento de 4 semanas	<12 g/dl a pesar de administrar una dosis reducida durante 4 semanas

- La dosis diaria de ribavirina se administra por vía oral con alimentos en dos dosis divididas.
- Una vez que se haya interrumpido la administración de la ribavirina debido a una anomalía de laboratorio o una manifestación clínica, se puede intentar reiniciar el uso de la ribavirina en dosis de 600 mg por día y luego incrementar la dosis a 800 mg por día. Sin embargo, no se recomienda aumentar la dosis de ribavirina hasta la dosis asignada originalmente (de 1000 mg a 1200 mg por día).

3. Suspensión de la administración de dosis

Si se suspende de modo permanente el uso de los otros agentes administrados en combinación con Sovaldi®, también debe suspenderse el uso de Sovaldi®.

4. Disfunción renal grave y enfermedad renal terminal

No se puede recomendar una dosis específica para los pacientes con disfunción renal grave (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] < 30 ml/min/1,73 m²) o con enfermedad renal terminal (ERT) debido a las altas exposiciones (hasta 20 veces mayor) del metabolito predominante del sofosbuvir.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015012879 generado por concepto emitido mediante Acta No. 21 de 2015, numeral 3.1.1.2., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto 204671-GS-002A marzo 2015

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 21 de 2015, numeral 3.1.1.2., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición: Cada tableta contiene 400 mg de sofosbuvir

Indicaciones: Sovaldi® es un inhibidor análogo nucleotídico de la polimerasa NS5B del virus de la hepatitis C (HCV) indicado para el tratamiento de la infección por hepatitis C crónica (HCC) como componente de un régimen de tratamiento antiviral combinado.

- Se ha establecido la eficacia de Sovaldi® en sujetos infectados por los genotipos 1, 2, 3 o 4 del HCV, incluso aquellos con carcinoma hepatocelular que reúne los criterios de Milán (en espera de trasplante de hígado) y aquellos coinfectados por el HCV/HIV-1

Deben considerarse los siguientes aspectos al iniciar el tratamiento con Sovaldi®:

- No se recomienda la monoterapia con Sovaldi® para el tratamiento de la HCC.
- El régimen y la duración del tratamiento dependen tanto del genotipo viral como de la población de pacientes

La respuesta al tratamiento varía en función de los factores basales del huésped y del virus.

Contraindicaciones:

- Cuando se administre Sovaldi® en combinación con ribavirina o con peginterferón alfa/ribavirina, las contraindicaciones correspondientes a dichos agentes también se aplican a las politerapias. Consulte la ficha técnica del peginterferón alfa y de la ribavirina para obtener una lista de sus contraindicaciones.

- El tratamiento combinado de Sovaldi® con ribavirina o con peginterferón alfa/ribavirina está contraindicado en mujeres que estén embarazadas o que puedan quedar embarazadas, además de hombres cuyas parejas de sexo femenino estén embarazadas, debido a los riesgos de defectos congénitos y muerte fetal asociados con la ribavirina.

Precauciones y Advertencias:

1. Bradicardia sintomática grave al coadministrarse con amiodarona y otro antiviral de acción directa contra el HCV. Durante la experiencia de su comercialización, se han informado casos de bradicardia sintomática y casos que han requerido el implante de un marcapasos al coadministrar amiodarona con Sovaldi® en combinación con un fármaco experimental (inhibidor de NS5A) o simeprevir. Se informó un paro cardíaco de desenlace fatal en un paciente que recibió un tratamiento que incluía sofosbuvir (HARVONI [ledipasvir/sofosbuvir]). Por lo general, la bradicardia se ha presentado dentro de unas pocas horas a días después de haber iniciado el tratamiento contra el HCV, pero se han observado casos hasta 2 semanas después de su inicio. Los pacientes que además usan betabloqueadores o aquellos que padecen comorbilidades cardíacas subyacentes y/o enfermedad hepática avanzada pueden tener mayor riesgo de presentar bradicardia sintomática al coadministrar amiodarona. Por lo general, la bradicardia cedió después de suspender el tratamiento contra el HCV. Se desconoce cuál es el mecanismo para este efecto.

No se recomienda coadministrar amiodarona con Sovaldi® en combinación con otro antiviral de acción directa (AAD). En el caso de pacientes que toman amiodarona y que no tienen ninguna otra alternativa terapéutica viable, y a quienes se les coadministrará Sovaldi® y otro antiviral de acción directa:

- Se debe asesorar a los pacientes respecto del riesgo de presentar bradicardia sintomática grave.
- Se recomienda internar al paciente para realizar un monitoreo cardíaco durante las primeras 48 horas posteriores a la coadministración. Después, se recomienda el control diario de la frecuencia cardíaca de manera ambulatoria o realizado por el propio paciente, durante al menos las primeras 2 semanas de tratamiento.

Los pacientes tratados con Sovaldi® en combinación con otro antiviral de acción directa y que necesitan iniciar tratamiento con amiodarona debido a que no tienen ninguna otra opción terapéutica viable deben someterse al monitoreo cardíaco descrito anteriormente.

Dado que la amiodarona posee una vida media prolongada, los pacientes que suspendan su uso inmediatamente antes de comenzar el tratamiento con Sovaldi®

en combinación con un antiviral de acción directa también deben someterse al monitoreo cardíaco descrito anteriormente.

Los pacientes que desarrollan signos o síntomas de bradicardia deben procurar obtener evaluación médica de inmediato. Los síntomas pueden incluir un cuasidesmayo o desmayo, mareos o aturdimiento, malestar, debilidad, cansancio excesivo, falta de aliento, dolor torácico, confusión o alteraciones de la memoria.

2. Embarazo: Uso con ribavirina o con peginterferón alfa/ribavirina. La ribavirina puede causar defectos congénitos y/o la muerte del feto expuesto, y los estudios en animales han demostrado que los interferones tienen efectos abortivos.

Se debe tener extremo cuidado de evitar un embarazo en las pacientes mujeres y en las parejas de sexo femenino de los pacientes varones. No debe iniciarse el tratamiento con ribavirina a menos que se haya obtenido un informe con resultado negativo en una prueba de embarazo inmediatamente antes de iniciar el tratamiento.

Cuando se administre Sovaldi® en combinación con ribavirina o con peginterferón alfa/ribavirina, las mujeres con capacidad de concebir y sus parejas de sexo masculino deben utilizar dos métodos anticonceptivos eficaces mientras estén en tratamiento y durante al menos 6 meses después de que el tratamiento haya concluido. Deben efectuarse pruebas de embarazo mensuales de rutina durante este tiempo.

3. Uso con inductores potentes de la gp-P. Los fármacos que son inductores potentes de la gp-P en el intestino (p. ej., rifampicina, hierba de san Juan) pueden disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir y reducir el efecto terapéutico de Sovaldi®. No deben utilizarse rifampicina ni hierba de san Juan junto con Sovaldi®.

Reacciones adversas:

Reacciones adversas observadas en la experiencia en ensayos clínicos:

Sovaldi® debe administrarse con ribavirina o con peginterferón alfa/ribavirina. Consulte la ficha técnica del peginterferón alfa y de la ribavirina para obtener una descripción de las reacciones adversas asociadas con su uso.

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones sumamente variadas, los índices de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con los índices obtenidos en los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar los índices observadas en la práctica.

La evaluación de la seguridad de Sovaldi® se basa en los datos combinados obtenidos de ensayos clínicos de fase 3 (tanto controlados como no controlados) en los que se incluyeron 650 sujetos que recibieron politerapia con Sovaldi® + ribavirina (RBV) durante 12 semanas, 98 sujetos que recibieron politerapia con Sovaldi® + ribavirina durante 16 semanas, 250 sujetos que recibieron politerapia con Sovaldi® + ribavirina durante 24 semanas, 327 sujetos que recibieron politerapia con Sovaldi® + peginterferón (Peg-IFN) alfa + ribavirina durante 12 semanas, 243 sujetos que recibieron peginterferón alfa + ribavirina durante 24 semanas y 71 sujetos que recibieron placebo (PBO) durante 12 semanas.

La proporción de sujetos que suspendieron de modo permanente el tratamiento debido a eventos adversos fue del 4 % para los sujetos que recibieron placebo, 1 % para los sujetos que recibieron Sovaldi® + ribavirina durante 12 semanas, <1 % para los sujetos que recibieron Sovaldi® + ribavirina durante 24 semanas, 11 % para los sujetos que recibieron peginterferón alfa + ribavirina durante 24 semanas y 2 % para los sujetos que recibieron Sovaldi® + peginterferón alfa + ribavirina durante 12 semanas.

Los eventos adversos más frecuentes (≥ 20 %): para la politerapia con Sovaldi® + ribavirina fueron fatiga y dolor de cabeza. Los eventos adversos más frecuentes (≥ 20 %) para la politerapia con Sovaldi® + peginterferón alfa + ribavirina fueron fatiga, dolor de cabeza, náuseas, insomnio y anemia.

Reacciones adversas menos frecuentes informadas en ensayos clínicos (<1 %): Las siguientes reacciones farmacológicas adversas se produjeron en <1 % de los sujetos que recibieron Sovaldi® bajo un régimen combinado en cualquiera de los ensayos. Estos eventos se han incluido, debido a su gravedad o a una evaluación de posible relación causal.

Efectos hematológicos: pancitopenia (particularmente en sujetos que recibieron interferón pegilado concomitante).

Trastornos psiquiátricos: depresión grave (particularmente en sujetos con antecedentes de enfermedad psiquiátrica preexistente), incluso ideación suicida y suicidio.

Elevaciones de bilirrubina. No se observó una elevación de la bilirrubina total superior a 2,5xLSN en ninguno de los sujetos del grupo tratado con Sovaldi® + peginterferón alfa + ribavirina por 12 semanas, y se observaron elevaciones en el 1 %, 3 % y 3 % de los sujetos de los grupos tratados con peginterferón alfa + ribavirina por 24 semanas, Sovaldi® + ribavirina por 12 semanas y Sovaldi® + ribavirina por 24 semanas, respectivamente. Los niveles de bilirrubina alcanzaron el valor máximo durante la primera y la segunda semana de tratamiento; posteriormente, disminuyeron y volvieron a los niveles basales en la semana 4 posterior al tratamiento. Estas elevaciones de bilirrubina no estuvieron asociadas con elevaciones de transaminasas.

Elevaciones de creatinina cinasa. La creatinina cinasa se evaluó en los ensayos FISSION y NEUTRINO. Se observó una elevación asintomática de la creatinina cinasa en casos aislados, que alcanzó un valor mayor o igual que 10xLSN en <1 %, 1 % y 2 % de los sujetos de los grupos tratados con peginterferón alfa + ribavirina por 24 semanas, Sovaldi® + peginterferón alfa + ribavirina por 12 semanas y Sovaldi® + ribavirina por 12 semanas, respectivamente.

Elevaciones de lipasas. Se observó una elevación asintomática de lipasas en casos aislados, que alcanzó un valor superior o igual a 3xLSN en <1 %, 2 %, 2 % y 2 % de los sujetos de los grupos tratados con Sovaldi® + peginterferón alfa + ribavirina por 12 semanas, Sovaldi® + ribavirina por 12 semanas, Sovaldi® + ribavirina por 24 semanas y peginterferón alfa + ribavirina por 24 semanas, respectivamente.

Interacciones:

1. Posibilidad de interacciones medicamentosas. Después de la administración oral de Sovaldi®, el sofosbuvir se convierte rápidamente en el metabolito predominante en circulación GS-331007, que representa más del 90% de la exposición sistémica al material relacionado con el fármaco, mientras que el sofosbuvir precursor representa aproximadamente el 4% del material relacionado con el fármaco. En los estudios de farmacología clínica, se monitorearon tanto el sofosbuvir como el GS-331007 a los fines de los análisis farmacocinéticos.

El sofosbuvir es un sustrato del transportador farmacológico gp-P y de la proteína de resistencia del cáncer de mama (breast cancer resistance protein, BCRP), mientras que el GS-331007 no lo es. Los fármacos que son inductores potentes de la gp-P en el intestino (p. ej., rifampicina o hierba de san Juan) pueden disminuir la concentración plasmática de sofosbuvir, lo que ocasiona una reducción del efecto terapéutico de Sovaldi®; por ello, estos fármacos no deben utilizarse con Sovaldi®.

La coadministración de Sovaldi® con fármacos que inhiben la gp-P y/o la BCRP puede aumentar la concentración plasmática de sofosbuvir sin que se incremente la concentración plasmática de GS-331007; por consiguiente, Sovaldi® puede coadministrarse con inhibidores de la gp-P y/o la BCRP. El sofosbuvir y el GS-331007 no son inhibidores de la gp-P y la BCRP, por lo que no se prevé que aumenten las exposiciones de fármacos que son sustratos de estos transportadores.

La vía de activación metabólica intracelular del sofosbuvir está mediada por hidrolasas de baja afinidad y alta capacidad en general y por vías de fosforilación de nucleótidos con pocas probabilidades de verse afectadas por fármacos concomitantes.

2. **Interacciones medicamentosas posiblemente significativas.** En la Tabla 1, se resume la información sobre las interacciones medicamentosas de Sovaldi® con posibles fármacos concomitantes. Las interacciones medicamentosas descritas se basan en las posibles interacciones medicamentosas que pueden tener lugar con Sovaldi®. La tabla no es una lista exclusiva.

Tabla 1 Interacciones medicamentosas posiblemente significativas: Puede recomendarse la modificación de la dosis o del régimen en función de los estudios de interacciones medicamentosas o la interacción prevista^a

Clase de fármaco concomitante: nombre del fármaco	Efecto en la concentración ^b	Comentario clínico
Antiarrítmicos: amiodarona	Se desconoce el efecto sobre las concentraciones de amiodarona y sofosbuvir	La coadministración de amiodarona con SOVALDI® en combinación con otro antiviral de acción directa puede causar bradicardia sintomática grave. El mecanismo de este efecto es desconocido. No se recomienda coadministrar amiodarona con SOVALDI® en combinación con otro antiviral de acción directa. Si la coadministración es necesaria, se recomienda realizar un monitoreo cardíaco.

Anticonvulsivantes: carbamazepina fenitoína fenobarbital oxcarbazepina	↓ sofosbuvir ↓ GS-331007	Se prevé que reduciría el efecto terapéutico de Sovaldi®. No se recomienda la coadministración.
Antimicobacterianos: rifabutina rifampicina rifapentina	↓ sofosbuvir ↓ GS-331007	Se prevé que reduciría el efecto terapéutico de SOVALDI®. No se recomienda la coadministración. SOVALDI® no debe administrarse con rifampicina, un inductor potente de la gp-P intestinal.
Suplementos herbarios: Hierba de san Juan (Hypericum perforatum)	↓ sofosbuvir ↓ GS-331007	SOVALDI® no debe administrarse con hierba de san Juan, un inductor potente de la gp-P intestinal
Inhibidores de la proteasa del HIV: tipranavir/ritonavir	↓ sofosbuvir ↓ GS-331007	Se prevé que reduciría el efecto terapéutico de SOVALDI®. No se recomienda la coadministración.

a. Esta tabla no es una lista exclusiva.

b. ↓ = disminución

3. Fármacos sin interacciones medicamentosas clínicamente significativas con Sovaldi®

No se requiere ajustar la dosis de ninguno de los fármacos ciclosporina, darunavir/ritonavir, efavirenz, emtricitabina, metadona, raltegravir, rilpivirina, tacrolímús o tenofovir disoproxil fumarato, cuando se utilizan concomitantemente con Sovaldi®.

Dosificación y Grupo Etario:

1. Dosis recomendada en adultos

La dosis recomendada de Sovaldi® consiste en una tableta de 400 mg, administrado por vía oral, una vez por día con o sin alimentos.

Sovaldi® debe emplearse en combinación con ribavirina o en combinación con interferón pegilado y ribavirina para el tratamiento de la HCC en adultos. En la Tabla 2, se indica el régimen recomendado y la duración del tratamiento para la politerapia con Sovaldi®.

Tabla 2. Regímenes recomendados y duración del tratamiento para la politerapia con Sovaldi® en pacientes mono infectados por el HCV y en pacientes coinfectados por el HCV/HIV-1

	Tratamiento	Duración
Pacientes con HCC de genotipo 1 o 4	SOVALDI® + peginterferón alfa ^a + ribavirina ^b	12 semanas
Pacientes con HCC de genotipo 2	SOVALDI® + ribavirina ^b	12 semanas
Pacientes con HCC de genotipo 3	SOVALDI® + ribavirina ^b	24 semanas

- Consulte la ficha técnica del peginterferón alfa para conocer las recomendaciones sobre la administración de dosis en pacientes con HCC de genotipo 1 o 4.
- La dosis de ribavirina se determina en función del peso (<75 kg = 1000 mg y ≥75 kg = 1200 mg). La dosis diaria de ribavirina se administra por vía oral con alimentos en dos dosis divididas. Los pacientes con disfunción renal (CrCl ≤50 ml/min) requieren una reducción de la dosis de ribavirina; consulte la ficha técnica de la ribavirina.

El tratamiento con Sovaldi® en combinación con ribavirina durante 24 semanas puede considerarse una opción terapéutica para los pacientes con HCC infectados por el genotipo 1 que no son elegibles para recibir un régimen basado en interferones. La decisión con respecto al tratamiento debe orientarse a partir de una evaluación de los posibles beneficios y riesgos para el paciente en particular.

Pacientes con carcinoma hepatocelular en espera de trasplante de hígado. Se recomienda el tratamiento con Sovaldi® en combinación con ribavirina durante un máximo de 48 semanas o hasta el momento del trasplante de hígado, lo que suceda en primera instancia, para prevenir una reinfección por el HCV posterior al trasplante.

2. Modificación de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de Sovaldi®.

Genotipos 1 y 4: Si un paciente presenta una reacción adversa grave posiblemente relacionada con el peginterferón alfa y/o la ribavirina, se debe reducir o suspender la dosis de peginterferón alfa y/o ribavirina.

Genotipos 2 y 3: Si un paciente presenta una reacción adversa grave posiblemente relacionada con la ribavirina, se debe modificar o suspender la dosis de ribavirina,

según corresponda, hasta que la reacción adversa se resuelva o disminuya su intensidad. La Tabla 3 proporciona las pautas para modificar y suspender la dosis en función de la concentración de hemoglobina y el estado cardiológico del paciente.

Tabla 3. Pautas para modificar la dosis de ribavirina coadministrada con Sovaldi®.

Valores de laboratorio		Reducir la dosis de ribavirina a 600 mg/día ^a si:	Suspender la ribavirina si: ^b
Hemoglobina	en	<10 g/dl	<8,5 g/dl
pacientes con cardiopatía	sin		
Hemoglobina	en	Disminución ≥ 2 g/dl en la hemoglobina durante cualquier período de tratamiento de 4 semanas	<12 g/dl a pesar de administrar una dosis reducida durante 4 semanas
pacientes con antecedentes de cardiopatía estable	con		

- La dosis diaria de ribavirina se administra por vía oral con alimentos en dos dosis divididas.
- Una vez que se haya interrumpido la administración de la ribavirina debido a una anomalía de laboratorio o una manifestación clínica, se puede intentar reiniciar el uso de la ribavirina en dosis de 600 mg por día y luego incrementar la dosis a 800 mg por día. Sin embargo, no se recomienda aumentar la dosis de ribavirina hasta la dosis asignada originalmente (de 1000 mg a 1200 mg por día).

3. Suspensión de la administración de dosis

Si se suspende de modo permanente el uso de los otros agentes administrados en combinación con Sovaldi®, también debe suspenderse el uso de Sovaldi®.

4. Disfunción renal grave y enfermedad renal terminal

No se puede recomendar una dosis específica para los pacientes con disfunción renal grave (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] <30 ml/min/1,73 m²) o con enfermedad renal terminal (ERT) debido a las altas exposiciones (hasta 20 veces mayor) del metabolito predominante del sofosbuvir.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 4.1.3.0.N10

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

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

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

3.1.1.5. PARSABIV® SOLUCIÓN INYECTABLE

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

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

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

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

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Presentaciones: Parsabiv inyectable se suministra como vial de único uso (vidrio tipo I) con tapón (fluoropolímero laminado elastomérico) y un sello de aluminio con tapa de protección contra el polvo flip-off que contiene 5 mg/mL de etelcalcetida como solución estéril, sin preservantes, lista para utilizar en las siguientes concentraciones y tamaños de empaque:

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

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

Contraindicaciones:

Hipocalcemia

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

Hipersensibilidad

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

Precauciones y Advertencias:

Hipocalcemia

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

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

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

Arritmia Ventricular y Prolongación de QT Secundaria a Hipocalcemia:

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

Convulsiones:

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

Empeoramiento de la Insuficiencia Cardíaca

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

Coadministración con Otros Productos

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

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

Hueso Adinámico

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

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

Parsabiv debe titularse de modo que las dosis se individualicen entre 2,5 mg y 15 mg. Parsabiv no debe administrarse con una frecuencia mayor a 3 veces por semana. Deberá medirse la hormona paratiroidea (PTH) después de 4 semanas de iniciar o ajustar la dosis de Parsabiv para determinar si es necesario ajustar la dosis. La dosis de Parsabiv puede

aumentarse en incrementos de 2,5 mg o 5 mg con una frecuencia no mayor a cada 4 semanas hasta una dosis máxima de 15 mg 3 veces por semana hasta alcanzar el valor de PTH objetivo. Si la PTH es menor al rango objetivo, la dosis de Parsabiv debe reducirse o interrumpirse temporalmente. Si se interrumpe la dosis, Parsabiv deberá reiniciarse a una dosis menor hasta alcanzar el nivel de PTH objetivo deseado.

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

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

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

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

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

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

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

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Aprobación de la evaluación farmacológica de nueva entidad química, forma farmacéutica y concentración.
- Declarar como Nueva Entidad Química el principio activo Etelcalcetida y protección de los datos de prueba de acuerdo con el Decreto 2085/2002.
- Aprobación de indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Aprobación de inserto Versión 1 del 29 de octubre de 2015
- Aprobación Información para prescribir Versión 1 del 29 de octubre de 2015

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

3.1.1.6 ZERBAXA®

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

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

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir

Presentaciones: Caja con un vial con polvo para reconstituir

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

Infecciones intraabdominales complicadas

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

Infecciones del tracto urinario complicadas, incluyendo pielonefritis

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

Contraindicaciones: Zerbaxa® está contraindicado en pacientes con:

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

Precauciones y Advertencias: Función renal deteriorada

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

En un análisis de subgrupo de un estudio de fase 3 de cIAI, las tasas de cura clínica fueron más bajas en pacientes con depuración de creatinina de 30 a ≤50 mL/min en comparación con aquellos con depuración de creatinina >50 mL/min. La reducción en las tasas de cura clínica fue más marcada en el brazo de Zerbaxa® más metronidazol en

comparación con el brazo de meropenem. Una tendencia similar también se observó en el estudio de cUTI. Los pacientes con deterioro renal al inicio se deben monitorear con frecuencia para cualquier cambio en la función renal durante el tratamiento y la dosis de Zerbaxa® se debe ajustar según necesidad.

Reacciones de hipersensibilidad

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

Diarrea asociada a Clostridium difficile

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

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

Desarrollo de bacterias resistentes al medicamento

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

Dosificación y Grupo Etario: Dosificación recomendada

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

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

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

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

Preparación de soluciones

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

Preparación de la dosis:

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

Precaución: La solución reconstituida no es para inyección directa.

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

Tabla: Preparación de la dosis

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

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

Almacenamiento de las soluciones reconstituidas

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

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

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

Compatibilidad

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

Deterioro renal

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

Tabla: Dosificación de Zerbaxa® en pacientes con deterioro renal

Depuración de creatinina estimada (mL/min)*	Régimen de dosificación recomendado para ZERBAXA® 1,5 g (Ceftolozan 1 g y Tazobactam 0,5 g)†
30 a 50	750 mg (500 mg y 250 mg) por vía intravenosa cada 8 horas
15 a 29	375 mg (250 mg y 125 mg) por vía intravenosa cada 8 horas
Enfermedad renal terminal (ESRD por sus siglas en inglés) en hemodiálisis (HD)	Una dosis de carga única de 750 mg (500 mg y 250 mg) seguido por una dosis de mantenimiento de 150 mg (100 mg y 50 mg) administrada cada 8 horas por el resto del periodo de tratamiento (en los días de hemodiálisis, administrar la dosis lo más pronto después de completar la diálisis)

*Depuración de creatinina calculada utilizando la fórmula Cockcroft-Gault

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

Deterioro hepático

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

Vía de Administración: Intravenosa

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

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

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

Tazobactam es un sustrato para OAT1 y OAT3. In vitro, el Tazobactam inhibió los transportadores humanos OAT1 y OAT3 con valores IC₅₀ de 118 y 147 mcg/mL, respectivamente. La coadministración de Ceftolozan y Tazobactam con furosemida, sustrato de OAT1 y OAT3, en un estudio clínico no aumentó significativamente las exposiciones plasmáticas de la furosemida (razones medias geométricas de 0,83 y 0,87 para C_{max} y ABC, respectivamente). Sin embargo, las sustancias activas que inhiben el OAT1 o OAT3 (por ejemplo, probenecid) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del Tazobactam. La coadministración de Tazobactam con probenecid, inhibidor de OAT1/OAT3, ha demostrado que prolonga la vida media del Tazobactam en un 71%.

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

el 25% de los sujetos fueron de 65 años de edad o mayores. La mayoría de los pacientes (75%) enrolados en el estudio cUTI fueron de sexo femenino, y el 58% de los pacientes enrolados en el estudio cIAI fueron de sexo masculino.

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

Término Preferido	Infecciones intraabdominales complicadas		Infecciones del tracto urinario complicadas, incluyendo pielonefritis	
	ZERBAXA® (N=482) n (%)	Meropenem (N=497) n (%)	ZERBAXA® (N=533) n (%)	Levofloxacina (N=535) n (%)
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático				
Anemia [†]	7 (1,5)	5 (1)	2 (0,4)	5 (0,9)
Trombocitosis	9 (1,9)	5 (1)	2 (0,4)	2 (0,4)
Trastornos cardiacos				
Fibrilación auricular	6 (1,2)	3 (0,6)	1 (0,2)	0
Trastornos gastrointestinales				
Dolor abdominal	6 (1,2)	2 (0,4)	4 (0,8)	2 (0,4)
Estreñimiento	9 (1,9)	6 (1,2)	21 (3,9)	17 (3,2)
Diarrea	30 (6,2)	25 (5)	10 (1,9)	23 (4,3)
Nauseas	38 (7,9)	29 (5,8)	15 (2,8)	9 (1,7)
Vómito	16 (3,3)	20 (4)	6 (1,1)	6 (1,1)
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración				
Reacciones en el lugar de la infusión [‡]	7 (1,5)	11 (2,2)	3 (0,6)	6 (1,1)
Pirexia [§]	27 (5,6)	20 (4)	9 (1,7)	5 (0,9)
Investigaciones				
Aumento de ALT	7 (1,5)	5 (1)	9 (1,7)	5 (0,9)
Aumento de AST	5 (1)	3 (0,6)	9 (1,7)	5 (0,9)
Trastornos del metabolismo y nutrición				
Hipocalcemia [¶]	16 (3,3)	10 (2)	4 (0,8)	2 (0,4)
Trastornos del sistema nervioso				
Mareo	4 (0,8)	5 (1)	6 (1,1)	1 (0,2)
Dolor de cabeza	12 (2,5)	9 (1,8)	31 (5,8)	26 (4,9)
Trastornos psiquiátricos				
Ansiedad	9 (1,9)	7 (1,4)	1 (0,2)	4 (0,7)
Insomnio	17 (3,5)	11 (2,2)	7 (1,3)	14 (2,6)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo				
Erupción cutánea [#]	8 (1,7)	7 (1,4)	5 (0,9)	2 (0,4)
Trastornos vasculares				
Hipotensión	8 (1,7)	4 (0,8)	2 (0,4)	1 (0,2)

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

- † Anemia incluye los siguientes términos preferidos: anemia, disminución de hemoglobina y anemia por deficiencia de hierro.
- ‡ Reacciones del lugar de infusión incluye los siguientes términos preferidos: eritema en el lugar de infusión, edema en el lugar de infusión, induración en el lugar de infusión, dolor en el lugar de la infusión, flebitis en el lugar de la infusión, prurito en el lugar de la infusión, trombosis en el lugar de la infusión, erupción cutánea en el lugar de la infusión.
- § Pirexia incluye los siguientes términos preferidos: pirexia, aumento de la temperatura corporal e hipertermia.
- ¶ Hipocalemia incluye los siguientes términos preferidos: hipocalemia y disminución del potasio sanguíneo.
- # Erupción cutánea incluye los siguientes términos preferidos: erupción cutánea, erupción cutánea generalizada, erupción cutánea maculo-papular, erupción cutánea prurítica, erupción cutánea macular y erupción cutánea eritematosa.

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

Reacciones adversas menos comunes

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

Trastornos cardiacos: taquicardia, angina de pecho

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

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

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

Trastornos del metabolismo y nutrición: hiperglicemia, hipomagnesemia, hipofosfatemiaa

Trastornos del sistema nervioso: evento cerebrovascular isquémico

Sistema renal y urinario: deterioro renal, falla renal

Trastornos respiratorios, torácicos, y mediastinales: disnea

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: urticaria

Trastornos vasculares: Trombosis venosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

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

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

3.1.3. PRODUCTOS BIOLÓGICOS

3.1.3.1. HUMALOG ml X 25 100U/mL SUSPENSION INYECTABLE EN CARTUCHOS

Expediente : 19962384
 Radicado : 2015098454
 Fecha : 12/01/2016
 Interesado : Eli Lilly Interamérica INC.
 Fabricante : Lilly France S.A.S.

Composición: Cada mL contiene 25U de Insulina Lispro + 75U de Insulina Lispro protamina

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Está indicado para el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus que requieren insulina para mantener una homeostasis de glucosa normal.

Contraindicaciones: Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la insulina, insulina Lispro o a cualquiera de los excipientes que se encuentran en la formulación Está contraindicado durante episodios de hipoglicemia

Precauciones y Advertencias:

No se deben administrar por vía intravenosa en ninguna circunstancia.

La decisión de modificar el tipo o marca de insulina administrada un paciente, debe tomarse bajo estricta supervisión médica. Los cambios en la concentración, nombre comercial (fabricante), tipo (regular, NPH, - lenta, etc.), especie (animal, humana, análogo de insulina humana), y/o método de fabricación (técnicas de ADN recombinante versus insulina de origen animal) pueden dar lugar a la necesidad de un cambio en la dosis.

Para insulinas de acción rápida, cualquier paciente que también esté en tratamiento con una insulina basal, debe ajustar la dosis de ambas insulinas para obtener un control glucémico adecuado a lo largo del día, especialmente de la glucemia nocturna y en ayunas.

Entre las circunstancias que pueden hacer que los síntomas tempranos de alarma de hipoglucemia sean diferentes o menos pronunciados se puede citar la diabetes de larga duración, el tratamiento intensivo con insulina, las enfermedades nerviosas asociadas a la diabetes o los medicamentos, como por ej. Betabloqueadores.

Algunos pacientes que han experimentado reacciones hipoglucémicas tras el cambio de insulina animal a insulina humana comunicaron que los síntomas tempranos de alarma de hipoglucemia fueron menos pronunciados o diferentes de los que experimentaban con su insulina previa. La falta de corrección de las reacciones hipoglucémicas o hiperglucémicas puede ser causa de pérdida de conciencia, coma o muerte.

El uso de dosis que no sean adecuadas o la interrupción del tratamiento, especialmente en diabéticos insulina-dependientes, puede producir hiperglucemia y cetoacidosis; estas situaciones pueden ser potencialmente letales.

Los requerimientos de insulina pueden disminuir en presencia de deterioro renal. Los requerimientos de insulina pueden disminuir en pacientes con deterioro hepático producido tanto por reducción de la capacidad de glucogénesis como por reducción de la degradación de insulina. Sin embargo en pacientes con deterioro hepático crónico, un aumento de la resistencia insulínica puede dar lugar a un incremento de los requerimientos insulínicos.

Los requerimientos de insulina pueden aumentar durante una enfermedad o por alteraciones emocionales.

También puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina si los pacientes aumentan su actividad física o modifican su dieta habitual. El ejercicio físico realizado inmediatamente después de las comidas puede aumentar el riesgo de hipoglucemia. Una de las consecuencias de la farmacodinámica de los análogos de insulina de acción rápida es que la hipoglucemia, si se produce, puede ocurrir de forma más temprana después de la inyección que con insulina humana soluble

Combinación de Humalog Mix25™ con pioglitazona Cuando pioglitazona fue utilizada en combinación con insulina se notificaron casos de insuficiencia cardiaca, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca. Esto deberá tenerse en cuenta, si se considera el tratamiento combinado de pioglitazo y Humalog Mix25™ o pioglitazo. Si utiliza la combinación, se deberá vigilar en los pacientes la aparición se signos y síntomas de insuficiencia cardiaca, ganancia de peso y edema. Se deberá retirar el tratamiento con pioglitazona si tiene lugar cualquier deterioro de los síntomas cardiacos.

Se podría considerar la administración de insulina lispro en niños menores de 12 años solo en el caso de un beneficio esperado en comparación con insulina regular.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Este medicamento debe ser usado durante el embarazo sólo si es estrictamente necesario.

Los datos sobre la exposición en un gran número de embarazos no indican ningún efecto adverso de insulina lispro durante el embarazo ni sobre la salud del feto o recién nacido.

Es esencial mantener un buen control de las pacientes ratadas con insulina (diabetes, insulino dependiente o diabetes gestacional) durante todo el embarazo. Los requerimientos de insulina usualmente caen durante el primer trimestre y aumentan durante el segundo y tercer trimestre. Las pacientes con diabetes deben ser aconsejadas para informar a su doctor si están embarazadas o piensan quedar embarazadas. Una cuidadosa monitorización del control glucémico, así como de la salud general, son esenciales en las pacientes embarazadas con diabetes. Las pacientes en período de lactancia tal vez requieran ajustes en la dosis de insulina, la dieta o ambas cosas

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

La capacidad de concentración y de reacción de los Pacientes diabéticos verse afectada por una hipoglucemia. Esto puede representar un riesgo en situaciones donde estas habilidades son de especial importancia (p.ej. conducir un automóvil u operar maquinarias).

Debe advertirse a los pacientes que extremen las precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen, esto es particularmente importante en aquellos pacientes con una capacidad reducida o nula para percibir los síntomas de una hipoglucemia, o que padecen episodios de hipoglucemia recurrente.

Se considerará la conveniencia de conducir en estas circunstancias.

Reacciones adversas:

La hipoglucemia es la reacción adversa más frecuente de la terapia con insulina que puede sufrir el paciente con diabetes. La hipoglucemia severa puede conducir a la pérdida del conocimiento y, en casos extremos, a la muerte. No se dispone de datos específicos sobre frecuencia de hipoglucemia, dado que la hipoglucemia

el resultado tanto de la dosis de insulina como de otros factores como por ejemplo la dieta y ejercicio del paciente.

La alergia local, que es frecuente (1/100 a <1/10), se manifiesta como enrojecimiento, hinchazón o prurito en el sitio de inyección de la insulina. Esta situación por lo general se resuelve en pocos días a pocas semanas. En algunos casos, esta reacción puede ser debida a factores distintos a la insulina, tales como irritantes en el agente de limpieza de la piel o a una mala técnica de inyección.

La alergia sistémica a la insulina es rara (1/10,000 a <1/1,000) pero potencialmente más grave. La alergia generalizada a la insulina puede ocasionar erupción cutánea en todo el cuerpo, dificultad para respirar (disnea), respiración jadeante (sibilancias), reducción de la presión arterial (hipotensión), aceleración del pulso (taquicardia) o sudoración. Los casos severos de reacción alérgica generalizada pueden hacer peligrar la vida del enfermo.

Lipodistrofia en el lugar de inyección es poco frecuente (1/1.000 a <1/100)

Se han comunicado casos de edema durante la terapia con insulina, especialmente si se mejora un mal control glucémico previo con un tratamiento intensivo con insulina.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones Adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de salud a notificar las sospechas de reacciones adversas según los procedimientos locales vigentes

Interacciones:

El médico debe ser consultado cuando se utilicen otros medicamentos además de Humalog Mix25.

Los requerimientos de insulina pueden aumentar debido a la administración concomitante de medicamentos con actividad hiperglucemiante, tales como anticonceptivos orales, corticosteroides o tratamiento sustitutivo con la hormona tiroidea, danazol, estimulantes beta2 (tal como ritodrina, salbutamol, terbutalina).

Los requerimientos de insulina pueden disminuir en presencia de medicamentos con actividad hipoglucemiante, tales como hipoglucemiantes orales, salicilatos (por ejemplo, ácido acetilsalicílico), antibióticos del tipo de las sulfamidas, ciertos antidepresivos (inhibidores de la monoaminooxidasa, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (captopril, enalapril), bloqueadores de los receptores de angiotensina 11, betabloqueantes, octreotida o alcohol.

No se ha estudiado la mezcla de Humalog® Mix25 con otras insulinas

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis debe ser determinada por el médico, Según los requerimientos del paciente.

Sólo se puede administrar por inyección subcutánea. No se debe administrar por vía intravenosa bajo ninguna circunstancia.

La administración subcutánea debe realizarse en la zona superior de los brazos, muslos, nalgas o abdomen.

La utilización de estas zonas de inyección debe alternarse, de tal forma que un mismo lugar de inyección no sea utilizado aproximadamente más de una vez al mes.

Hay que tomar precauciones cuando se inyecte para tener la seguridad de no haber penetrado un vaso sanguíneo. Después de la inyección, no se debe realizar masaje de la zona de inyección. Se debe enseñar a los pacientes las técnicas de inyección adecuadas.

Tras la administración se observa un comienzo de acción rápido y un pico temprano de actividad. Esto permite administrar el producto muy próximo a una Comida.

La duración de acción de la suspensión de insulina lispro protamina (BASAL), es similar al de la insulina basal (NPH).

El perfil de acción de cualquier insulina puede variar considerablemente entre diferentes personas o en diferentes momentos dentro de una misma persona. Como sucede con todos los preparados de insulina, la duración de los efectos depende de la dosis, lugar de inyección, perfusión sanguínea, temperatura y del ejercicio físico.

Vía de Administración: Subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015013206 generado por concepto emitido mediante Acta No. 21 de 2015, numeral 3.1.3.5., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario.
- Aprobación de los insertos versión CD19NOV10 v3.0 (23Dec14) para presentación de cartuchos
- Aprobación del manual del usuario versión CM20MAR13+CM18OCT13 v3.0 (05Jan15) para la presentación de kwikpen.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 21 de 2015, numeral 3.1.3.5., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de

la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio del producto, con la siguiente información:

Indicaciones: Está indicado para el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus que requieren insulina para mantener una homeostasis de glucosa normal.

Contraindicaciones: Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la insulina, insulina Lispro o a cualquiera de los excipientes que se encuentran en la formulación. Está contraindicado durante episodios de hipoglicemia

Precauciones y Advertencias:

No se deben administrar por vía intravenosa en ninguna circunstancia.

La decisión de modificar el tipo o marca de insulina administrada un paciente, debe tomarse bajo estricta supervisión médica. Los cambios en la concentración, nombre comercial (fabricante), tipo (regular, NPH, lenta, etc.), especie (animal, humana, análogo de insulina humana), y/o método de fabricación (técnicas de ADN recombinante versus insulina de origen animal) pueden dar lugar a la necesidad de un cambio en la dosis.

Para insulinas de acción rápida, cualquier paciente que también esté en tratamiento con una insulina basal, debe ajustar la dosis de ambas insulinas para obtener

Un control glucémico adecuado a lo largo del día, especialmente de la glucemia nocturna y en ayunas.

Entre las circunstancias que pueden hacer que los síntomas tempranos de alarma de hipoglucemia sean diferentes o menos pronunciados se puede citar la diabetes de larga duración, el tratamiento intensivo con insulina, las enfermedades nerviosas asociadas a la diabetes o los medicamentos, como por ej. Betabloqueadores.

Algunos pacientes que han experimentado reacciones hipoglucémicas tras el cambio de insulina animal a insulina humana comunicaron que los síntomas tempranos de alarma de hipoglucemia fueron menos pronunciados o diferentes de los que experimentaban con su insulina previa. La falta de corrección de las reacciones hipoglucémicas o hiperglucémicas puede ser causa de pérdida de conciencia, coma o muerte.

El uso de dosis que no sean adecuadas o la interrupción del tratamiento, especialmente en diabéticos insulina-dependientes, puede producir hiperglucemia y cetoacidosis; estas situaciones pueden ser potencialmente letales.

Los requerimientos de insulina pueden disminuir en presencia de deterioro renal. Los requerimientos de insulina pueden disminuir en pacientes con deterioro hepático producido tanto por reducción de la capacidad de glucogénesis como por reducción de la degradación de insulina. Sin embargo en pacientes con deterioro hepático crónico, un aumento de la resistencia insulínica puede dar lugar a un incremento de los requerimientos insulínicos.

Los requerimientos de insulina pueden aumentar durante una enfermedad o por alteraciones emocionales.

También puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina si los pacientes aumentan su actividad física o modifican su dieta habitual. El ejercicio físico realizado inmediatamente después de las comidas puede aumentar el riesgo de hipoglucemia. Una de las consecuencias de la farmacodinámica de los análogos de insulina de acción rápida es que la hipoglucemia, si se produce, puede ocurrir de forma más temprana después de la inyección que con insulina humana soluble

Combinación de Humalog Mix25™ con pioglitazona Cuando pioglitazona fue utilizada en combinación con insulina se notificaron casos de insuficiencia cardiaca, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca. Esto deberá tenerse en cuenta, si se considera el tratamiento combinado de pioglitazo y Humalog Mix25™ o pioglitazo. Si utiliza la combinación, se deberá vigilar en los pacientes la aparición se signos y síntomas de insuficiencia cardiaca, ganacia de peso y edema. Se deberá retirar el tratamiento con pioglitazona si tiene lugar cualquier deterioro de los síntomas cardiacos. Se podría considerar la administración de insulina lispro en niños menores de 12 años solo en el caso de un beneficio esperado en comparación con insulina regular.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Este medicamento debe ser usado durante el embarazo sólo si es estrictamente necesario.

Los datos sobre la exposición en un gran número de embarazos no indican ningún efecto adverso de insulina lispro durante el embarazo ni sobre la salud del feto o recién nacido.

Es esencial mantener un buen control de las pacientes ratadas con insulina (diabetes, insulino dependiente o diabetes gestacional) durante todo el embarazo. Los requerimientos de insulina usualmente caen durante el primer trimestre y aumentan durante el segundo y tercer trimestre. Las pacientes con diabetes deben ser aconsejadas para informar a su doctor si están embarazadas o piensan quedar embarazadas. Una cuidadosa rmonitorización del control glucémico, así como de la salud general, son esenciales en las pacientes embarazadas con

diabetes. Las pacientes en período de lactancia tal vez requieran ajustes en la dosis de insulina, la dieta o ambas cosas

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

La capacidad de concentración y de reacción de los Pacientes diabéticos verse afectada por una hipoglucemia. Esto puede representar un riesgo en situaciones donde estas habilidades son de especial importancia (p.ej. conducir un automóvil u operar maquinarias).

Debe advertirse a los pacientes que extremen las precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen, esto es particularmente importante en aquellos pacientes con una capacidad reducida o nula para percibir los síntomas de una hipoglucemia, o que padecen episodios de hipoglucemia recurrente.

Se considerará la conveniencia de conducir en estas circunstancias.

Reacciones adversas:

La hipoglucemia es la reacción adversa más frecuente de la terapia con insulina que puede sufrir el paciente con diabetes. La hipoglucemia severa puede conducir a la pérdida del conocimiento y, en casos extremos, a la muerte. No se dispone de datos específicos sobre frecuencia de hipoglucemia, dado que la hipoglucemia Confidenciales el resultado tanto de la dosis de insulina como de otros factores como por ejemplo la dieta y ejercicio del paciente.

La alergia local, que es frecuente (1/100 a <1/1 0), se manifiesta como enrojecimiento, hinchazón o prurito en el sitio de inyección de la insulina. Esta situación por lo general se resuelve en pocos días a pocas semanas. En algunos casos, esta reacción puede ser debida a factores distintos a la insulina, tales como irritantes en el agente de limpieza de la piel o a una mala técnica de inyección.

La alergia sistémica a la insulina es rara (1/10,000 a <1/1,000) pero potencialmente más grave. La alergia generalizada a la insulina puede ocasionar erupción cutánea en todo el cuerpo, dificultad para respirar (disnea), respiración jadeante (sibilancias), reducción de la presión arterial (hipotensión), aceleración del pulso (taquicardia) o sudoración. Los casos severos de reacción alérgica generalizada pueden hacer peligrar la vida del enfermo.

Lipodistrofia en el lugar de inyección es poco frecuente (1/1.000a <1/100)

Se han comunicado casos de edema durante la terapia con insulina, especialmente si se mejora un mal control glucémico previo con un tratamiento intensivo con insulina.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones Adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los

profesionales de salud a notificar las sospechas de reacciones adversas según los procedimientos locales vigentes

Interacciones:

El médico debe ser consultado cuando se utilicen otros medicamentos además de Humalog Mix25.

Los requerimientos de insulina pueden aumentar debido a la administración concomitante de medicamentos con actividad hiperglucemiante, tales como anticonceptivos orales, corticosteroides o tratamiento sustitutivo con la hormona tiroidea, danazol, estimulantes beta2 (tal como ritodrina, salbutamol, terbutalina).

Los requerimientos de insulina pueden disminuir en presencia de medicamentos con actividad hipoglucemiante, tales como hipoglucemiantes orales, salicilatos (por ejemplo, ácido acetilsalicílico), antibióticos del tipo de las sulfamidas, ciertos antidepresivos (inhibidores de la monoaminooxidasa, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (captopril, enalapril), bloqueadores de los receptores de angiotensina II, betabloqueantes, octreotida o alcohol.

No se ha estudiado la mezcla de Humalog® Mix25 con otras insulinas

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis debe ser determinada por el médico, Según los requerimientos del paciente.

Sólo se puede administrar por inyección subcutánea. No se debe administrar por vía intravenosa bajo ninguna circunstancia.

La administración subcutánea debe realizarse en la zona superior de los brazos, muslos, nalgas o abdomen.

La utilización de estas zonas de inyección debe alternarse, de tal forma que un mismo lugar de inyección no sea utilizado aproximadamente más de una vez al mes.

Hay que tomar precauciones cuando se inyecte para tener la seguridad de no haber penetrado un vaso sanguíneo. Después de la inyección, no se debe realizar masaje de la zona de inyección. Se debe enseñar a los pacientes las técnicas de inyección adecuadas.

Tras la administración se observa un comienzo de acción rápido y un pico temprano de actividad. Esto permite administrar el producto muy próximo a una Comida.

La duración de acción de la suspensión de insulina lispro protamina (BASAL), es similar al de la insulina basal (NPH).

El perfil de acción de cualquier insulina puede variar considerablemente entre diferentes personas o en diferentes momentos dentro de una misma persona. Como sucede con todos los preparados de insulina, la duración de los efectos depende de la dosis, lugar de inyección, perfusión sanguínea, temperatura y del ejercicio físico

Vía de Administración: Subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión CD19NOV10 v3.0 (23Dec14) para presentación de cartuchos y el manual del usuario versión CM20MAR13+CM18OCT13 v3.0 (05Jan15) para la presentación de kwikpen

3.1.3.2. NABOTA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A

Expediente : 20096621
 Radicado : 2015101731
 Fecha : 12/01/2016
 Interesado : Mutter y Asociados S.A.S
 Fabricante : Daewoong Pharmaceutical Co. Ltd.

Composición: Toxina Tipo A de Clostridium Botulinum – 100 Unidades

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado de blanco a amarillento en un vial claro

Indicaciones: Mejora temporal en la apariencia de líneas glabellares de moderadas a severas (Líneas verticales entre las cejas) asociadas con la actividad del músculo corrugador y/o del musculo procerus, en adulto con edad entre 20 y 65 años.

Contraindicaciones: A. Pacientes que son hipersensibles a cualquiera de los ingredientes en la formulación de este producto.

B. Pacientes que tienen desordenes de las uniones neuromusculares (ej: miastenia gravis, Síndrome de Lambert-Eaton o esclerosis lateral amiotrófica). Las enfermedades pueden ser exacerbadas debido a la actividad de relajación muscular de este producto.

C. Pacientes con desórdenes respiratorios severos, cuando son usados para tratamiento de disfonía cervical.

D. Mujeres embarazadas, mujeres potencialmente fértiles o mujeres amamantando.

E. Pacientes con sobreactividad neurogénica del detrusor quienes también tienen infecciones agudas del tracto urinario y pacientes con enuresis aguda quienes no realizan rutinariamente limpieza de la caterizacion uretral intermitente, cuando son inyectados en el musculo detrusor.

Precauciones y Advertencias:

Precauciones generales:

A. Este medicamento contiene albúmina, un derivado de sangre humana. Cuando un medicamento derivado de sangre humana o plasma es administrado al cuerpo humano, el potencial de enfermedades infecciosas por agentes transmisibles no puede ser excluidas completamente. Esto puede incluir agentes patógenos que aún son desconocidos. Para minimizar el riesgo de tales infecciones por agentes transmisibles, se tiene cuidados particulares con el proceso de fabricación de la albúmina, incluyendo proceso de remoción y/o inactivación de virus, además del tamizaje cuidadoso de los donantes y los ensayos apropiados de las unidades donadas

B. Debido a la naturaleza de la enfermedad a ser tratada, los efectos de estos medicamentos en la habilidad de conducir u operar maquinaria no se puede predecir.

C. Líneas glabellares

La reducción del parpadeo por la inyección de toxina botulínica en el musculo orbicularis puede llevar a una exposición corneal, defecto epitelial persistente y ulceración corneal, especialmente en pacientes con desordenes del VII nervio.

Los pacientes con desordenes de la piel tales como enfermedades de la piel, infección y cicatrices en los sitios de inyección, pacientes con historia de tratamiento glabellar parcial (incluyendo la frente) tales como estiramiento facial e implantes permanentes, pacientes con historias de parálisis del nervio facial o los síntomas de ptosis palpebral, pacientes cuyas líneas glabellares no pueden ser mejoradas satisfactoriamente con métodos físicos ya que las líneas no están aplanadas inclusive utilizando al manos fueron excluidos de la fase III de la prueba de seguridad y eficacia por lo tanto, deben ser advertidos. La inyección de estos productos no debe ser más frecuente que cada tres meses y se debe usar la dosis mínima efectiva.

Advertencias:

Ya que el ingrediente activo de este producto es Toxina Tipo A de Clostridium Botulinum la cual se deriva del Clostridium Botulinum, la información de esta sección debe ser totalmente entendida y la dosis recomendada y el método de administración deben ser seguidos estrictamente. Los médicos que administran este producto deben entender suficientemente la anatomía neuromuscular y/o orbital relevante del área involucrada y cualquier alteración de la anatomía debido a procedimientos quirúrgicos anteriores, y las técnicas electromiográficas estándares. No se deben exceder las dosis recomendadas no la frecuencia de administración.

protectoras, ungüentos, lentes de contacto terapéuticos suaves, o cierre del ojo con parches u otros medios.

F. Ausencia de intercambiabilidad entre productos con Toxina Botulínica

La Unidad de potencia de la Toxina Botulínica es específica para la preparación y el método de ensayo utilizado. No son intercambiables con otras preparaciones de Toxina Botulínica y, por lo tanto, las unidades de actividad biológica de Toxina Botulínica no pueden ser comparadas ni ser convertidas a unidades de ningún otro producto con Toxina Botulínica ensayado con cualquier otro método de ensayo específico.

G. Inyecciones en o cerca de estructura anatómicas vulnerables

Se debe tener cuidado cuando se inyecta en o cerca de estructura anatómicas vulnerables. Se han reportado eventos adversos serios incluyendo desenlaces fatales en pacientes que han recibido toxina botulínica inyectada directamente en las glándulas salivales, la región oro-lingual-faríngea, esófago y estómago. Algunos pacientes tenían disfagia pre-existente o debilidad significativa. (No se ha establecido la seguridad y efectividad para indicaciones pertenecientes a estos sitios de inyección). Se han reportado neumotórax asociados con procedimientos de inyección después de la administración de toxina botulínica cerca del tórax. Se recomienda precaución cuando se inyecta próximo a los pulmones, particularmente los ápices.

H. Efectos pulmonares de Toxina Botulínica en pacientes con estatus Respiratorio comprometido

Tratados pro espasticidad o por sobreactividad del detrusor asociado con una condición neurológica. En pacientes con espasticidad de miembros superiores y desórdenes respiratorios, infecciones del tracto respiratorio superior y función pulmonar reducida (disminución de la Capacidad Vital Forzada [FVC] \geq 15%) fueron reportados con más frecuencia cuando se administraba con otros productos de toxina botulínica, comparados con placebo. También se reportó función pulmonar reducida (disminución de la Capacidad Vital Forzada [FVC] \geq 15%) en pacientes tratados con otros productos de toxina botulínica para sobreactividad del detrusor asociada con condiciones neurológicas.

3. Administrar con cuidado a los siguientes pacientes:

A. Pacientes bajo tratamiento con otros relajantes musculares (ej: cloruro de tubo curarina, dantrolene sódico, etc.) – La relajación muscular puede ser potenciada o puede aumentar el riesgo de disfagia.

B. Pacientes bajo tratamiento con medicamentos con actividad de relajación muscular, ej: Hidrocloruro de Espectinomina, Antibióticos Aminoglicocídicos (sulfato de gentamicina, sulfato de neomicina, etc.), antibióticos poli peptídicos (Sulfato de Polimixina B, etc.), antibióticos tetraciclínicos, antibióticos de lincomicina (lincosamidas), relajantes musculares (baclofen, etc.), agentes anticolinérgicos (escopolamina butilbromuro,

trihexifenidil Hidrocloruro, etc.). benzodiazepinas y otros medicamentos similares (diazepam, etizolam, etc.) y benzamidas (tiaprida Hidrocloruro, sulpiride, etc.) La relajación muscular puede ser potenciada y el riesgo de disfagia puede ser aumentado.

Reacciones adversas:

A. General

Ha habido reportes espontáneos de muertes, a veces asociadas con disfagia, neumonía, y/o otras debilidades significativas o anafilaxis, después del tratamiento con Toxina Botulinica. También hay reportes raros de reacciones adversas al medicamento involucrando el sistema cardiovascular, incluyendo arritmias e infarto al miocardio, algunos con desenlaces fatales. No se ha establecido la relación exacta entre estos eventos con la inyección de toxina botulínica. Los siguientes eventos han sido reportados en otras toxinas botulínicas y no se conoce una relación causal con la toxina botulínica inyectada: erupciones en la piel (Incluyendo eritema multiforme, urticaria y erupciones psoriasiformes), prurito, y reacciones alérgicas.

En general, las reacciones adversas al medicamento ocurren dentro de la primera semana posterior a la inyección y, mientras generalmente es transitorio, puede tener una duración de varios meses. Dolor localizado, moretones, tracción, inflamación, sensación de calor o hipertonia en el sitio de inyección o músculos adyacentes pueden estar asociadas con la inyección. Debilidad local de los músculos inyectados representan la acción farmacológica esperada de la toxina botulínica. Sin embargo, también puede ocurrir debilidad de los músculos adyacentes debido a la diseminación de la toxina. Cuando se inyectan a pacientes con blefaroespasma o disfonía cervical, algunos músculos distantes del sitio de inyección pueden mostrar fluctuación electrofisiológica aumentada (variación rápida en la forma de la onda) el cual no está asociada con debilidad clínica u otros tipos de anomalías electrofisiológicas.

B. Líneas Glabellares

La seguridad de este producto fue evaluada en estudios multicéntricos, comparativos, doble ciego, aleatorizados los cuales incluyeron 268 pacientes con edad entre 20 a 65 años, con líneas glabellares de moderadas a severas (grupo de prueba n =135m grupo control n= 133). Las reacciones adversas al medicamento fueron observadas en 20.00% del grupo de prueba, y en el 18.5% del grupo control.

Muchos de los eventos adversos fueron leves, y ninguno fue severo. Los eventos adversos reportados con más del 1% en el grupo de prueba de este medicamento, listados en el orden de frecuencia fueron: ptosis (2.22%), elevación de las cejas (1.48%), y vértigo (1.48%).

Interacciones:

Interacciones del medicamento:

A. Los efectos de los productos con toxina botulínica son generalmente potenciados por el uso concomitante de antibióticos aminoglicosídicos u otras drogas que interfieren con la transmisión neuromuscular, ej: relajantes musculares tipo tubocurarina. El uso concomitante de Aminoglicosídicos o espectinomycin están contraindicados. La Polimixina, Lincomicina, y Tetraciclinas deben ser usados cuidadosamente en pacientes inyectados con este producto.

B. Los efectos de administrar diferentes serotipos de neurotoxinas botulínicas al mismo tiempo o con varios meses una de otra son desconocidos. La debilidad neuromuscular excesiva puede ser exacerbada por la administración de otro producto con toxina botulínica antes de la resolución de los efectos de la toxina botulínica administrada previamente.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis:

2.5 mL de dilución, 4 U/0.1 mL, cada 0.1 mL se inyectarán en 5 ubicaciones como una sola dosis

Grupo etario:

Adulto con edad entre 20 y 64 años

Vía de Administración: Inyectable

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015013208 generado por concepto emitido mediante Acta No. 21 de 2015, numeral 3.1.3.4., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación Farmacológica
- Inserto

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 21 de 2015, numeral 3.1.3.4., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de

la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Toxina Tipo A de Clostridium Botulinum – 100 Unidades

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado de blanco a amarillento en un vial claro

Indicaciones: Mejora temporal en la apariencia de líneas glabellares de moderadas a severas (Líneas verticales entre las cejas) asociadas con la actividad del músculo corrugador y/o del musculo procerus, en adulto con edad entre 20 y 65 años.

Contraindicaciones: A. Pacientes que son hipersensibles a cualquiera de los ingredientes en la formulación de este producto.

B. Pacientes que tienen desordenes de las uniones neuromusculares (ej: miastenia gravis, Síndrome de Lambert-Eaton o esclerosis lateral amiotrófica). Las enfermedades pueden ser exacerbadas debido a la actividad de relajación muscular de este producto.

C. Pacientes con desórdenes respiratorios severos, cuando son usados para tratamiento de disfonía cervical.

D. Mujeres embarazadas, mujeres potencialmente fértiles o mujeres amamantando.

E. Pacientes con sobreactividad neurogénica del detrusor quienes también tienen infecciones agudas del tracto urinario y pacientes con enuresis aguda quienes no realizan rutinariamente limpieza de la caterizacion uretral intermitente, cuando son inyectados en el musculo detrusor.

Precauciones y Advertencias:

Precauciones generales:

A. Este medicamento contiene albúmina, un derivado de sangre humana. Cuando un medicamento derivado de sangre humana o plasma es administrado al cuerpo humano, el potencial de enfermedades infecciosas por agentes transmisibles no puede ser excluidas completamente. Esto puede incluir agentes patógenos que aún son desconocidos. Para minimizar el riesgo de tales infecciones por agentes transmisibles, se tiene cuidados particulares con el proceso de fabricación de la albúmina, incluyendo proceso de remoción y/o inactivación de virus, además del tamizaje cuidadoso de los donantes y los ensayos apropiados de las unidades donadas

B. Debido a la naturaleza de la enfermedad a ser tratada, los efectos de estos medicamentos en la habilidad de conducir u operar maquinaria no se puede predecir.

C. Líneas glabellares

La reducción del parpadeo por la inyección de toxina botulínica en el musculo orbicularis puede llevar a una exposición corneal, defecto epitelial persistente y ulceración corneal, especialmente en pacientes con desordenes del VII nervio.

Los pacientes con desordenes de la piel tales como enfermedades de la piel, infección y cicatrices en los sitios de inyección, pacientes con historia de tratamiento glabellar parcial (incluyendo la frente) tales como estiramiento facial e implantes permanentes, pacientes con historias de parálisis del nervio facial o los síntomas de ptosis palpebral, pacientes cuyas líneas glabellares no pueden ser mejoradas satisfactoriamente con métodos físicos ya que las líneas no están aplanadas inclusive utilizando al manos fueron excluidos de la fase III de la prueba de seguridad y eficacia por lo tanto, deben ser advertidos. La inyección de estos productos no debe ser más frecuente que cada tres meses y se debe usar la dosis mínima efectiva.

Advertencias:

Ya que el ingrediente activo de este producto es Toxina Tipo A de Clostridium Botulinum la cual se deriva del Clostridium Botulinum, la información de esta sección debe ser totalmente entendida y la dosis recomendada y el método de administración deben ser seguidos estrictamente. Los médicos que administran este producto deben entender suficientemente la anatomía neuromuscular y/o orbital relevante del área involucrada y cualquier alteración de la anatomía debido a procedimientos quirúrgicos anteriores, y las técnicas electromiográficas estándares. No se deben exceder las dosis recomendadas no la frecuencia de administración.

A. Diseminación del efecto de la toxina

Los efectos de los productos con toxina botulínica se pueden diseminar desde el área de inyección y producir síntomas negativos. Los síntomas pueden incluir astenia, debilidad muscular generalizada, disfonía, disartria, tartamudeo, incontinencia urinaria, dificultades para respirar, disfagia, diplopía, visión borrosa, y ptosis. Las dificultades para tragar y respirar pueden comprometer la vida y se han reportado muertes relacionadas con la diseminación de los efectos de la toxina.

B. Reacciones de hipersensibilidad

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad seria y/o inmediata en otros productos con toxina botulínica. Estas reacciones incluyen anafilaxis, urticaria,

edema del tejido blando y disnea. Se ha reportado un caso fatal de anafilaxis en el cual se usó lidocaína como diluyente, y consecuentemente, el agente causal ni fue determinado de forma fiable. Si tales reacciones ocurren, se deben descontinuar las inyecciones posteriores de este producto y se debe iniciar inmediatamente la terapia médica apropiada.

C. Desórdenes neuromusculares pre existentes

Los individuos con enfermedades neuropáticas motoras periféricas (Ej. Esclerosis lateral amiotrófica o neuropatía motora) o desórdenes de las uniones neuromusculares (ej. Miastenia gravis o Síndrome de Lambert-Eaton) pueden tener un riesgo aumentado de efectos sistémicos clínicamente significativos, incluyendo disfagia severa y compromiso respiratorio con dosis típicas de este producto. Literatura médica publicada con otros productos de toxina botulínica han reportado casos raros de administración de toxina botulínica a pacientes desórdenes neuromusculares conocidos o no reconocidos donde los pacientes han mostrado hipersensibilidad seria a los efectos sistémicos de dosis clínicas típicas. En algunos casos, la disfagia demoró varios meses y se requirió la colocación de tubos gástricos para alimentación.

D. Ha habido reportes de eventos adversos después de la administración de otros productos con toxina botulínica que involucran el sistema cardiovascular, incluyendo arritmias e infarto al miocardio, algunos con desenlaces fatales. Algunos de estos pacientes tienen factores de riesgo incluyendo enfermedades cardiovasculares pre-existentes.

E. Blefaroespasmos

La reducción del parpadeo posterior al uso de toxina botulínica en el músculo orbicularis puede llevar a una exposición corneal, defecto epitelial persistente y ulceración corneal, especialmente en pacientes con desórdenes del nervio VII. Se deben hacer pruebas cuidadosas de la sensación corneal en ojos previamente operados y se debe evitar las inyecciones en el párpado inferior para reducir el riesgo de ectropión. Se debe emplear el tratamiento vigoroso de cualquier defecto epitelial. Esto puede requerir gotas protectoras, ungüentos, lentes de contacto terapéuticos suaves, o cierre del ojo con parches u otros medios.

F. Ausencia de intercambiabilidad entre productos con Toxina Botulínica

La Unidad de potencia de la Toxina Botulínica es específica para la preparación y el método de ensayo utilizado. No son intercambiables con otras preparaciones de Toxina Botulínica y, por lo tanto, las unidades de actividad biológica de Toxina Botulínica no pueden ser comparadas ni ser convertidas a unidades de ningún otro producto con Toxina Botulínica ensayado con cualquier otro método de ensayo específico.

G. Inyecciones en o cerca de estructura anatómicas vulnerables

Se debe tener cuidado cuando se inyecta en o cerca de estructura anatómicas vulnerables. Se han reportado eventos adversos serios incluyendo desenlaces fatales en pacientes que han recibido toxina botulínica inyectada directamente en las glándulas salivales, la región oro-lingual-faríngea, esófago y estómago. Algunos pacientes tenían disfagia pre-existente o debilidad significativa. (No se ha establecido la seguridad y efectividad para indicaciones pertenecientes a estos sitios de inyección). Se han reportado neumotórax asociados con procedimientos de inyección después de la administración de toxina botulínica cerca del tórax. Se recomienda precaución cuando se inyecta próximo a los pulmones, particularmente los ápices.

H. Efectos pulmonares de Toxina Botulínica en pacientes con estatus Respiratorio comprometido

Tratados pro espasticidad o por sobreactividad del detrusor asociado con una condición neurológica. En pacientes con espasticidad de miembros superiores y desórdenes respiratorios, infecciones del tracto respiratorio superior y función pulmonar reducida (disminución de la Capacidad Vital Forzada [FVC] $\geq 15\%$) fueron reportados con más frecuencia cuando se administraba con otros productos de toxina botulínica, comparados con placebo. También se reportó función pulmonar reducida (disminución de la Capacidad Vital Forzada [FVC] $\geq 15\%$) en pacientes tratados con otros productos de toxina botulínica para sobreactividad del detrusor asociada con condiciones neurológicas.

3. Administrar con cuidado a los siguientes pacientes:

A. Pacientes bajo tratamiento con otros relajantes musculares (ej: cloruro de tubo curarina, dantrolene sódico, etc.) – La relajación muscular puede ser potenciada o puede aumentar el riesgo de disfagia.

B. Pacientes bajo tratamiento con medicamentos con actividad de relajación muscular, ej: Hidrocloruro de Espectinomina, Antibióticos Aminoglicocídicos (sulfato de gentamicina, sulfato de neomicina, etc.), antibióticos poli péptídicos (Sulfato de Polimixina B, etc.), antibióticos tetraciclínicos, antibióticos de lincomicina (lincosamidas), relajantes musculares (baclofen, etc.), agentes anticolinérgicos (escopolamina butilbromuro, trihexifenidil Hidrocloruro, etc.), benzodiacepinas y otros medicamentos similares (diazepan, etizolam, etc.) y benzamidas (tiaprida Hidrocloruro, sulpiride, etc.) La relajación muscular puede ser potenciada y el riesgo de disfagia puede ser aumentado.

Reacciones adversas:

A. General

Ha habido reportes espontáneos de muertes, a veces asociadas con disfagia, neumonía, y/o otras debilidades significativas o anafilaxis, después del tratamiento con Toxina Botulinica. También hay reportes raros de reacciones adversas al medicamento involucrando el sistema cardiovascular, incluyendo arritmias e infarto al miocardio, algunos con desenlaces fatales. No se ha establecido la relación exacta entre estos eventos con la inyección de toxina botulínica. Los siguientes eventos han sido reportados en otras toxinas botulínicas y no se conoce una relación causal con la toxina botulínica inyectada: erupciones en la piel (Incluyendo eritema multiforme, urticaria y erupciones psoriasiformes), prurito, y reacciones alérgicas.

En general, las reacciones adversas al medicamento ocurren dentro de la primera semana posterior a la inyección y, mientras generalmente es transitorio, puede tener una duración de varios meses. Dolor localizado, moretones, tracción, inflamación, sensación de calor o hipertonia en el sitio de inyección o músculos adyacentes pueden estar asociadas con la inyección. Debilidad local de los músculos inyectados representan la acción farmacológica esperada de la toxina botulínica. Sin embargo, también puede ocurrir debilidad de los músculos adyacentes debido a la diseminación de la toxina. Cuando se inyectan a pacientes con blefaroespasmos o disfonía cervical, algunos músculos distantes del sitio de inyección pueden mostrar fluctuación electrofisiológica aumentada (variación rápida en la forma de la onda) el cual no está asociada con debilidad clínica u otros tipos de anomalías electrofisiológicas.

B. Líneas Glabellares

La seguridad de este producto fue evaluada en estudios multicéntricos, comparativos, doble ciego, aleatorizados los cuales incluyeron 268 pacientes con edad entre 20 a 65 años, con líneas glabellares de moderadas a severas (grupo de prueba n =135m grupo control n= 133). Las reacciones adversas al medicamento fueron observadas en 20.00% del grupo de prueba, y en el 18.5% del grupo control.

Muchos de los eventos adversos fueron leves, y ninguno fue severo. Los eventos adversos reportados con más del 1% en el grupo de prueba de este medicamento, listados en el orden de frecuencia fueron: ptosis (2.22%), elevación de las cejas (1.48%), y vértigo (1.48%).

Interacciones:

Interacciones del medicamento:

- A. Los efectos de los productos con toxina botulínica son generalmente potenciados por el uso concomitante de antibióticos aminoglicosídicos u otras drogas que interfieren con la transmisión neuromuscular, ej: relajantes musculares tipo tubocurarina. El uso concomitante de Aminoglicosídicos o espectinomina están contraindicados. La Polimixina, Lincomicina, y Tetraciclinas deben ser usados cuidadosamente en pacientes inyectados con este producto.**
- B. Los efectos de administrar diferentes serotipos de neurotoxinas botulínicas al mismo tiempo o con varios meses una de otra son desconocidos. La debilidad neuromuscular excesiva puede ser exacerbada por la administración de otro producto con toxina botulínica antes de la resolución de los efectos de la toxina botulínica administrada previamente.**

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis:

2.5 mL de dilución, 4 U/0.1 mL, cada 0.1 mL se inyectarán en 5 ubicaciones como una sola dosis

Grupo etario:

Adulto con edad entre 20 y 64 años

Vía de Administración: Inyectable

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto radicado bajo número de la referencia.

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

- 3.1.3.3. ENOXATAL® (ENOXAPARINA SÓDICA 40 mg/0,4 mL)
 ENOXATAL® (ENOXAPARINA SÓDICA 60 mg/0,6 mL
 ENOXATAL® (ENOXAPARINA SÓDICA 80 mg/0,8 mL)**

Expediente : 20013938

Radicado : 2015105581/2016016543
 Fecha : 19/01/2016
 Fecha CR : 02/02/2016
 Interesado : Vitalis S.A.C.I.
 Fabricante : Gland Pharma Limited

Composición:

Enoxaparina sódica 40 mg/0,4 mL
 Enoxaparina sódica 60 mg/0,6 mL
 Enoxaparina sódica 80 mg/0,8 mL

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Enoxatal es una heparina de bajo peso molecular [LMWH] indicado en:

- Profilaxis de tromboembolismo venoso en pacientes quirúrgicos sometidos a cirugía ortopédica o cirugía general y en pacientes no quirúrgicos inmovilizados, cuya situación pueda definirse como de riesgo moderado o elevado.
 La profilaxis de la trombosis venosa profunda (TVP) en la cirugía abdominal, cirugía de reemplazo de cadera, cirugía de reemplazo de rodilla o en pacientes médicos con movilidad severamente limitada durante la enfermedad aguda (Enoxatal 20 mg y Enoxatal 40 mg)
- Prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea en la hemodiálisis. (Enoxatal 60 mg 6.000 UI; Enoxatal 80 mg)
- Tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida (con o sin embolia pulmonar). Tratamiento ambulatorio de la trombosis venosa profunda aguda sin embolia pulmonar, cuando se administra conjuntamente con warfarina sódica. (Enoxatal 60 mg; Enoxatal 80 mg)
- Tratamiento de las complicaciones isquémicas de la angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q, administrada conjuntamente con ácido acetilsalicílico (aspirina). (Enoxatal 60 mg; Enoxatal 80 mg)
- Tratamiento de Infarto Agudo de Miocardio con Elevación del segmento ST (IAMcEST) incluyendo pacientes que van a ser tratados farmacológicamente o sometidos a Intervención Coronaria Percutánea (ICP).

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica, a la heparina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento [alcohol bencílico (para la formulación de multidosis solamente)].
- Hipersensibilidad a la heparina o sus derivadas incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular o productos de cerdo
- Trombocitopenia con una prueba in vitro positiva para anticuerpo anti-plaquetario en presencia de enoxaparina sódica
- Hemorragias intensas activas o condiciones de alto riesgo de hemorragia incontrolada, incluyendo ictus hemorrágico reciente.
- Historia de trombocitopenia o trombosis secundaria a la enoxaparina.
- Endocarditis séptica.

Precauciones y Advertencias:

- No administrar por vía intramuscular.
- Hemorragias
Como con cualquier otro anticoagulante, puede producirse sangrado en cualquier parte del cuerpo.
En caso de sangrado, debe investigarse el origen de la hemorragia e instaurarse el tratamiento adecuado.
- No intercambiar Enoxatal con otras heparinas de bajo peso molecular dado que difieren en su proceso de fabricación, pesos moleculares, actividades antiXa específicas, unidades y dosis, y consecuentemente, en su farmacocinética y actividades biológicas asociadas (por ej. actividad anti-IIa, e interacciones plaquetarias). Se requiere, por lo tanto, especial atención y cumplimiento de las instrucciones específicas de uso proporcionadas por el laboratorio.
- Al igual que otros anticoagulantes, la inyección de enoxaparina debe usarse con extrema precaución en las situaciones con aumento de riesgo de hemorragia, tales como alteraciones de la coagulación, insuficiencia hepática, historia de úlcera péptica, hipertensión arterial grave no controlada, retinopatía hipertensiva o diabética, anestesia espinal o epidural, permanencia de catéteres intratecales o post-operatorio inmediato oftalmológico o neurológico, uso concomitante de medicación que tenga efecto sobre la homeostasis (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).
- Anestesia espinal/epidural: En pacientes sometidos a anestesia espinal/epidural o a punción lumbar, la administración de enoxaparina sódica con fines profilácticos se ha asociado raramente a la aparición de hematomas neuroaxiales, con el resultado final de parálisis prolongada o permanente. Este riesgo se incrementa

por el uso de enoxaparina sódica a dosis elevadas, por el uso de catéteres epidurales o espinales postoperatorios, la administración concomitante de medicamentos con efecto sobre la coagulación como antiinflamatorios no esteroidicos (AINES) (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción), antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes, y por las punciones neuroaxiales traumáticas o repetidas o en pacientes con un historial de cirugía espinal o deformidad espinal.

- Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado al uso concomitante de enoxaparina sódica y la anestesia/analgesia epidural o espinal, se deberá considerar el perfil farmacocinético del fármaco. La inserción y retirada del catéter se realizará mejor cuando el efecto anticoagulante de la enoxaparina sea bajo; sin embargo, no se conoce el tiempo exacto para alcanzar un efecto anticoagulante lo suficientemente bajo.
- A la hora de decidir el intervalo de tiempo que debe transcurrir entre la administración de enoxaparina y la inserción o retirada de un catéter espinal/epidural, deben tenerse en cuenta las características del paciente y del producto, debiendo de transcurrir al menos 2 horas después de la administración de enoxaparina a dosis más bajas (20 mg una vez al día, 30 mg una vez o dos veces al día o 40 mg una vez al día), y al menos 24 horas después de la administración a dosis superiores (0,75 mg/kg dos veces al día, 1 mg/kg dos veces al día, o 1,5 mg/kg una vez al día). Los niveles Anti-Xa aún son detectables en estos puntos de tiempo, y este retraso no es una garantía de que el hematoma neuroaxial será evitado. Los pacientes que reciban la dosis de 0,75 mg/kg dos veces al día o la dosis de 1 mg/kg dos veces al día no deben recibir la segunda dosis de enoxaparina en el régimen "dos veces al día" para permitir un retraso mayor antes de la inserción o retirada del catéter. Igualmente, aunque no se puede realizar una recomendación específica para programar una dosis posterior de enoxaparina después de la retirada del catéter, se debe considerar el retraso de la siguiente dosis durante al menos 4 horas, basándose en una evaluación del riesgo-beneficio considerando tanto el riesgo para trombosis como el riesgo de sangrado, en el contexto del procedimiento y los factores de riesgo del paciente. Para pacientes con aclaramiento de creatinina <math><30\text{ml/min}</math>, son necesarias consideraciones adicionales debido a que la eliminación de enoxaparina es más prolongada; se debe considerar duplicar el tiempo de retirada de un catéter, al menos 24 horas para la dosis más baja de enoxaparina prescrita (20 mg una vez al día) y al menos 48 horas para la dosis más alta (1 mg/kg/día).
- Si bajo criterio médico se decide administrar tratamiento anticoagulante durante un procedimiento anestésico espinal/epidural o punción lumbar, se debe

controlar de forma frecuente al paciente para detectar precozmente cualquier signo o síntoma de déficit neurológico, como dolor lumbar, déficit sensorial y motor (entumecimiento y debilidad de extremidades inferiores) y trastornos funcionales del intestino o vejiga. El personal de enfermería debe ser entrenado para detectar tales signos y síntomas. Asimismo, se advertirá a los pacientes que informen inmediatamente al médico o personal de enfermería si experimentan cualquiera de los síntomas antes descritos.

- Si se sospecha la aparición de algún signo o síntoma sugestivo de hematoma espinal o epidural deben realizarse las pruebas diagnósticas con carácter de urgencia e instaurar el tratamiento adecuado, incluyendo la descompresión medular.
- Hemorragia en pacientes de edad avanzada
En pacientes de edad avanzada, no se observó aumento de la tendencia a la hemorragia, a las dosis usadas en la profilaxis. En pacientes de edad avanzada (especialmente los pacientes con edad igual o mayor de 80 años) puede aumentar el riesgo de complicaciones hemorrágicas a la dosis terapéutica. Se recomienda una cuidadosa monitorización clínica.
- Insuficiencia renal
En pacientes con insuficiencia renal, existe un aumento de la exposición a la enoxaparina sódica, con la consecuente elevación del riesgo de hemorragia. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) se recomienda ajustar la posología tanto profiláctica como terapéutica, ya que, la exposición a enoxaparina sódica está significativamente aumentada en estos pacientes.
Aunque no se requiere ningún ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) y leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min), se recomienda una cuidadosa monitorización clínica
- Pacientes de bajo peso
En mujeres de bajo peso corporal (menos de 45 kg) y en hombres de bajo peso corporal (menos de 57 kg) se ha observado un aumento de la exposición a enoxaparina sódica a las dosis usadas en la profilaxis (no ajustadas según el peso), lo cual puede aumentar el riesgo de hemorragia. Por lo tanto se recomienda una cuidadosa monitorización clínica en estos pacientes.
- Pacientes obesos
Los pacientes obesos tienen un mayor riesgo de sufrir tromboembolismo. No se ha determinado completamente la seguridad y eficacia de las dosis profilácticas en pacientes obesos (IMC > 30 kg/m²) y no existe ningún consenso para el ajuste de

la dosis. Estos pacientes deben ser observados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de tromboembolismo.

- Procedimientos de revascularización coronaria percutánea
Para minimizar el riesgo de hemorragia después de la instrumentación vascular durante el tratamiento de la angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q y en infarto agudo miocardio con elevación del segmento ST, se han de respetar de forma exacta los intervalos posológicos de tiempo recomendados para Enoxatal. Es importante conseguir la hemostasis en el lugar de la punción tras llevar a cabo la ICP. En caso de utilizar un dispositivo de cierre, se puede quitar la guía inmediatamente. Si se emplea un método de compresión manual, debe quitarse la guía 6 horas después de la última inyección de Enoxatal endovenoso/SC. Si el tratamiento con Enoxatal continúa, la siguiente dosis programada no debe administrarse antes de 6 a 8 horas después de la retirada de la guía. La zona donde se ha realizado el proceso debe observarse para detectar signos de hemorragia o formación de hematomas.
- Válvulas protésicas cardíacas
El uso de Enoxatal como trombopprofilaxis en pacientes con prótesis valvulares cardíacas no ha sido suficientemente estudiado. Se han notificado casos aislados de trombosis en prótesis valvulares cardíacas en pacientes en los que se administró enoxaparina como profilaxis. Ciertos factores confusos, incluyendo patologías de base y falta de datos clínicos limitan la evaluación de estos casos. Algunos de estos casos se dieron en embarazadas en las que las trombosis condujeron a un desenlace fatal tanto para la madre como para el feto. Las mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas pueden tener un mayor riesgo de tromboembolismo.
- Mujeres embarazadas con válvulas protésicas cardíacas
El uso de Enoxatal como trombopprofilaxis en mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas no ha sido suficientemente estudiado. En un ensayo clínico en el que se administró enoxaparina sódica (1 mg/kg dos veces al día) a 8 mujeres embarazadas con válvulas protésicas cardíacas para reducir el riesgo de tromboembolismo, 2 de ellas desarrollaron coágulos que bloquearon la válvula que condujeron al desenlace fatal tanto para la madre como para el feto. Se han notificado casos aislados en post-comercialización de trombosis en mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas en los que se administró enoxaparina como trombopprofilaxis. Las mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas pueden tener un mayor riesgo de tromboembolismo.
- Pruebas de laboratorio
En las dosis empleadas para la profilaxis del tromboembolismo venoso, la enoxaparina sódica no modifica de forma significativa las pruebas de tiempo de

sangrado y coagulación sanguínea global, ni afecta a la agregación plaquetaria o la unión de fibrinógeno a plaquetas.

A dosis más elevadas, pueden aparecer incrementos en el tiempo de tromboplastina parcial activada (PTT) y en el tiempo de coagulación activado (ACT). Los aumentos de PTT y ACT no se correlacionan de forma lineal con el incremento de actividad antitrombótica de enoxaparina sódica y por tanto no son adecuados ni fiables para la monitorización de la actividad de enoxaparina sódica.

– Monitorización del recuento de plaquetas

Con las heparinas de bajo peso molecular también existe el riesgo de trombocitopenia inducida por la heparina y mediada por anticuerpos. Estas trombopenias aparecen habitualmente entre el día 5 y 21 después del comienzo del tratamiento con enoxaparina.

Por lo tanto, es recomendable efectuar un recuento de plaquetas antes del comienzo de la terapia y después regularmente a lo largo del tratamiento con enoxaparina. En la práctica, ante cualquier descenso significativo (30 a 50 % del valor inicial) del recuento de plaquetas el tratamiento con enoxaparina debe interrumpirse inmediatamente e instaurarse otra terapia de sustitución.

En pacientes con historia de trombocitopenia tras un tratamiento con heparina, con o sin trombosis, la enoxaparina debe ser utilizada con extrema precaución. El riesgo de trombocitopenia inducida por heparina puede durar varios años. Si se sospecha de trombocitopenia inducida por heparina, un test *in vitro* de agregación plaquetaria tiene un valor predictivo limitado. La decisión de utilizar enoxaparina en tales casos debe realizarse consultando con un experto en el campo.

Reacciones adversas:

Se ha evaluado la enoxaparina en más de 15.000 pacientes que recibieron enoxaparina en ensayos clínicos. Estos incluyeron 1.776 para profilaxis de trombosis venosa profunda sometidos a cirugía ortopédica o abdominal en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas, 1.169 para la profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes no quirúrgicos con patología aguda y movilidad gravemente restringida, 559 para el tratamiento de la trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar, 1.578 para el tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q y 10.176 para el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

El régimen posológico de enoxaparina sódica administrado en estos ensayos clínicos varía dependiendo de las indicaciones. La dosis de enoxaparina sódica fue de 40 mg SC una vez al día para la profilaxis de la trombosis venosa profunda después de cirugía o pacientes no quirúrgicos con patología aguda y movilidad gravemente restringida. En el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) con o sin embolismo pulmonar (EP), los pacientes que recibían enoxaparina fueron tratados con una dosis de 1 mg/kg SC cada 12 horas o con una dosis de 1,5 mg/kg SC una vez al día. En los estudios clínicos

para el tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q, la dosis fue de 1 mg/kg SC cada 12 horas y en el estudio clínico para el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, el régimen posológico de enoxaparina sódica fue de 30 mg IV en bolo, seguido de 1 mg/kg SC cada 12 horas.

Las reacciones adversas observadas en estos estudios clínicos y notificadas en la experiencia post-comercialización se detallan a continuación.

Las frecuencias se definen de la siguiente forma: muy frecuentes ($> 1/10$); frecuentes ($> 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($> 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($> 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas post-comercialización están designadas con una frecuencia "no conocida".

Hemorragias:

En estudios clínicos, las hemorragias fueron la reacción más frecuentemente notificada. Éstas incluyeron hemorragias mayores, notificadas como máximo en el 4,2 % de los pacientes (pacientes quirúrgicos). Algunos de estos casos tuvieron un desenlace fatal. Al igual que otros anticoagulantes, la hemorragia puede suceder en presencia de factores de riesgo asociados tales como: lesiones orgánicas susceptibles de sangrar, procesos invasivos o algunas asociaciones medicamentosas que afectan a la hemostasia.

Trastornos vasculares:

Profilaxis en pacientes quirúrgicos: Muy frecuentes: Hemorragia*. Raras: Hemorragia retroperitonea¹

Profilaxis en Pacientes no quirúrgicos: Frecuentes: Hemorragia*.

Tratamiento en pacientes TVP con o sin EP: Muy frecuentes: Hemorragia*. Poco frecuentes: Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitonea¹.

Tratamiento en pacientes con angina inestable e infarto de miocardio (IM) sin onda Q: Frecuentes: Hemorragia*. Raras: Hemorragia retroperitonea¹.

Tratamiento en pacientes con IAMEST agudo: Frecuentes: Hemorragia*. Poco frecuentes: Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitonea¹.

*: Tales como hematoma, equimosis en sitio diferente al lugar de administración, hematoma con herida, hematuria, epistaxis y hemorragia gastrointestinal.

¹En pacientes quirúrgicos, las complicaciones hemorrágicas se consideraron mayores: (1) si la hemorragia causó un evento clínico significativo, o (2) si estaban acompañadas por una disminución de la hemoglobina > 2 g/dL o transfusión de 2 o

más unidades de productos sanguíneos. Las hemorragias retroperitoneales e intracraneales siempre se consideraron como mayores.

Trombocitopenia y trombocitosis:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Profilaxis en pacientes quirúrgicos: Muy frecuentes: Trombocitosis*. Frecuentes: Trombocitopenia.

Profilaxis en pacientes no quirúrgicos: Poco frecuentes: Trombocitopenia.

Tratamiento en pacientes TVP con o sin EP: Muy frecuentes: Trombocitosis*. Frecuentes: Trombocitopenia.

Tratamiento en pacientes con angina inestable e infarto (FM) de miocardio sin onda Q: Poco frecuentes: Trombocitopenia.

Tratamiento en pacientes con IAMEST agudo: Frecuentes: Trombocitosis*, Trombocitopenia. Muy raras: Trombocitopenia, Inmunoalérgica.

* Incremento de plaquetas > 400 g/L

Otras reacciones adversas clínicamente relevantes:

Estas reacciones se describen a continuación, independientemente de las indicaciones, por clasificación de órganos del sistema, y enumeradas en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Todas las indicaciones:

Trastornos del sistema inmunológico: Frecuentes: Reacción alérgica Raras: Reacción anafilactoide / anafiláctica.

Trastornos hepato biliares: Muy frecuentes: Aumento de enzimas hepáticas (principalmente transaminasas**)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Frecuentes: Urticaria, prurito, eritema Poco frecuentes: Dermatitis bullosa.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Frecuentes: Hematoma en el punto de inyección, dolor en el punto de inyección, otras reacciones en el punto de inyección*

Poco frecuentes: Irritación local; necrosis cutánea en el punto de inyección.

Exploraciones complementarias: Raras: Hipercalemia.

*; tales como edema en el punto de inyección, hemorragia, hipersensibilidad, inflamación, masa, dolor o reacción (no especificado de otra forma)

** : niveles de transaminasas > 3 veces del límite superior de normalidad.

Experiencia post-comercialización:

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de Enoxatal después de su autorización. Las reacciones adversas derivan de notificaciones espontáneas y por tanto, la frecuencia es "no conocida" (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

- Trastornos del sistema inmunológico
Reacción anafilactoide/anafiláctica incluyendo shock.

- Trastornos del sistema nervioso
Dolor de cabeza.

- Trastornos vasculares
Se han notificado casos de hematoma intradural (o hematoma neuroaxial) con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia intradural/epidural o punción intradural. Estas reacciones resultaron en diversos grados de daños neurológicos a largo plazo o en parálisis permanente.

- Trastornos de la sangre y del tejido linfático
 - Anemia hemorrágica
 - Casos de trombocitopenia inmunoalérgica con trombosis; en algunos de ellos la trombosis se complicó con infartos de órganos o isquemia de las extremidades

- Eosinofilia.

- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
 - Vasculitis cutánea, necrosis cutánea normalmente sobrevenida en el punto de inyección (estos fenómenos habitualmente son precedidos por la aparición de púrpura o de placas eritomasas, infiltradas y dolorosas). Se debe suspender el tratamiento con enoxaparina sódica

- Nódulos en el lugar de inyección (nódulos inflamados, que no consisten en un enquistamiento de enoxaparina)
Estos problemas desaparecen en unos días y no debe interrumpirse el tratamiento por ellos.
- Alopecia.
- Trastornos hepatobiliares
 - Lesión hepática hepatocelular
 - Lesión hepática colestásica.
- Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo
 - Osteoporosis después del tratamiento a largo plazo (mayor de 3 meses).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

Interacciones:

Se recomienda, antes del tratamiento con enoxaparina sódica, interrumpir la utilización de aquellos fármacos que afecten a la hemostasia a menos que estén estrictamente indicados.

Sustancias que interfieren los mecanismos de la coagulación:

- Ácido acetilsalicílico, otros salicilatos y antiinflamatorios no esteroideos (vía sistémica), incluido ketorolaco.
- Anticoagulantes orales y trombolíticos.
- Glucocorticoides (vía sistémica): la administración de enoxaparina aumenta el riesgo hemorrágico propio de la corticoterapia a altas dosis o en tratamientos prolongados.

Inhibidores de la agregación plaquetaria:

- Ticlopidina, dipiridamol, sulfpirazona.
- Dextrano 40 (vía parenteral), clopidogrel.
- Otros agentes antiplaquetarios como son los antagonistas IIa/IIIa

Si la asociación de estos medicamentos y enoxaparina sódica es necesaria se recomienda proceder a una estrecha monitorización clínica y de laboratorio.

Dosificación y Grupo Etario:

Advertencia: Las diferentes heparinas de bajo peso molecular no son necesariamente equivalentes. En consecuencia, se debe respetar la dosificación y el modo de empleo específico de cada una de estas especialidades farmacéuticas.

Un miligramo de enoxaparina tiene una actividad anti-Xa de 100 UI, aproximadamente.

Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa.

1. En pacientes quirúrgicos:

En pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo (por ejemplo en cirugía abdominal), la posología recomendada de enoxaparina es de 20 mg (2.000 UI) una vez al día, en inyección subcutánea. La primera inyección se efectuará alrededor de 2 horas antes de la intervención.

En los pacientes de alto riesgo tromboembólico (por ejemplo en cirugía ortopédica), la posología recomendada de enoxaparina administrada por inyección subcutánea será de 40 mg (4.000 UI) una vez al día, administrando la primera inyección 12 horas antes de la intervención.

La duración de la profilaxis coincidirá con la duración del riesgo tromboembólico venoso, según la estimación del médico. Los datos clínicos apoyan su utilización durante un periodo máximo de 4 semanas.

Para recomendaciones especiales en lo referente a los intervalos de dosis para anestesia espinal/epidural y procedimientos de revascularización coronaria percutánea.

2. En pacientes no quirúrgicos:

En pacientes de riesgo moderado la posología será de 20 mg (2.000 UI) una vez al día, en inyección subcutánea, y en pacientes de riesgo elevado de 40 mg (4.000 UI) una vez al día en inyección subcutánea.

La duración del tratamiento coincidirá con la duración del riesgo tromboembólico venoso, según la estimación del médico. Como norma general, se considera necesario mantener el tratamiento de 7 a 10 días, en base a los datos de los estudios clínicos realizados, que incluyeron únicamente pacientes inmovilizados por enfermedad aguda.

En condiciones normales, una dosis profiláctica de 20 mg (2.000 UI) o 40 mg (4.000 UI) no modifica las pruebas de coagulación, por lo que se hace innecesaria la monitorización rutinaria de dichas pruebas.

Prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea en la hemodiálisis:

- En los pacientes sometidos a sesiones de hemodiálisis repetidas, la prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea se obtiene inyectando una dosis de 0,6 a 1 mg/kg (60 - 100 UI/kg) en la línea arterial del circuito de diálisis, al comienzo de la sesión [0,8 a 1 mg (80- 100 UI/kg) para los casos de flujos bajos, unipunción, o

diálisis superior a 4 horas]. En general, para un paciente tipo de unos 60 kg de peso, una dosis de 40 mg (4.000 UI) es eficaz y bien tolerada. En caso de aparición de anillos de fibrina, se practicará una nueva inyección de 0,5 a 1 mg/kg (50 - 100 UI/kg), en función del tiempo que reste hasta el final de la diálisis.

- En pacientes de alto riesgo hemorrágico (en particular diálisis pre o post-operatorias), o que presenten un síndrome hemorrágico en evolución, las sesiones de diálisis se podrán efectuar utilizando una dosis de 0,4 - 0,5 mg/kg (40 - 50 UI/kg) (bipunción) o de 0,5 - 0,75 mg/kg (50 -75 UI/kg) (unipunción).

Tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida (con o sin embolia pulmonar):

La administración de Enoxatal debe realizarse por vía subcutánea, inyectando o bien una vez al día 1,5 mg/kg de peso o bien 1 mg/kg de peso (100 UI/kg) dos veces al día, Tanto en los pacientes hospitalizados como ambulatorios, la terapia con warfarina sódica debe iniciarse cuando sea apropiado (usualmente dentro de las 72 horas de iniciado Enoxatal). En pacientes con trastornos tromboembólicos complicados se recomienda la dosis de 1 mg/kg de peso dos veces al día. La duración del tratamiento es, generalmente, de 10 días. Salvo contraindicación expresa, debe iniciarse tratamiento anticoagulante por vía oral lo antes posible y continuar el tratamiento con enoxaparina hasta que se haya alcanzado el efecto anticoagulante terapéutico (2 a 3 de INR).

Tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q:

- La dosis recomendada de Enoxatal es 1 mg/kg de peso (100 UI/kg) cada 12 horas, por vía subcutánea y administrada conjuntamente con aspirina por vía oral (de 100-325 mg una vez al día, a menos que este contraindicado)
- En estos pacientes debe prescribirse el tratamiento con enoxaparina sódica durante un mínimo de 2 días y continuar hasta la estabilización clínica. La duración máxima del tratamiento es 8 días.

Tratamiento Infarto de Miocardio Agudo con elevación del segmento ST:

La dosis recomendada de Enoxatal es un único bolo de 30 mg administrado por vía endovenosa más una dosis de 1 mg/kg por vía subcutánea (SC), seguido de la administración de 1 mg/kg por vía subcutánea cada 12 horas (un máximo de 100 mg sólo para cada una de las dos primeras dosis SC, seguido de 1 mg/kg SC para las dosis siguientes). Para la dosificación en pacientes de edad igual o superior a 75 años, ver la sección de Pacientes de edad avanzada en Observaciones generales. Todos los pacientes deben recibir aspirina tan pronto como se detecta que tienen STEMI, y deben ser mantenidos con 75 a 325 mg una vez al día, a menos que esté contraindicado.

Cuándo se administre conjuntamente con un trombolítico (fibrino específico o no-fibrino específico), Enoxatal deberá ser administrado entre 15 minutos antes y 30 minutos

después de la administración del trombolítico. Enoxatal puede administrarse de forma concomitante con ácido acetilsalicílico (aspirina).

La duración recomendada del tratamiento con Enoxatal es de 8 días como máximo o hasta el alta del hospital (lo que suceda primero).

Para pacientes sometidos a una Intervención Coronaria Percutánea (ICP): si la última dosis de Enoxatal SC fue administrada dentro de las 8 horas anteriores al inflado del globo, no es necesario la administración de ninguna dosis adicional. Si la última dosis SC fue administrada en el periodo anterior a las 8 horas previas al inflado de globo, debe ser administrado un bolo vía endovenosa de 0,3 mg/kg de Enoxatal.

Observaciones generales:

Las jeringas precargadas están listas para su empleo y no deben ser purgadas antes de la inyección.

Pacientes de edad avanzada: Para el tratamiento del IAMEST en pacientes con edad mayor o igual a 75 años no administrar inicialmente el bolo por vía endovenosa. Iniciar el tratamiento con 0,75 mg/kg por SC cada 12 horas (sólo para las dos primeras dosis un máximo de 75 mg SC, seguido de 0,75 mg/kg SC para las siguientes dosis).

Para el resto de indicaciones no se necesita ninguna reducción de la dosis, a menos que la función renal esté alterada.

Niños: la seguridad y la eficacia de la enoxaparina en niños no han sido establecidas.

Insuficiencia hepática: en estos pacientes no se necesita ningún ajuste posológico a las dosis usadas en la profilaxis.

Insuficiencia renal:

- **Insuficiencia renal grave:**
En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30m1/min) se requiere un ajuste posológico, según se indica a continuación, ya que la exposición a la enoxaparina se incrementa significativamente en estos pacientes.

Se recomiendan los siguientes ajustes posológicos en el tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida y en el tratamiento de la angina inestable e infarto agudo de miocardio sin onda Q, e infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST:

Tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida:

Posología estándar:

1,5 mg/kg SC una vez al día.

1 mg/kg SC dos veces al día.
 Insuficiencia renal grave:
 1 mg/kg SC una vez al día
 1 mg/kg SC una vez al día

Tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q
 Posología estándar:
 1 mg/kg SC dos veces al día
 Insuficiencia renal grave:
 1 mg/kg SC una vez al día

Tratamiento del IAMEST agudo en pacientes < 75 años
 Posología estándar:
 30 mg bolo endovenoso más una dosis de 1 mg/kg SC seguido de 1 mg/kg SC dos veces al día (máximo 100 mg para cada una de las dos primeras dosis SC)
 Insuficiencia renal grave:
 30 mg bolo endovenoso más una dosis de 1 mg/kg SC seguido de 1 mg/kg SC una vez al día (máximo 100 mg sólo para la primera dosis SC).

Tratamiento del IAMEST agudo en pacientes ≥ 75 años
 Posología estándar:
 0,75 mg/kg SC dos veces al día sin administrar bolo IV inicial (máximo 75 mg para cada una de las dos primeras dosis SC).
 Insuficiencia renal grave:
 1 mg/kg SC una vez al día sin administrar bolo endovenoso inicial (máximo 100 mg sólo para la primera dosis SC)

Se recomiendan los siguientes ajustes posológicos en la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa)

Posología estándar:
 40 mg SC una vez al día
 Insuficiencia renal grave:
 20 mg SC una vez al día

Posología estándar:
 20 mg SC una vez al día
 Insuficiencia renal grave:
 20 mg SC una vez al día

Estos ajustes posológicos recomendados, no afectan a la indicación de hemodiálisis.

- Insuficiencia renal leve o moderada

Aunque no se necesita ningún ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) o leve (aclaramiento de creatinina 50 - 80 ml/min), se recomienda una monitorización clínica cuidadosa.

Anestesia espinal/epidural

Para pacientes que estén recibiendo anestesia espinal/epidural, ver sección 4.4: Anestesia espinal/epidural.

Forma de Administración:

Inyección subcutánea:

Enoxatal se administra en forma de inyección subcutánea para la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa, tratamiento de la trombosis venosa profunda (con o sin embolia pulmonar), tratamiento de la angina inestable e infarto agudo de miocardio sin onda Q y tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

Técnica para la inyección subcutánea:

La inyección debe ser administrada preferiblemente cuando el paciente esté acostado. Enoxatal se administra por inyección subcutánea profunda. Cuando se usan jeringas precargadas de 20 mg y 40 mg no expulse la burbuja de aire de la jeringa previamente a la inyección, para evitar la pérdida de fármaco. La administración debe ser de forma alterna entre la izquierda y derecha de la pared abdominal anterolateral o posterolateral.

La aguja debe ser introducida en toda su longitud de forma suave y verticalmente en un doblez de piel formado entre el pulgar y el índice. El doblez de la piel no debe ser liberado hasta que la inyección sea completa. No frote el sitio de inyección después de la administración.

Inyección IV en bolo:

Para el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. El tratamiento se inicia con una sola inyección vía endovenosa en bolo e inmediatamente seguido por una inyección subcutánea.

Técnica de Inyección para bolo intravenoso (sólo para la indicación de IAMEST agudo):

Enoxaparina sódica debe ser administrada a través de una línea intravenosa. No debe ser mezclado ni co-administrado con otros fármacos. Para evitar la posible mezcla de Enoxatal con otros medicamentos, el acceso intravenoso escogido debe ser limpiado con una cantidad suficiente de solución salina o de dextrosa de forma previa y posteriormente a la administración del bolo de Enoxatal para así limpiar el puerto del fármaco. Enoxatal puede ser administrado con seguridad en una solución salina normal (0,9%) o 5% dextrosa en agua.

Para el bolus inicial de 30 mg, utilizando una jeringa precargada y graduada de enoxaparina sódica, desechar el volumen sobrante de manera que queden únicamente 30 mg (0,3 ml) en la jeringa. Entonces la dosis de 30 mg puede inyectarse directamente en la línea intravenosa.

Para pacientes sometidos a una Intervención Coronaria Percutánea (ICP), si la última dosis SC fue administrada en el periodo anterior a las 8 horas previas al inflado de globo, debe ser administrado un bolo vía endovenosa de 0,3 mg/kg.

Se recomienda diluir el fármaco en 3 mg/ml para asegurar con exactitud el pequeño volumen que debe inyectarse.

Para obtener una solución de 3 mg/ml, utilizando una jeringa precargada de 60 mg de enoxaparina sódica, se recomienda utilizar una bolsa de infusión de 50 ml (i.e. usando o una solución salina normal (0,9%) o 5% de dextrosa en agua) de la siguiente manera:

Extraer 30 ml de la bolsa de perfusión con una jeringa y deséchelo. Inyecte la totalidad del contenido de la jeringa de 60 mg de enoxaparina sódica en los restantes 20 ml de la bolsa. Agitar suavemente el contenido de la bolsa. Extraiga con una jeringa el volumen requerido de solución diluida en la línea intravenosa.

Una vez realizada la dilución, el volumen a inyectar se calcula utilizando la siguiente fórmula (Volumen de solución diluida (ml) = Peso del paciente (kg) x 0,1) o utilizando la tabla de abajo. Se recomienda preparar la dilución inmediatamente justo antes de su uso.

Peso (kg)	Dosis requerida (0,3 mg/kg) (mg)	Volumen a inyectar cuando está diluida hasta una concentración final de 3 mg/ml (ml)
45	13,5	4,5
50	15	5
55	16,5	5,5
60	18	6
65	19,5	6,5
70	21	7
75	22,5	7,5
80	24	8
85	25,5	8,5
90	27	9
95	28,5	9,5
100	30	10

Inyección línea arterial:

Se administra a través de la línea arterial de un circuito de diálisis para la prevención de la formación de un trombo en la circulación extra-corpórea durante hemodiálisis.

No debe ser administrado vía intramuscular.

La jeringa precargada está lista para su uso inmediato. El uso de una jeringa de tuberculina o equivalente está recomendado cuando se usan frascos de dosis múltiples para asegurar la retirada del volumen apropiado del medicamento.

Vía de Administración: Subcutánea / Intravascular durante hemodiálisis.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica- Uso Institucional

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015013180 generado por concepto emitido mediante Acta No. 21 de 2015, numeral 3.1.3.9., para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica para los productos de la referencia.

Adicionalmente el interesado presenta alcance mediante radicado 2016016543 al radicado 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 para ser revisado con el radicado 2016016543 del 12/02/2016

3.1.3.4. INSULEX R 100 UI/ML (INSULINA HUMANA)

Expediente : 20013207
 Radicado : 2016006682
 Fecha : 25/01/2016
 Fecha CR : 02/02/2016
 Interesado : Pisa Farmacéutica de Colombia S.A.
 Fabricante : Laboratorios Pisa S.A. DE C.V.

Composición: Insulina humana 100.000 UI

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: La insulina se utiliza en el tratamiento de pacientes insulino-dependientes y en el control de pacientes diabéticos descompensados no insulino-dependientes; La insulina humana rápida puede ser útil en la preparación del paciente diabético que será sometido a cirugía y en el tratamiento del coma hiperglucémico. También es útil en el control de la glucosa del paciente diabético que cursa con trauma o infección grave, así como en el control de la glucosa durante el embarazo.

Este tipo de insulina puede ser utilizado de manera cotidiana bajo prescripción médica y de acuerdo a cada paciente en particular.

Contraindicaciones: (Del Documento) Hipersensibilidad al medicamento. Se contraindica en cualquier tipo de insulina en estado de hipoglucemia.

Precauciones y advertencias: Los requerimientos de insulina pueden ser alterados por diversos factores tales como presencia de infección, tensión emocional, trauma quirúrgico o accidental, pubertad, embarazo e insuficiencia renal o hepática.

De la misma manera puede ser necesario ajustar la dosis de insulina si los pacientes aumentan su actividad física o si modifican su hábito dietético.

Algunos pacientes al cambiar de insulina de origen animal a insulina pueden requerir que sea reducida la dosis como prevención de una posible hipoglicemia. Generalmente se considera, que si la dosis por día es menor a las 40 unidades el paciente deberá ser hospitalizado para realizar la transferencia a otras insulinas.

Reacciones adversas: Los efectos adversos que pueden presentarse, aunque en forma aislada son: alergia local, lipodistrofia, resistencia a la insulina y reacciones de hipersensibilidad.

En algunos casos, el paciente puede presentar hipoglicemia al cambiar de una insulina de origen animal a la insulina humana, por lo que se requiere vigilancia estricta al efectuar el cambio.

Interacciones: Medicamentos tales como los anticonceptivos orales, corticoesteroides o terapia sustitutiva tiroidea pueden aumentar los requerimientos de insulina.

Puede llegar a requerirse una disminución en la dosis de insulina cuando el paciente recibe medicamentos como hipoglucemiantes orales, salicilatos, antibióticos del tipo de las sulfamidas, bloqueadores beta-adrenérgicos y algunos antidepresivos.

Dosificación y Grupo Etario: Se determina la dosis de acuerdo a los requerimientos del paciente.

Vía de administración: Vía subcutánea

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

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

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

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

3.1.3.5. HUMULIN R SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 27191
 Radicado : 2015102214
 Fecha : 25/01/2016
 Interesado : Eli Lilly Interamerica Inc.
 Fabricante : Lilly France S.A.S.

Composición: Cada mL contiene Insulina Humana (origen ADN Recombinante) 100UI

Forma farmacéutica: Solucion Inyectable

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

Contraindicaciones: Humulin está contraindicado durante los episodios de hipoglucemia. Humulin está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la insulina humana o a cualquiera de los excipientes de la Fórmula.

Precauciones y advertencias:

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

Algunos pacientes que usan Humulin pueden requerir un cambio en la dosis usada con insulinas de origen animal. La necesidad de hacer un ajuste puede presentarse con la primera dosis o en el transcurso de varias semanas o meses. **Hipoglucemia:** La hipoglucemia es el evento adverso más frecuente entre los usuarios de insulina

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

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

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

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

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

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

Reacciones adversas:

La hipoglucemia es la reacción adversa que con más frecuencia puede sufrir un paciente diabético durante la terapia con insulina. Una hipoglucemia grave puede producir la pérdida del conocimiento y, en casos extremos, muerte. No se presenta una frecuencia específica para la hipoglucemia dado que la hipoglucemia es el resultado tanto de la dosis de insulina como de otros factores, por ejemplo, la dieta o la cantidad de ejercicio del paciente.

La alergia local en los pacientes es frecuente (1/100 a $<1/10$). Se manifiesta como enrojecimiento, hinchazón y picor en el lugar de inyección de la insulina. En general, esta situación remite al cabo de unos días o semanas. En algunos casos, las reacciones locales pueden ser debidas a factores distintos a la insulina, tales como irritantes en el agente limpiador de la piel o a una mala técnica de inyección.

La alergia sistémica, que es muy rara ($<1/10.000$) pero potencialmente más grave, es una alergia generalizada a la insulina. Puede producir una erupción en todo el cuerpo, dificultad respiratoria, sibilancias, disminución de la presión arterial, aceleración del pulso o sudoración. Los casos graves de alergia generalizada pueden poner en peligro la vida del enfermo. En el caso poco frecuente de una alergia grave a Humulin®, ésta requiere tratamiento inmediato.

Puede ser necesario un cambio de insulina o un tratamiento de desensibilización. La lipodistrofia en el lugar de la inyección es poco frecuente (1/1.000 a $<1/100$).

Se han notificado casos de edema con tratamientos insulínicos, especialmente si el control metabólico previo es deficiente y se mejora con un tratamiento intensivo de insulina.

Notificación de sospechas de reacciones adversas: Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización.

Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas

Interacciones:

Se sabe que una serie de medicamentos interactúan con el metabolismo de la glucosa y por ello se deberá consultar al médico si se toman otros medicamentos además de la insulina humana (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso). El médico debe por lo tanto tener en cuenta las posibles interacciones y debe preguntar siempre a sus pacientes sobre cualquier medicamento que estén tomando.

Los requerimientos de insulina pueden aumentar debido a medicamentos con actividad hiperglucemiante, tales como glucocorticoides, hormonas tiroideas, hormona de crecimiento, danazol, simpaticomiméticos beta2 (tales como ritodrina, salbutamol, terbutalina), tiazidas.

Los requerimientos de insulina pueden disminuir en presencia de medicamentos con actividad hipoglucemiante, tales como hipoglucemiantes orales, salicilatos (por ejemplo, ácido acetil salicílico), ciertos antidepresivos (inhibidores de la monoamino oxidasa), ciertos inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina (IECAS) (captopril, enalapril), bloqueantes de los receptores de la angiotensina II, agentes beta7bloqueantes no selectivos y alcohol. Los análogos de somatostatina (octreotida, lanreotida) pueden disminuir o incrementar los requerimientos de dosis de insulina

Dosificación y Grupo Etario:

Esta indicado en adultos y niños:

La dosis debe ser determinada por el médico, según los requerimientos del paciente.

Humulin® R debe ser administrada por inyección subcutánea. También puede ser administrada por vía intravenosa.

La dosis inicial subcutánea o infusión intravenosa continua recomendada para Humulin R es de 0.5 a 1.2 Unidades (UI) por Kg de peso corporal al día, en dosis divididas.

La dosis de mantenimiento debe ser determinada por el médico tratante.

a) Preparación de la dosis: Los viales que contengan Humulin® R no requieren resuspensión y deben ser utilizados

solamente si la solución es transparente, incolora, sin partículas sólidas visibles y si tiene una apariencia acuosa.

Mezcla de insulinas - Humulin® R y Humulin® N: en primer lugar se debe introducir en la jeringuilla la insulina de acción más rápida, para prevenir la contaminación del vial con la preparación de acción retardada. Es aconsejable inyectar directamente después de hacer la mezcla. Sin embargo, si fuese necesario retrasar la inyección, se deberá seguir una rutina adecuada. Alternativamente, se puede utilizar una jeringuilla de Humulin® R y de Humulin® N por separado para administrar la cantidad correcta de cada formulación.

b) Inyección de la dosis

Inyectar la dosis correcta de insulina tal y como le haya indicado su médico o educador en diabetes.

Las zonas de inyección deben alternarse de tal forma que un mismo lugar de inyección no se utilice más de una vez al mes aproximadamente.

Vía de administración: Vía Intravenosa, Vía Subcutanea

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015013425 generado por concepto emitido mediante Acta No. 21 de 2015, numeral 3.1.3.6., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario.
- Aprobación del inserto versión CDS19NOV10 v4.0 (26JUN14) (fuente indy) y CDS19NOV10 v4.0 (26May15) (Fuente Mexico)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 21 de 2015, numeral 3.1.3.6., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio del producto, con la siguiente información:

Composición: Cada mL contiene Insulina Humana (origen ADN Recombinante) 100UI

Forma farmacéutica: Solucion Inyectable

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

Contraindicaciones: Humulin está contraindicado durante los episodios de hipoglucemia. Humulin está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la insulina humana o a cualquiera de los excipientes de la Fórmula.

Precauciones y advertencias:

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

Algunos pacientes que usan Humulin pueden requerir un cambio en la dosis usada con insulinas de origen animal. La necesidad de hacer un ajuste puede presentarse con la primera dosis o en el transcurso de varias semanas o meses. Hipoglucemia: La hipoglucemia es el evento adverso más frecuente entre los usuarios de insulina

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

desorientación, convulsiones, inconsciencia, coma y muerte

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

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

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

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

Reacciones adversas:

La hipoglucemia es la reacción adversa que con más frecuencia puede sufrir un paciente diabético durante la terapia con insulina. Una hipoglucemia grave puede producir la pérdida del conocimiento y, en casos extremos, muerte. No se presenta una frecuencia específica para la hipoglucemia dado que la hipoglucemia es el resultado tanto de la dosis de insulina como de otros factores, por ejemplo, la dieta o la cantidad de ejercicio del paciente.

La alergia local en los pacientes es frecuente (1/100 a <1/10). Se manifiesta como enrojecimiento, hinchazón y picor en el lugar de inyección de la insulina. En general, esta situación remite al cabo de unos días o semanas.

En algunos casos, las reacciones locales pueden ser debidas a factores distintos a la insulina, tales como irritantes en el agente limpiador de la piel o a una mala técnica de inyección

La alergia sistémica, que es muy rara (<1/10.000) pero potencialmente más grave, es una alergia generalizada a la insulina. Puede producir una erupción en todo el cuerpo, dificultad respiratoria, sibilancias, disminución de la presión arterial, aceleración del pulso o sudoración. Los casos graves de alergia generalizada pueden poner en peligro la vida del enfermo. En el caso poco frecuente de una alergia grave a Humulin®, ésta requiere tratamiento inmediato.

Puede ser necesario un cambio de insulina o un tratamiento de desensibilización. La lipodistrofia en el lugar de la inyección es poco frecuente (1 /1. 000 a <1/100).

Se han notificado casos de edema con tratamientos insulínicos, especialmente si el control metabólico previo es deficiente y se mejora con un tratamiento intensivo de insulina

Notificación de sospechas de reacciones adversas: Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización.

Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas

Interacciones:

Se sabe que una serie de medicamentos interactúan con el metabolismo de la glucosa y por ello se deberá consultar al médico si se toman otros medicamentos además de la insulina humana (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso). El médico debe por lo tanto tener en cuenta las posibles interacciones y debe preguntar siempre a sus pacientes sobre cualquier medicamento que estén tomando.

Los requerimientos de insulina pueden aumentar debido a medicamentos con actividad hiperglucemiante, tales como glucocorticoides, hormonas tiroideas, hormona de crecimiento, danazol, simpaticomiméticos beta2 (tales como ritodrina, salbutamol, terbutalina), tiazidas.

Los requerimientos de insulina pueden disminuir en presencia de medicamentos con actividad hipoglucemiante, tales como hipoglucemiantes rales, salicilatos (por ejemplo, ácido acetil salicílico), ciertos antidepressivos (inhibidores de la monoamino oxidasa), ciertos inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina (IECAS) (captopril, enalapril), bloqueantes de los receptores de la angiotensina II, agentes beta7bloqueantes no selectivos y alcohol. Los análogos de somatostatina (octreotida, lanreotida) pueden disminuir o incrementar los requerimientos de dosis de insulina

Dosificación y Grupo Etario:

Esta indicado en adultos y niños:

La dosis debe ser determinada por el médico, según los requerimientos del paciente.

Humulin® R debe ser administrada por inyección subcutánea. También puede ser administrada por vía intravenosa.

La dosis inicial subcutánea o infusión intravenosa continua recomendada para Humulin R es de 0.5 a 1.2 Unidades (UI) por Kg de peso corporal al día, en dosis divididas.

La dosis de mantenimiento debe ser determinada por el médico tratante.

a) Preparación de la dosis: Los viales que contengan Humulin® R no requieren resuspensión y deben ser utilizados solamente si la solución es transparente, incolora, sin partículas sólidas visibles y si tiene una apariencia acuosa.

Mezcla de insulinas - Humulin® R y Humulin® N: en primer lugar se debe introducir en la jeringuilla la insulina de acción más rápida, para prevenir la contaminación del vial con la preparación de acción retardada. Es aconsejable inyectar directamente después de hacer la mezcla. Sin embargo, si fuese necesario retrasar la inyección, se deberá seguir una rutina adecuada. Alternativamente, se puede utilizar una jeringuilla de Humulin® R y de Humulin® N por separado para administrar la cantidad correcta de cada formulación.

b) Inyección de la dosis

Inyectar la dosis correcta de insulina tal y como le haya indicado su médico o educador en diabetes.

Las zonas de inyección deben alternarse de tal forma que un mismo lugar de inyección no se utilice más de una vez al mes aproximadamente.

Vía de administración: Vía Intravenosa, Vía Subcutanea

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión CDS19NOV10 v4.0 (26JUN14) (fuente indy) y CDS19NOV10 v4.0 (26May15) para el producto de la referencia.

3.1.3.6. OMNITROPE SOLUCION INYECTABLE EN CARTUCHO DE 10 mg / 1.5 mL

Expediente : 20022714
 Radicado : 2015144022
 Fecha : 29/10/2015
 Interesado : Novartis de Colombia S.A.
 Fabricante : Sandoz GMBH

Composición: Cada 1.5 mL contiene 10 mg de somatropina recombinante (30 U.I.)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Lactantes, niños y adolescentes con: trastorno del crecimiento debido a secreción insuficiente de la hormona de crecimiento (GH); trastorno del crecimiento asociado a síndrome de Turner; trastorno del crecimiento asociado a insuficiencia renal crónica; trastorno del crecimiento (puntuación de la desviación estándar actual de la talla (SDS) < 2.5 y sds < -1 ajustada para los padres) en niños y adolescentes nacidos con baja talla para su edad gestacional (PEG), con un peso al nacer y/o longitud por debajo de - 2 desviación estándar (DE), que no alcanzaron el estirón de crecimiento (velocidad de crecimiento (VC) sds < 0 durante el último año) a los cuatro años de edad o más.; el síndrome de Prader - Willi (SPW) para la mejoría del crecimiento y composición corporal.

El diagnóstico de spw debe ser confirmado por pruebas genéticas apropiadas.

Adultos: Terapia de sustitución en los adultos con deficiencia pronunciada de la hormona de crecimiento, se define como pacientes con deficiencia grave de la hormona de crecimiento en la edad adulta, a los pacientes con patología pituitaria hipotalámica conocida y con, por lo menos, una deficiencia hormonal de pituitaria conocida que no sea prolactina. Estos pacientes deben someterse a una prueba dinámica única, para así diagnosticar o excluir una deficiencia de la hormona del crecimiento.

En los pacientes con un comienzo de deficiencia gh aislada en la niñez (sin pruebas de enfermedad hipotálamo-hipofisaria o de la irradiación craneal). Se recomiendan dos

pruebas dinámicas, excepto en aquellos que presenten concentraciones bajas de ig-i (sds <-2) que pueden ser considerados para recibir una sola prueba. El punto de corte de la prueba dinámica debe ser escrito.

Posología: La posología y la pauta de dosificación deben individualizarse; trastorno del crecimiento debido a secreción insuficiente de la hormona del crecimiento en los pacientes pediátricos; en términos generales se recomienda una dosis de 0.025 a 0.035 mg / kg de peso corporal por día o de 0.7 a 1.0 mg/ m (2) (metro cuadrado) de superficie corporal por día incluso dosis más altas han sido utilizadas. síndrome de Prader Willi para la mejora del crecimiento y composición corporal en los pacientes pediátricos: en general se recomienda una dosis de 0.035 mg/kg de peso corporal por día o 1.0 mg / metro cuadrado de superficie corporal por día, no exceder las dosis diarias de 2.7 mg.; trastorno del crecimiento asociado al síndrome de Turner: se recomienda una dosis de 0.045 a 0.050 mg/kg de peso corporal al día o 1.4 mg/ metro cuadrado de superficie corporal; trastorno del crecimiento asociado a insuficiencia renal crónica: se recomienda una dosis de 1.4 mg/ metro cuadrado de superficie corporal al día (de 0.045 a 0.050 mg/kg de peso corporal al día); trastorno del crecimiento en los niños y adolescentes nacidos con baja talla para su edad gestacional (epg): se recomienda una dosis de 0.035 mg/kg de peso corporal pro día o (1 mg/metro cuadrado de superficie corporal por día)

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la somatropina o a alguno de los excipientes: La somatropina no debe usarse cuando existan indicios de actividad tumoral. Debiendo completarse el tratamiento antitumoral antes de inicial el tratamiento con somatropina. La somatropina no debe usarse en la promoción del crecimiento en los pacientes con epífisis cerradas. Los pacientes con enfermedad crítica aguda que presenten complicaciones después de cirugía cardiaca abdominal aguda o enfermedades similares no deben ser tratados con somatropina.

Precauciones y Advertencias: La dosis diaria máxima recomendada no debe ser excedida.

Sensibilidad a insulina:

Somatropina puede inducir un estado de resistencia a la insulina. Para pacientes con diabetes mellitus, la dosis de insulina puede requerir un ajuste cuando se instituye la terapia de somatropina. Los pacientes con diabetes, intolerancia a la glucosa, o factores de riesgo adicionales para diabetes deben ser monitoreados de cerca durante la terapia de somatropina.

Función tiroidea:

La hormona de crecimiento aumenta la conversión extra tiroidea de T₄ a T₃, que puede resultar en una reducción del T₄ sérico y un aumento de las concentraciones séricas de T₃. Si bien los niveles hormonales tiroideos periféricos han permanecido dentro de los rangos de referencia de sujetos sanos, teóricamente puede presentarse hipotiroidismo

en sujetos con hipotiroidismo subclínico. Por esta razón, es necesario proceder al monitoreo de la función tiroidea en todos los pacientes. En pacientes con hipopituitarismo en la terapia estándar de remplazo, el efecto potencial del tratamiento con la hormona de crecimiento en la función tiroidea debe ser monitoreado de cerca.

En la deficiencia de hormona de crecimiento, secundaria al tratamiento de enfermedad maligna, se recomienda dar atención a los signos de relapso de la malignidad.

En pacientes con perturbaciones endocrinas, incluyendo la deficiencia de hormona de crecimiento, puede presentarse deslizamiento de la epífisis de la cadera con más frecuencia que en la población general. Los pacientes que cojeen durante el tratamiento con somatropina deben ser examinados clínicamente.

En infantes sobrevivientes de cáncer, se ha reportado un riesgo incrementado de un segundo neoplasma en pacientes tratados con somatropina después de su primer neoplasma. Tumores intracraneales, en particular meningiomas, en pacientes tratados con radiación a la cabeza para el primer neoplasma, fueron los más comunes de estos segundos neoplasmas.

Hipertensión crañiana benigna:

En caso de dolor de cabeza severo o recurrente, problemas visuales, náusea y/o vómito, se recomienda una fundoscopia para edema papilar. Si se confirma el edema papilar, se debe considerar un diagnóstico de hipertensión crañiana benigna y, si es apropiado, se deberá discontinuar el tratamiento con hormona de crecimiento. Actualmente, las evidencias son insuficientes para poder recomendar un procedimiento específico sobre la continuación del tratamiento con hormonas de crecimiento en pacientes con hipertensión crañiana resuelta. Si el tratamiento de hormonas de crecimiento es retomado, se requiere el monitoreo cuidadoso para síntomas de hipertensión crañiana.

Leucemia:

Se ha reportado la ocurrencia de leucemia en un número reducido de pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento, algunos de los cuales fueron tratados con somatropina. Sin embargo, no hay evidencias de que la incidencia aumente en los receptores de hormonas de crecimiento sin factores de predisposición.

Anticuerpos:

Tal como ocurre con todos los productos con contenido de somatropina, un pequeño porcentaje de pacientes pueden desarrollar anticuerpos a somatropina. Somatropina ha dado origen a la formación de anticuerpos en cerca del 1% de los pacientes. La capacidad de unión de estos anticuerpos es baja y no produce efecto en la tasa de crecimiento. Las pruebas para anticuerpos de somatropina deben ser realizadas en todos los pacientes que presenten falta de respuesta sin explicación.

La apnea del sueño debe ser evaluada antes del inicio del tratamiento con hormonas de crecimiento por medio de métodos reconocidos como sean la polisomnografía u oximetría durante la noche, y monitoreados si hay sospecha de apnea del sueño.

Si durante el tratamiento con somatropina los pacientes muestran signos de obstrucción de las vías respiratorias superiores (incluyendo inicio o aumento de la ronquera), habrá que interrumpir el tratamiento y proceder a una nueva evaluación de ENT.

Todos los pacientes con PWS deben ser monitoreados si hay sospecha de apnea del sueño.

Los pacientes deben ser monitoreados para signos de infección respiratoria, que deben ser diagnosticados lo más pronto posible y tratados agresivamente.

Todos los pacientes con PWS deben tener control de peso efectivo antes y durante el tratamiento con hormonas de crecimiento.

La escoliosis es común en pacientes con PWS. La escoliosis puede progresar en cualquier niño durante el crecimiento rápido. Los signos de escoliosis pueden ser monitoreados durante el tratamiento.

La experiencia con el tratamiento prolongado en adultos y en pacientes con PWS es limitada.

Niños pequeños para la edad de gestación (*small for gestational age, SGA*):
En niños pequeños con SGA, se deben excluir otras razones médicas o tratamientos que podrían explicar la perturbación del crecimiento antes de dar inicio al tratamiento.

En niños SGA, se recomienda medir la insulina y la glucosa sanguínea en ayuno antes del inicio del tratamiento, y de ahí en adelante cada año. En pacientes con aumento de riesgo de diabetes mellitus (por ej. historia familiar de diabetes, obesidad, resistencia severa a la insulina, acanthosis nigricans), se debe realizar la prueba de tolerancia a la glucosa oral (*oral glucose tolerance testing, OGTT*). Si se presenta diabetes manifiesta, no se debe administrar la hormona de crecimiento.

En niños SGA, se recomienda medir el nivel de IGF-I antes del inicio del tratamiento y de ahí en adelante dos veces al año. Si en las mediciones repetidas de los niveles de IGF-I exceden +2 SD comparadas con las referencias existentes para la edad y el estado de pubertad, el ratio IGF-I / IGFBP-3 puede tenerse en cuenta para considerar el ajuste de dosis.

La experiencia con el inicio del tratamiento en pacientes SGA cercanos al inicio de la pubertad es limitada. Por esta razón, no se recomienda iniciar el tratamiento cerca del

inicio de la pubertad. La experiencia en pacientes con síndrome de Silver-Russell es limitada.

Parte del aumento de estatura obtenido al tratar niños de baja estatura nacidos con SGA con la hormona de crecimiento puede perderse si el tratamiento es suspendido antes de que alcance la estatura final.

Insuficiencia renal crónica:

En la insuficiencia renal crónica, la función renal debe estar por debajo del 50% de lo normal antes de iniciar la terapia. Para verificar la perturbación del crecimiento, se debe acompañar el crecimiento durante un año antes de la institución de la terapia. Durante este periodo, el tratamiento conservador para la insuficiencia renal (que incluye control de la acidosis, hiperparatiroidismo y estado nutricional) ya debe estar establecido y debe ser mantenido durante el tratamiento.

El tratamiento debe ser descontinuado en caso de trasplante renal.

Hasta la fecha, no hay disponibles datos sobre la estatura final en pacientes con insuficiencia renal crónica tratados con somatropina.

Pancreatitis en los niños:

Los niños tratados con somatropina tienen un mayor riesgo de desarrollar pancreatitis comparados con los adultos tratados con somatropina. Si bien es rara, se debe considerar la pancreatitis en niños tratados con somatropina quienes desarrollen dolor abdominal

Dosificación y Grupo Etario: Sólo debe recibir este medicamento de un médico que tenga experiencia con la hormona de crecimiento y que haya confirmado su diagnóstico.

Dosificación recomendada

La dosis depende de su tamaño, de la afección para la que recibe tratamiento y de lo bien que funcione la hormona de crecimiento en usted. Todas las personas son diferentes. El médico le aconsejará acerca de su dosis individualizada de Omnitrope en miligramos (mg) a partir de su peso corporal en kilogramos (kg) o por su superficie corporal, calculada a partir de su estatura y peso en metros cuadrados (m²), así como su pauta de tratamiento. No cambie la dosificación y la pauta de tratamiento sin consultarle al médico.

Niños con deficiencia de la hormona de crecimiento:

0,025 a 0,035 mg/kg de peso corporal al día o 0,7 a 1,0 mg/m² de superficie corporal al día. Pueden utilizarse dosis más altas. Cuando la deficiencia de hormona de crecimiento continúa durante la adolescencia, Omnitrope® debe continuarse hasta finalizar el desarrollo físico.

Niñas con síndrome de Turner:

0,045 a 0,050 mg/kg de peso corporal al día o 1,4 mg/m² de superficie corporal al día.

Niños con insuficiencia renal crónica:

0,045 a 0,050 mg/kg de peso corporal al día o 1,4 mg/m² de superficie corporal al día).

Pueden ser necesarias dosis más altas si la velocidad de crecimiento es demasiado baja.

Puede ser necesario un ajuste de la dosis después de seis meses de tratamiento.

Niños con síndrome de Prader-Willi:

0,035 mg/kg de peso corporal al día o 1,0 mg/m² de superficie corporal al día. La

dosificación diaria no debe ser superior a 2,7 mg. El tratamiento no debe utilizarse en los

niños que casi han dejado de crecer después de la pubertad.

Niños nacidos más pequeños o más ligeros que lo esperado y con un trastorno del crecimiento:

0,035 mg/kg de peso corporal al día o 1,0 mg/m² de superficie corporal al día. Es

importante continuar el tratamiento hasta que se alcance la estatura final. El tratamiento

debe suspenderse después del primer año si no responde, o si ha alcanzado la estatura

final y dejado de crecer.

Adultos con deficiencia de la hormona de crecimiento:

Si la deficiencia de la hormona de crecimiento comienza durante la vida adulta, debe

comenzar con 0,15 a 0,3 mg al día. Esta dosificación debe aumentarse gradualmente

según los resultados de los análisis de sangre, así como la respuesta clínica y los efectos

secundarios. La dosis de mantenimiento diaria rara vez es superior a 1,0 mg diarios. Las

mujeres pueden necesitar dosis más altas que los hombres. La dosificación debe vigilarse

cada seis meses. Debe utilizarse la dosis mínima eficaz. Siga las instrucciones que le

haya dado el médico.

Vía de Administración: Subcutanea

Interacciones: El tratamiento concomitante con glucocorticoides puede inhibir los efectos

promotores del crecimiento de los productos con contenido de somatropina. Siendo así,

los pacientes tratados con glucocorticoides deben ser objeto de monitoreo cuidadoso de

su crecimiento para evaluar el potencial impacto del tratamiento con glucocorticoides en

el crecimiento

Los datos de un estudio de interacción realizado con pacientes con deficiencia de

hormona de crecimiento sugiere que la administración de somatropina puede aumentar

la depuración de compuestos que se sabe son metabolizados por las isoenzimas de

citocromo P450. La depuración de compuestos metabolizados por el citocromo P 450

3A4 (por ejemplo, esteroides sexuales, corticoesteroides, anticonvulsivantes y

ciclosporina) puede aumentar especialmente, conllevando a menores niveles

plasmáticos de estos compuestos. El significado clínico de este hecho no es conocido.

Efectos Adversos: Los pacientes con deficiencia de la hormona de crecimiento se caracterizan por el déficit de volumen extracelular. Cuando se inicia el tratamiento con somatropina, este déficit es rápidamente corregido. En pacientes adultos, las reacciones adversas relacionadas con la retención de líquidos, como sean el edema periférico, rigidez musculo-esquelética, artralgia, mialgia y parestesia son comunes. En general estos eventos adversos son leves a moderados, presentándose en los primeros meses de tratamiento y desapareciendo espontáneamente o con la reducción de la dosis.

La incidencia de estos efectos adversos está relacionada con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y posiblemente inversamente relacionada con la edad del paciente en el inicio de la deficiencia de hormona de crecimiento. Estos efectos adversos son poco comunes en los niños.

Somatropina ha dado origen a la formación de anticuerpos en aproximadamente el 1% de los pacientes. La capacidad de unión de estos anticuerpos ha sido baja y no se han observado cambios clínicos asociados con su formación.

Los efectos no deseados han sido observados y reportados durante el tratamiento con somatropina con las frecuencias a continuación: Muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy rara ($< 1/10,000$), no conocido (no puede ser estimado de la data disponible)

Ensayos clínicos en niños con déficit de hormona de crecimiento

Tratamiento a largo término de niños con problemas de crecimiento debido a insuficiente secreción de hormona de crecimiento

Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos):
Poco común: Leucemia †

Desordenes del metabolismo y la nutrición:

No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso:

No conocido: Parestesia*, hipertensión benigna intracraneal

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo:

Poco comunes: Artralgia*

No conocidas: Mialgia*, rigidez musculo esquelética*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración:

Muy comunes: Reacción en el sitio de inyección^s

No conocidas: Edema periférico*

Investigaciones:

No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo ‡

* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

§ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

† Reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero a incidencia parece ser similar en niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

Ensayos clínicos en niños con insuficiencia renal crónica

Tratamiento a largo termino de niños con deficiencia de crecimiento debida a insuficiencia renal crónica

Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos):

No conocido: Leucemia †

Desordenes del metabolismo y la nutrición:

No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso:

No conocido: Parestesia*, hipertensión benigna intracraneal

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo:

No conocidas: Artralgia*, Mialgia*, rigidez musculo esquelética*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración:

Comunes: Reacción en el sitio de inyección§

No conocidas: Edema periférico*

Investigaciones:

No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo ‡

* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la

edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

§ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

† Reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero a incidencia parece ser similar en niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

Ensayos clínicos en niños con SGA

Tratamiento a largo termino de niños con perturbaciones del crecimiento debidas a nacidos pequeños para la edad gestacional

Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos):
No conocido: Leucemia †

Desordenes del metabolismo y la nutrición:
No conocido: Diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso:
No conocido: Parestesia*, hipertensión benigna intracraneal

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo:
Poco común: Artralgia*
No conocidas: Mialgia*, rigidez musculo esquelética*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración:
Comunes: Reacción en el sitio de inyección§
No conocidas: Edema periférico*

Investigaciones:
No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo ‡

* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

§ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

† Reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero a incidencia parece ser similar en niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

Ensayos clínicos en PWS

Tratamiento a largo término y mejora de la postura corporal de niños con perturbación de crecimiento debida a síndrome de Prader-Willi

Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos):
No conocido: Leucemia †

Desordenes del metabolismo y la nutrición:
No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso:
Común: Parestesia*, hipertensión benigna intracraneal

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo:
Común: Artralgia*, Mialgia*,
No conocidas: rigidez musculo esquelética*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración:
Comunes: Edema periférico*
No conocidas: Reacción en el sitio de inyección\$

Investigaciones:
No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo ‡

* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

\$ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

† Reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero a incidencia parece ser similar en niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

Ensayos clínicos en adultos con GHD

Terapia de reemplazo en adultos con deficiencia de hormona de crecimiento

Desordenes del metabolismo y la nutrición:

No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso:

Comun: Parestesia*, síndrome del túnel carpal

No conocidas: hipertensión craneal benigna

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo:

Muy Común: Artralgia*,

Común: Mialgia*, rigidez musculo esquelética*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración:

Muy Comunes: Edema periférico*

No conocidas: Reacción en el sitio de inyección\$

Investigaciones:

No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo ‡

* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

\$ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

Reducción de niveles de cortisol sérico:

Se ha reportado que Somatropina reduce los niveles de cortisol sérico, posiblemente por afectar las proteínas transportadoras o por afectar el clearance hepático. La relevancia clínica de estos hallazgos puede ser limitada. No obstante, el reemplazo de la terapia de corticosteroides debe ser optimizada antes del inicio de la terapia con somatropina.

Síndrome de Prader-Willi:

En la experiencia de post-mercadeo se han reportado casos raros de muerte súbita en pacientes afectados por el síndrome de Prader-Willi tratados con somatropina, aunque no ha sido demostrada una relación causal.

Leucemia:

Casos de leucemia (raros o muy raros) han sido reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina e incluidos en la experiencia post-mercadeo. No obstante, no hay evidencia de un riesgo incrementado de leucemia sin factores de predisposición, tales como radiación al cerebro o a la cabeza.

Deslizamiento de la epífisis capital femoral y la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes

Deslizamiento de la epífisis capital femoral y la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes han sido reportados en niños tratados con hormona de crecimiento.

Deslizamiento de la epífisis capital femoral ocurre más frecuentemente en casos de desórdenes endocrinos y Legg-Calvé-Perthes es más frecuente en casos de estatura corta. Pero se desconoce si estas dos patologías, son más frecuentes o no cuando hay tratamiento con somatropina. El diagnóstico debe ser considerado en un niño con falta de confort o dolor en cadera o rodilla.

Otras reacciones adversas:

Otras reacciones adversas pueden ser consideradas como efectos de clase de somatropina, tales como posible hiperglicemia causada por sensibilidad disminuida a la insulina, decrecimiento de los niveles de tiroxina libre e hipertensión craneal benigna.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica para renovación de registro sanitario
- Inserto versión enero de 2015 en evaluación en comisión revisora radicado 2015108994

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

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

3.1.3.6. PENTAXIM

Expediente : 19935127
 Radicado : 2015138974
 Fecha : 2015/10/20
 Interesado : Sanofi Pasteur S.A.

Composición: Cada dosis de 0,5 ml contiene toxoide purificado de difteria =30 iu, toxoide purificado de tétano =40, iu, toxoide purificado adsorbido de pertussis 25,0mcg, hemaglutinina filamentosa 25 mcg, virus de poliomieltis inactivados tipo 1 40,0ud, virus de poliomieltis inactivados tipo 2 8, ud, virus de poliomieltis inactivados tipo 3 32,0 ud, polisacarido de haemophilus influenzae tipo b combinado a la proteína tetanica 18-30 mcg 10,0mcg.

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a suspensión inyectable

Indicaciones: Se recomienda para la prevención conjunta de las infecciones invasivas por haemophilus influenza tipo b (meningitis, septicemias, celulitis, artritis, epiglotitis...), de la difteria, el tétanos, la tos ferina y la poliomieltis; como dosis de refuerzo a la edad de 16 - 18 meses despues de la primera vacunación con las vacunas tetravalentes (antidifterica, antitetanica, anti tos ferina y antipoliomelítica) o pentavalente (antidifterica, antitetanica, anti tos ferina, antipoliomelítica y anti hemophilus influenza tipo b) que incluye la tos ferina tradicional con gérmenes enteros.

Contraindicaciones: Encefalopatias evolutivas, con convulsiones o no. Fuerte reacción acontecida en las 48 horas siguientes a la inyección de una vacuna anterior; fiebre de 40° c o más, síndrome de llanto persistente, convulsión febril o no, síndrome de hipotonía-hiporeactivad. En los anteriores casos es conveniente continuar la vacunación con una vacuna que no incluya protección contra la tos ferina. Reacciones de hipersensibilidad inmediata consecutivas a la inyección anterior (urticaria generalizada, edema de quincke, choque anafiláctico). Hipersensibilidad a alguno de los componentes de la vacuna. No inyectar por vía intravascular, ni intradérmica. En caso de fiebre, enfermedad aguda, infecciones en particular, o enfermedad crónica en periodo evolutivo es preferible diferir la vacunación. Es fundamental vigilar la temperatura durante las 48 horas siguientes a la vacunación y administrar regularmente un tratamiento antipirético durante las 48 horas. La vacuna puede administrarse a niños que presenten un estado de inmunosupresión congénita o adquirida, sabiendo que en función del estado del sistema inmunitario, la respuesta a la vacuna podría ser más débil. En niños que estén recibiendo untratamiento a base de inmunosupresores (corticoterapia, quimioterapia antimitósic, etc.) Es aconsejable esperar al final del tratamiento para la vacunación. Utilizar eta vacuna con

precaución en individuos que presenten hipersensibilidad conocida aneomicina, estreptomycinina y polimixina B.

Edema facial, inflamación brusca de la cara y cuello (edema de quincke) o reacción generalizada: malestar brutal y grave, con disminución de la presión arterial, aceleración del ritmo cardiaco asociado a problemas respiratorios y problemas digestivos (reacción anafiláctica, choque).

El grupo técnico de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Resumen de características del producto versión 8 septiembre 2014
- Información para prescribir versión 8 septiembre 2014
- Inserto versión 07/2015// RCP 09/2014.

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:

- **Resumen de características del producto versión 8 septiembre 2014**
- **Información para prescribir versión 8 septiembre 2014**
- **Inserto versión 07/2015// RCP 09/2014.**

3.1.3.4 ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE

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

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

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de estados originados en la deficiencia relativa o absoluta de eritropoyetina sérica tales como: tratamiento de la anemia asociada con falla renal crónica, en pacientes pediátricos y adultos en hemodiálisis y en diálisis peritoneal.

Tratamiento de anemia severa de origen renal acompañada de síntomas clínicos, con insuficiencia renal en pacientes adultos todavía no sometidos a diálisis. Tratamiento de la anemia y reducción de la transfusión en pacientes adultos con cáncer (que tengan neoplasias no mieloides) recibiendo o no recibiendo quimioterapia. tratamiento de la anemia en pacientes adultos HIV infectados sintomáticos, tratados con AZT y que tienen niveles endógenos de eritropoyetina ≤ 500 mu/ml. para facilitar la extracción sanguínea autóloga dentro de un programa de donación previa y para disminuir el riesgo de transfusiones de sangre alógena en pacientes con valores de hematocrito de 33-39%, a quienes se les ha programado una cirugía mayor y se espera requieran más sangre de la que pueda ser obtenida por técnicas de extracción autóloga en ausencia de epoetin alfa. En pacientes adultos que padecen de anemia leve o moderada (hemoglobina >10 y $=13$ g/dl, 6.2 – 8.1mmol/l, sin deficiencia de hierro), a quienes se les ha programado una cirugía, con una expectativa de pérdida de sangre moderada (2-4 unidades de bien 900 a 1800ml), para reducir la necesidad de transfusiones de sangre alógena y facilitar la recuperación eritropoyética.

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

Precauciones y advertencias:

General:

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

Respuesta disminuida o retardada:

Si el paciente no responde al tratamiento o falla el mantenimiento de la respuesta a las dosis en el rango recomendado, esto puede deberse a las siguientes etiologías:
Deficiencia de hierro. Todos los pacientes requieren un suplemento de hierro
Infecciones subyacentes, procesos inflamatorios o procesos malignos
Pérdida de sangre oculta

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

Deficiencias de vitaminas, ácido fólico.

Hemólisis.

Intoxicación por aluminio

Osteítis por fibrosis quística

Hiperparatiroidismo secundario

Hematología:

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

Evaluación del hierro:

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

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

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

Uso en embarazo y lactancia:

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

Monitoreo de laboratorio:

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

Reacciones adversas:

Pacientes con insuficiencia renal crónica:

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

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

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

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

Pacientes con SIDA en tratamiento con Zidovudina:

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

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

Pacientes con cáncer en tratamiento con quimioterapia:

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

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

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

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

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

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

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

Otros efectos secundarios relevantes desde el punto de vista clínico:

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

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

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

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

Interacciones:

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

Dosificación y Grupo Etario:

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

Pacientes con insuficiencia renal crónica:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pacientes con SIDA en tratamiento con Zidovudina:

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

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

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

Vía de administración: IV – Intravenosa, SC - Subcutánea

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

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

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

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

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

3.1.3.5. ALBURAAS 20 %

Expediente : 19963037
 Radicado : 2015171512
 Fecha : 17/12/2015
 Interesado : Laboratorios Delta S.A.
 Fabricante : Shanghal RAAS

Composición: Cada vial de 100 ml contiene 2 g de albumina humana

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Shock hipovolemico. Sustitución en hipoproteinemia particularmente en hipoalbumina. Pérdidas abundantes de plasma o sangre, quemaduras graves.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la albumina o a cualquiera de los componentes del medicamento. Hipervolemia, insuficiencia renal, insuficiencia cardiaca .adminístrese con precaución a pacientes con hipertensión, infección pulmonar severa, anemia crónicas y pacientes deshidratados. .advertencias: se debe manipular asépticamente y después de 4 horas de haberse puncionado para su administración no debe utilizarse. Desechar cualquier remanente que quede en el frasco. En perfusiones debe hacerse lentamente, a una velocidad no mayor de 3 ml por minuto (aproximadamente 50 gotas por minuto).

Precauciones y advertencias: El producto no debe ser usado si la solución esta turbia o contiene algún sedimento o material extraño, o si el vial presenta alguna fractura o la tapa esta desprendida.

El vial debe ser usado para una sola infusión y no debe ser usado para infusiones en otros pacientes.

Si el paciente presenta alguna reacción durante la administración, este debe ser suspendida inmediatamente.

No debe congelarse durante su almacenamiento y transporte.

Reacciones adversas: Las reacciones adversas son raras, en ellas se encuentra: fiebre, escalofrió, enrojecimiento, urticaria, nausea, vomito. La infusión muy rápida puede causar sobrecarga circulatoria y edema pulmonar. Pueden ocurrir reacciones alérgicas.

Interacciones: N/A

Vía de administración: IV – Intravenosa.

Dosificación y grupo etario: La dosis deber ser descrita por el médico tratante. Generalmente en casos de shock debido a severas quemaduras o pérdida de sangre, pueden ser infundidos de 5 a 20 gr del producto y la infusión debe repetirse en 4 a 6 horas. En el tratamiento de la deficiencia crónica de albumina, como en síndrome nefrótico o cirrosis de hígado, diariamente se deben infundir 5 a 10 gramos del producto hasta que el edema disminuya los niveles de albumina sean normales.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la evaluación farmacológica para renovación del registro sanitario del producto de la referencia.

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

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

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

3.1.3.6. RITUXIMAB

Expediente : 20103488
 Radicado : 2015167018
 Fecha : 10/12/2015
 Interesado : Tecnoquímicas S.A.

Composición:

Cada vial de 100 mg contiene 100mg de Rituximab.
 Cada vial de 500 mg contiene 100mg de Rituximab.

Forma farmacéutica: Vial

Indicaciones: Linfoma No-Hodgkin (LNH)

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

Leucemia linfática crónica (LLC)

Pacientes que no hayan sido tratados previamente o que estén en recidiva o hayan sido refractarios a un tratamiento previo, Rituximab está indicado en combinación con quimioterapia. Es limitada la evidencia sobre la eficacia y seguridad del tratamiento con Rituximab en pacientes previamente tratados con anticuerpos monoclonales, Rituximab incluido (ya sea solo o acompañado de quimioterapia).

Artritis reumatoidea (AR)

- En pacientes adultos con Artritis Reumatoidea activa grave que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), incluyendo uno o más tratamientos con inhibidores del factor de necrosis tumoral (FNT).
- Rituximab en combinación con Metotrexato (MTX) está indicado para el tratamiento, ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño articular medido con rayos-X y mejorar la función física, cuando se administra en combinación con Metotrexato.

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

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

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes o a las proteínas murinas.

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

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes o a las proteínas murinas. Infecciones graves y activas.

Pacientes en un estado inmunocomprometido grave.

Contraindicaciones para el uso en Artritis Reumatoidea.

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes o a las proteínas murinas. Infecciones graves y activas.

Pacientes en un estado inmunocomprometido grave.

Insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la New York Heart Association) o enfermedades cardíacas graves no controladas.

Precauciones y advertencias:

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP):

Todos los pacientes tratados con Rituximab deben recibir información para estar alertados sobre el riesgo potencial de infecciones, incluyendo la Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva, situación que debe considerarse y evaluarse y ante la confirmación se deberá suspender el tratamiento con Rituximab.

El uso de Rituximab puede asociarse con un mayor riesgo de LMP. Los pacientes deben ser monitorizados a intervalos regulares para detectar cualquier nuevo signo o síntoma neurológico, así como cualquier empeoramiento que pueda indicar LMP. Si se sospechase que el paciente sufre LMP, debe suspenderse la administración de Rituximab hasta que se haya descartado dicha posibilidad. El médico debe evaluar a los pacientes para determinar si los síntomas son indicativos de alteración neurológica, y si es así, si estos síntomas son indicativos de LMP, en este caso valorar interconsulta con neurólogo. Considerar, además de la evaluación, la realización de imagen como resonancia magnética preferiblemente con contraste, un análisis del LCR para detectar ADN del virus JC y repetir las evaluaciones neurológicas.

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

Reacciones a la infusión:

Debe tratarse a los pacientes que tienen mayor riesgo de desarrollar Síndrome de Liberación de Citoquinas muy grave, extremando las precauciones durante el tratamiento. Las reacciones de infusión causadas por Rituximab podrían ser severas, incluso fatales. Las reacciones severas, en general ocurren durante la primer infusión entre los 30 y 120 minutos, las mismas incluyen urticaria, hipotensión, angioedema, broncoespasmo, infiltrados pulmonares, síndrome de distrés respiratorio, infarto de miocardio, fibrilación ventricular, shock cardiogénico, eventos anafiláctoides o muerte. Los pacientes en riesgo serían aquellos pacientes con gran masa tumoral o con un elevado número de células tumorales circulantes ($\geq 25.000/\text{mm}^3$) como los pacientes con Leucemia Linfática Crónica (LLC) y los pacientes con condiciones cardíacas o pulmonares preexistentes. Se debe premedicar con paracetamol y antihistamínicos, en AR con glucocorticoides. Estos pacientes deben monitorizarse muy estrechamente durante la primera infusión y se debe considerar reducir la velocidad de la primera infusión o un fraccionamiento de la dosis durante más de dos días en el primer ciclo y algún ciclo posterior si el recuento de linfocitos es aún elevado. En caso necesario instituir tratamiento médico necesario (por ej. glucocorticoides, epinefrina, broncodilatadores u oxígeno).

El Síndrome de liberación de citoquinas grave

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V0 01/04/2015



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

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

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

El síndrome se manifiesta frecuentemente dentro de la primera o segunda hora después de iniciar la primera infusión. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar, pueden tener un riesgo mayor de mal pronóstico y deben aumentarse las precauciones durante su tratamiento. En aquellos pacientes que desarrollen Síndrome de Liberación de Citoquinas Grave se debe interrumpir la infusión inmediatamente y deben recibir tratamiento sintomático de choque. Se sugiere hidratar apropiadamente (IV), administrar agentes antipruriginosos y monitorear estrechamente función renal. Dado que a la mejoría inicial de los síntomas clínicos puede seguir una recidiva, se debe monitorizar estrechamente a estos pacientes hasta que el Síndrome de lisis tumoral y la infiltración pulmonar se hayan resuelto o hayan sido descartados. Una vez resueltos completamente los signos y síntomas, raramente se repite el Síndrome de liberación de citoquinas en tratamientos posteriores. En el 77% de los pacientes tratados con Rituximab se han observado reacciones adversas relacionadas con la infusión (incluyendo el Síndrome de liberación de citoquinas acompañado de hipotensión y broncoespasmo en el 10% de los pacientes). Generalmente, estos síntomas son reversibles tras la interrupción de la infusión de Rituximab y la administración de un antipirético, un antihistamínico y ocasionalmente oxígeno, solución salina intravenosa o broncodilatadores, y, en caso de necesidad, glucocorticoides. Para reacciones graves.

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilácticas, después de la administración intravenosa de proteínas. A diferencia del Síndrome de liberación de citoquinas, las reacciones de hipersensibilidad verdaderas se presentan típicamente durante los primeros minutos de la infusión. Conviene disponer para uso inmediato de medicamentos utilizados para combatir las reacciones de hipersensibilidad, es decir, adrenalina, antihistamínicos y glucocorticoides, por si ocurriera una reacción alérgica durante la administración de Rituximab. Las manifestaciones clínicas de anafilaxia pueden parecerse a las del Síndrome de liberación de citoquinas anteriormente descrito. Las reacciones atribuibles a la hipersensibilidad se han notificado menos frecuentemente que las atribuidas a la liberación de citoquinas.

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

Reacciones mucocutáneas severas

En pacientes tratados con Rituximab podrían presentarse reacciones mucocutáneas, en algunos casos con desenlace fatal. Estas reacciones incluyen pénfigo paraneoplásico, Síndrome de Stevens- Johnson, dermatitis liquenoide, dermatitis vesiculobullosa, necrosis epidérmica tóxica. Estas reacciones han tenido un inicio variable que incluyó reportes con inicio el primer día de exposición al fármaco. Discontinuar esta medicación en pacientes que experimenten reacciones cutáneo mucosas severas. La seguridad de la readministración a pacientes que han experimentado este tipo de eventos, no ha sido determinada. Reactivación de virus de hepatitis B En pacientes tratados con drogas del grupo de los anticuerpos citolíticos dirigidos a CD20, como Rituximab, puede reactivarse el virus de Hepatitis B resultando en ciertos casos en hepatitis fulminante, falla hepática y muerte. Fueron reportados casos en pacientes con antígeno de superficie positivo (Ag HBs +) y también en pacientes con antígeno de superficie negativo (AgHBs -) pero con anticuerpos anti core positivo (anti Hbc+). La reactivación también sucedió en pacientes que parecían no tener resuelta la infección por Hepatitis B (por ejemplo: antígeno de superficie negativo, anti core positivo y anticuerpos anti HBs positivo) Se define reactivación al incremento abrupto en la replicación del virus de hepatitis B manifestada por un rápido incremento del nivel de ADN VHB sérico o detección de AgHBs en una persona con AgHBs previo negativo y anticore positivo (anti-HBc+). La reactivación del virus es seguida a menudo por hepatitis, es decir incremento de los niveles de transaminasas. En ciertos casos severos podría ocurrir incremento de niveles de bilirrubina, insuficiencia hepática y muerte. Antes de iniciar tratamiento con Rituximab evaluar en todos los pacientes infección por hepatitis B, solicitando AgHBs y antiHbc. En aquellos pacientes con evidencia de infección previa (AgHBs positivo, más allá del nivel de anticuerpos o AgHBs negativo pero con antiHbc positivo) solicitar interconsulta con un infectólogo, hepatólogo o médico experto para el seguimiento del caso y valoración de terapia antiviral antes o durante el tratamiento con Rituximab. A los pacientes con evidencia de infección por hepatitis B actual o previa seguirlos clínicamente y con laboratorio en búsqueda de reactivación del virus durante el tratamiento con Rituximab y durante varios meses luego. Se han reportado casos de reactivación hasta 24 meses luego de finalizado el tratamiento con Rituximab.

En aquellos pacientes que durante el tratamiento con Rituximab desarrollan reactivación del virus, discontinuar inmediatamente el tratamiento y cualquier quimioterapia concomitante e instituir el tratamiento adecuado. No existen datos suficientes sobre la seguridad de reanudar el tratamiento con Rituximab en pacientes que tuvieron reactivación de VHB, ésta debe ser discutida entre médicos con experiencia en el manejo de la hepatitis B, una vez resulta la reactivación.

Trastornos cardíacos

Se han notificado casos de angina de pecho, arritmias cardíacas tales como flutter/aleteo y fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca y/o infarto de miocardio en pacientes tratados

con Rituximab. Por lo tanto, se deben monitorizar cuidadosamente los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca y/o cardiotoxicidad asociada con la quimioterapia.

Toxicidad hematológica

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

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

Infecciones

Durante el tratamiento con Rituximab o luego de la finalización del mismo pueden producirse infecciones graves e incluso mortales bacterianas o fúngicas e incluso aparición o reactivación de infecciones virales, estas fueron reportadas en pacientes con hipogammaglobulinemia. Las infecciones reportadas incluyeron citomegalovirus, herpes simple, parvovirus B19, varicela zoster, virus del Nilo, hepatitis B. Descontinúe el producto en infecciones serias e instituya el tratamiento antimicrobiano apropiado. Rituximab no debe ser administrado a pacientes con infecciones graves activas (por ej. tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas). El médico debe tener especial precaución cuando considere el uso de Rituximab en pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes o en unas condiciones subyacentes que puedan provocar una mayor predisposición a infecciones.

El tratamiento con Rituximab no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas severas. Se han notificado casos de reactivación de hepatitis B, en pacientes tratados con Rituximab que incluyeron casos de hepatitis fulminante con fallecimiento.

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

Inmunizaciones

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V0 01/04/2015



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

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

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

Obstrucción intestinal y perforación

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

Evaluar exhaustivamente al paciente que consulta por dolor abdominal.

Toxicidad renal

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

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

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

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

No está recomendado el uso concomitante de Rituximab y otros tratamientos antirreumáticos distintos a los incluidos en la indicación y la posología de Artritis Reumatoidea. Existen datos limitados en los ensayos clínicos para evaluar totalmente la seguridad del uso secuencial de otros FAMEs (incluidos los inhibidores del TNF y otros biológicos) tras la terapia con Rituximab. Los datos disponibles indican que la incidencia de infección clínicamente relevante no cambia cuando estas terapias se utilizan en pacientes previamente tratados con Rituximab, sin embargo, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para ver signos de infección si se utilizan agentes biológicos o FAMEs después del tratamiento con Rituximab.

La administración concomitante de inmunosupresores que no sean corticosteroides, existiendo depleción periférica de células B después del tratamiento con Rituximab, no

ha sido estudiada aún en pacientes con Granulomatosis de Wegener (GW) o Poliangeítis Microscópica (PAM).

Neoplasias malignas

Los fármacos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas. En base a la limitada experiencia con Rituximab en pacientes con Artritis Reumatoidea, los datos existentes no parecen sugerir un aumento del riesgo de neoplasias malignas. Sin embargo, no se puede excluir un posible riesgo de desarrollo de tumores sólidos en este momento. En los pacientes con Granulomatosis de Wegener (GW) o Poliangeítis Microscópica (PAM), se deben realizar hemogramas completos y recuentos de plaquetas durante intervalos de 2 a 4 meses durante el tratamiento con Rituximab. La duración de las citopenias causadas por Rituximab se puede extender durante meses más allá del período de tratamiento.

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

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Reacciones adversas: Experiencia en Linfoma No-Hodgkin y Leucemia Linfática Crónica

Las reacciones adversas al medicamento observadas con mayor frecuencia fueron las reacciones relacionadas con la infusión que ocurrieron en la mayoría de los pacientes durante la primera infusión. La incidencia de los síntomas relacionados con la infusión disminuyó sustancialmente con las posteriores infusiones y fue menor del 1 % después de 8 dosis de Rituximab. Durante los ensayos clínicos en pacientes con LNH, aproximadamente el 30 - 55% de los pacientes experimentaron reacciones infecciosas (en su mayoría bacterianas y virales) y en los estudios de LLC del 30 - 50% de los pacientes.

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

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

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

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

Infecciones:

Muy frecuentes: Infecciones bacterianas, virales, bronquitis.

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

Raras: Infecciones virales graves.

Trastronos hematopoyéticos:

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

Frecuentes: Anemia, pancitopenia, granulocitopenia,

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

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

Trastornos del sistema inmunológico:

Muy frecuentes: Reacciones relacionadas con infusión, angioedema.

Frecuentes: Hipersensibilidad. Raras: Anafilaxia.

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

Frecuencia no conocida: Trombocitopenia grave relacionada con infusión.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

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

Trastornos psiquiátricos:

Poco Frecuentes: Depresión, nerviosismo.

Trastornos neurológicos:

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

Poco frecuentes: Disgeusia.

Muy Raras: Neuropatía periférica con parálisis del nervio facial.

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

Trastornos de los sentidos:

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

Muy Raras: Pérdida grave de visión.

Frecuencia no conocida: Pérdida de audición.

Trastornos cardíacos:

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

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

Raras: Acontecimientos cardíacos graves.

Muy Raras: Insuficiencia cardíaca.

Trastornos vasculares:

Frecuentes: Hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión.

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

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

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

Poco frecuentes: Asma, bronquitis obliterante, alteración pulmonar, hipoxia.

Raras: Afección pulmonar intersticial.

Muy Raras: Insuficiencia respiratoria.

Frecuencia no conocida: Infiltración pulmonar.

Trastornos gastrointestinales:

Muy Frecuentes: Náuseas

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

Poco frecuentes: Aumento abdominal.

Muy Raras: Perforación gastrointestinal.

Trastornos de piel y tejido subcutáneo:

Muy Frecuentes: Prurito, erupción, alopecia.

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

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

Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo:

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

Trastornos renales y urinarios:

Muy raras: Insuficiencia renal.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Muy Frecuentes: Fiebre, escalofríos.

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

Poco frecuentes: Dolor en el sitio de infusión.

Exploraciones complementarias:

Muy frecuentes: Niveles de IgG bajos.

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

Reacciones relacionadas con la infusión

Los signos y síntomas indican que más del 50% de los pacientes en los ensayos clínicos sufrieron reacciones relacionadas con la infusión, que en su mayoría se observaron durante la primera infusión, generalmente durante las primeras dos horas. Estos síntomas incluyeron principalmente fiebre, escalofríos y rigidez. Otros síntomas incluyeron dolor en el lugar de infusión, rubor, angioedema, broncoespasmo, vómitos, náuseas, urticaria/rash, atiga, cefalea, irritación de garganta, rinitis, prurito, dolor, taquicardia, hipertensión, hipotensión, disnea, dispepsia, astenia y características del

síndrome de lisis tumoral Las reacciones graves relacionadas con la infusión (como broncoespasmo, hipotensión) ocurrieron en hasta 12% de los casos. Además en algunos casos las reacciones notificadas fueron infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia aguda reversible.

Se notificaron con menor frecuencia o frecuencia desconocida, exacerbación de las patologías cardíacas preexistentes, tales como angina de pecho o insuficiencia cardíaca congestiva o acontecimientos cardíacos graves (insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, fibrilación auricular), edema pulmonar, insuficiencia multiorgánica, síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas, insuficiencia renal e insuficiencia respiratoria. La incidencia de síntomas relacionados con la infusión disminuye considerablemente en las infusiones siguientes y es menor al 1 % de los pacientes en el octavo ciclo del tratamiento con Rituximab.

Infecciones

Rituximab indujo la depleción de células B en el 70- 80% de los pacientes, pero se asoció con una disminución de las inmunoglobulinas séricas solamente en una minoría de pacientes. En los estudios clínicos los pacientes tratados con Rituximab presentaron una mayor incidencia de infecciones localizadas de candida, así como de herpes zóster. Se notificaron infecciones graves en aproximadamente el 4% de los pacientes tratados con Rituximab como monoterapia. Comparando un tratamiento de mantenimiento con Rituximab de hasta dos años de duración con un grupo control se notificaron frecuencias más elevadas de las infecciones globales, incluyendo infecciones de grado 3 ó 4. No se observó toxicidad acumulada en términos de infecciones notificadas durante los dos años del período de mantenimiento. Además, en los pacientes tratados con Rituximab, se han notificado otras infecciones virales graves, ya sean nuevas, reactivaciones o Exacerbaciones, algunas de las cuales fueron mortales. La mayoría de los pacientes habían recibido Rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas. Ejemplos de estas infecciones virales graves son las causadas por los virus de la familia herpes (Citomegalovirus, Virus de la Varicela Zóster y Virus Herpes Simple), virus JC (Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva [LMP]) y el virus de la hepatitis C. Se han notificado en ensayos clínicos, casos de muerte por LMP tras progresión de la enfermedad y retratamiento. Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, la mayoría de los cuales aparecieron en pacientes que recibieron Rituximab en combinación con quimioterapia citotóxica.

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

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

Reacciones adversas de tipo hematológico:

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

Leucopenia, neutropenia y pancitopenia. Sin embargo, esta mayor incidencia de neutropenia en pacientes tratados con Rituximab y quimioterapia no se asoció con una mayor incidencia de infecciones e infecciones en comparación con pacientes tratados sólo con quimioterapia. Los estudios en pacientes con LLC previamente no tratados que están en recaída o refractarios, han demostrado que hasta en el 25% de los pacientes tratados con R-FC la neutropenia se prolongó (definida como que el recuento de neutrófilos permanece por debajo de $1 \times 10^9/l$ entre los días 24 y 42 después de la última dosis) o fue de aparición tardía (definida como recuento de neutrófilos por debajo de $1 \times 10^9/l$ tras los 42 días después de la última dosis en pacientes que no tuvieron neutropenia prolongada o que se recuperaron antes del día 42) tras el tratamiento en el grupo de Rituximab más Fe. No se notificaron diferencias para la incidencia de anemia. Se notificaron algunos casos de neutropenia tardía ocurridos tras más de 4 semanas después de la última infusión con Rituximab.

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

Reacciones cardiovasculares:

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

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

En los ensayos que evalúan Rituximab en combinación con quimioterapia, la incidencia de arritmias cardíacas de grado 3/4, fundamentalmente arritmia supraventricular como taquicardia y flutter/fibrilación auricular, fue mayor en el grupo de Rituximabquimioterapia comparado con el grupo de quimioterapia. Todas estas arritmias estuvieron relacionadas con la infusión de Rituximab o asociadas con condiciones propensas como fiebre, infección, infarto agudo de miocardio o enfermedad preexistente respiratoria y cardiovascular. No se observaron diferencias entre los grupos de Rituximab - quimioterapia y quimioterapia en la incidencia de otras reacciones cardíacas de grado 3/4, incluido insuficiencia cardíaca, trastorno miocárdico y trastorno de las arterias coronarias.

Sistema respiratorio:

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

Trastornos neurológicos:

Durante el periodo de tratamiento, cuatro pacientes (2%) tratados con R-quimioterapia, todos con factores de riesgo cardiovascular, sufrieron accidentes cerebrovasculares tromboembólicos durante el primer ciclo de tratamiento. No hubo diferencias en la incidencia de otros trastornos tromboembólicos entre los grupos de tratamiento.

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

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

Han sido notificados casos de Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR)/ Síndrome Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR). Los signos y síntomas incluyen alteraciones en la visión, dolor de cabeza, convulsiones y alteración del estado mental con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SEPR/SLPR debe confirmarse mediante técnicas de imagen cerebral. En los casos notificados se han reconocido factores de riesgo para SEPR/SLPR, incluyendo enfermedad subyacente, hipertensión, terapia inmunosupresora y/o quimioterapia.

Trastornos gastrointestinales:

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

Niveles de IgG:

En los ensayos clínicos que evaluaban el tratamiento de mantenimiento con Rituximab en pacientes con Linfoma Folicular en recaída o refractario luego de la inducción la mediana de los niveles de IgG estaba por debajo del límite inferior de la normalidad tanto en el grupo de observación como en el de Rituximab. En el grupo de observación, la mediana del nivel de IgG aumentó posteriormente por encima del límite inferior de la normalidad, pero se mantuvo constante en el grupo de Rituximab. La proporción de pacientes con niveles IgG por debajo del límite inferior de la normalidad fue aproximadamente del 60% en el grupo de Rituximab durante los 2 años de tratamiento, mientras que en el grupo de observación descendió (36% después de 2 años).

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

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

Enfermedad voluminosa o Bulky: Existe una mayor incidencia en las reacciones adversas al medicamento de grado 3/4 en pacientes con enfermedad Bulky que en pacientes sin enfermedad Bulky. La incidencia de reacciones adversas al medicamento de cualquier grado fue similar en estos dos grupos.

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

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

Crónica: Pacientes de edad avanzada (>65 años): En los pacientes con LLC no tratados previamente o en recidiva o refractarios, la incidencia de eventos adversos sanguíneos y linfáticos de grado ¾ fue más elevada en pacientes de edad avanzada comparados con pacientes más jóvenes (< 65 años).

Experiencia en Artritis Reumatoidea

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

Las reacciones adversas más frecuentes y que se consideraron atribuibles a la administración de Rituximab consistieron en reacciones a la infusión. El total de las incidencias de reacciones relacionadas con la infusión en los ensayos clínicos fue del 23% en la primera infusión y disminuyó en las sucesivas infusiones. Las reacciones graves relacionadas con la infusión fueron poco frecuentes (0,5% de los pacientes) y en su mayoría en el ciclo inicial. Además de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos, se han notificado, durante la comercialización de Rituximab, Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) y reacciones tipo enfermedad del suero.

Infecciones

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

Frecuentes: Bronquitis, sinusitis, tiña pedis.

Muy poco frecuentes: LMP, reactivación de hepatitis B.

Trastornos hematopoyéticos

Muy poco frecuentes: Reacciones tipo enfermedad del suero.

Trastornos cardíacos

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

Muy poco frecuentes: Aleteo auricular.

Trastornos del sistema inmunológico

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

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

Trastornos del metabolismo y nutrición

Frecuentes: Hipercolesterolemia.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea.

Frecuentes: Parestesia, migraña, mareos, ciática.

Trastornos de piel y tejido subcutáneo.

Frecuentes: Alopecia.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: depresión, ansiedad

Trastornos gastrointestinales

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

Trastornos musculoesqueléticos

Frecuentes: Artralgia/dolor musculoesquelético, osteoartritis, bursitis.

Múltiples ciclos de tratamiento

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

Las reacciones adversas más frecuentes presentadas en los estudios clínicos fueron las reacciones relacionadas con la infusión. El 36% de los pacientes tratados con Rituximab experimentaron al menos una reacción relacionada con la infusión, de estas la mayoría fue luego de la primera infusión. La incidencia de reacción relacionada con la infusión disminuye en las sucesivas infusiones.

Experimentaron una reacción grave relacionada con la infusión menos del 1% de los pacientes. No hubo CTC (Criterios de Toxicidad Comunes) grado 4 de reacciones relacionadas con la infusión, ni muertes debido a reacciones relacionadas con la infusión en los ensayos clínicos. La proporción de casos CTC grado 3, y de reacciones relacionadas con la infusión que condujeron a retirar el medicamento, disminuyó con cada ciclo y fueron raras a partir del ciclo 3. La premedicación con glucocorticoides redujo significativamente la incidencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión.

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

Infecciones

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

Se han notificado casos de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva que produjeron la muerte tras el uso de Rituximab para el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Estas enfermedades incluyen Artritis Reumatoidea y otras afecciones autoinmunes para las que Rituximab no está autorizado, incluyendo Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y vasculitis. En pacientes con Linfoma No-Hodgkin que recibieron Rituximab en combinación con quimioterapia citotóxica, se han notificado casos de reactivación de hepatitis B.

La reactivación de la hepatitis B ha sido también notificada muy raramente en pacientes con Artritis Reumatoidea que recibían rituximab.

Cardiovascular

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

Anomalías de laboratorio

Se observó hipogamaglobulinemia (IgG o IgM por debajo del límite inferior de normalidad) en pacientes con artritis reumatoidea tratados con Rituximab. No se observó un incremento en la tasa general de infecciones o infecciones serias después del desarrollo de hipogamaglobulinemia.

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

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

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

Experiencia en Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM)

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

De ellas destacamos las reacciones relacionadas con la infusión (cualquier evento adverso producido dentro de las 24 horas siguientes a la infusión y considerado por los investigadores como relacionado con la infusión) se observaron en 12% de los 99 pacientes tratados con Rituximab mientras que el 11% de los 98 pacientes del grupo de ciclofosfamida presentaron este evento. Las reacciones relacionadas con la infusión fueron síndrome de liberación de citoquinas, rubefacción, irritación de garganta y temblor. En el grupo de Rituximab, la proporción de pacientes que experimentaron una reacción relacionada con la infusión fue del 12%, 5%, 4% y 1% después de la primera, segunda, tercera y cuarta infusión, respectivamente. Los pacientes fueron premedicados con antihistamínicos y paracetamol antes de cada infusión de Rituximab y estaban medicados con corticosteroides que pueden haber mitigado o enmascarado una reacción relacionada con la infusión; sin embargo, no existe suficiente evidencia para determinar si la premedicación disminuye la frecuencia o la gravedad de la reacción relacionada con la infusión.

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

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

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

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

Inmunogenicidad

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V0 01/04/2015



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

El 23% de los pacientes con Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM), tratados con Rituximab y seguidos durante 18 meses, tuvieron resultados positivos para HACA (anticuerpos humanos antiquméricos). No es clara su relevancia clínica en estos pacientes, parece similar a las descritas previamente en poblaciones con vasculitis asociadas a ANCA.

Anomalías de laboratorio

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

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

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

Poblaciones especiales

Fertilidad / Embarazo: Se sabe que las inmunoglobulinas IgG atraviesan la barrera placentaria. No se han determinado los niveles de linfocitos B en recién nacidos de madres expuestas a Rituximab en ensayos clínicos. No existen datos suficientes ni controlados en mujeres embarazadas; sin embargo, se han notificado depleción transitoria de células B y linfocitopenia en algunos niños nacidos de madres expuestas a

Rituximab durante el embarazo. Por estos motivos, Rituximab no debe administrarse a una mujer embarazada, a menos que el beneficio esperado supere el riesgo potencial.

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

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

Población pediátrica

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

Vía de administración: Intravenosa.

Dosificación y grupo etario:

Ajuste de dosis durante el tratamiento

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

Linfoma No-Hodgkin Folicular

La dosis sugerida es de 375mg/m² de superficie corporal, según el siguiente esquema:

a) Terapia Combinada:

Inducción: en pacientes con Linfoma Folicular que no hayan sido previamente tratados, o en pacientes en recidiva o refractarios se sugiere inducción con 375mg/m² de superficie corporal de

Rituximab por ciclo, hasta 8 ciclos, en combinación con quimioterapia.

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

Terapia de mantenimiento para quienes respondieron a inducción:

- En pacientes con Linfoma No-Hodgkin Folicular que no hayan sido tratados previamente, y que hayan respondido a la fase de inducción Rituximab se sugiere un esquema con 375mg/m² de superficie corporal, una vez cada dos meses (luego de 2 meses de la última dosis de la terapia de inducción), hasta la progresión de la enfermedad o hasta un período máximo de 2 años.

- En pacientes con Linfoma No-Hodgkin Folicular en recaída o refractarios, la posología recomendada de Rituximab, luego de 3 meses de la última dosis de la inducción, es 375mg/m² de superficie corporal, una vez cada 3 meses, hasta progresión de la enfermedad o hasta un periodo máximo de dos años.

b) Monoterapia:

- En pacientes adultos con Linfoma Folicular, en estadio III –IV en recaída o refractario la posología recomendada de Rituximab usado como monoterapia es de 375 mg/m² de superficie corporal administrada en forma de infusión IV una vez por semana durante cuatro semanas. En aquellos pacientes que hayan respondido a un tratamiento previo con Rituximab, la dosis sugerida es la misma a la anterior, es decir (375 mg/m² de superficie corporal)

administrada en forma de infusión IV una vez por semana durante cuatro semanas.

Linfoma No-Hodgkin difuso de células B grandes

La dosis sugerida es de 375mg/m² de superficie corporal según el siguiente esquema:

Rituximab debe usarse en combinación con quimioterapia CHOP. La posología recomendada es de 375mg/m² el primer día de cada ciclo de quimioterapia, durante ocho ciclos, tras la infusión IV del componente glucocorticoide del CHOP. No se han establecido la seguridad y eficacia de la combinación de Rituximab con otras quimioterapias en Linfoma No-Hodgkin difuso de células B grandes.

Leucemia Linfática Crónica (LLC)

La dosis sugerida es de 375mg/m² previo al inicio de Quimioterapia y luego 500mg/m² el día 1 de ciclos 2 a 6.

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

Para todos los pacientes con LLC cuyo recuento de linfocitos sea > 25 x 10⁹/l se recomienda administrar 100 mg de prednisona/prednisolona intravenosa poco antes de la infusión con Rituximab para disminuir el riesgo y la gravedad de las reacciones agudas de la infusión y/o el síndrome de liberación de citoquinas.

La dosis recomendada de Rituximab en combinación con quimioterapia para pacientes no tratados previamente o que estén en recidiva o refractarios a un tratamiento previo es 375mg/m² de superficie corporal de superficie corporal administrada el día 0 del primer ciclo de tratamiento seguido de 500 mg/m² de superficie corporal el día 1 de los siguientes ciclos hasta llegar a 6 ciclos en total. La quimioterapia debe ser administrada después de la infusión de Rituximab.

Artritis Reumatoidea

Los pacientes tratados con Rituximab deben recibir información acerca del riesgo de desarrollo de Leucoencefalopatía Multifocal

Progresiva

Los pacientes deben haber recibido tratamiento con 100 mg de Metilprednisolona intravenosa 30 minutos antes de la infusión de Rituximab para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión. Antes de cada infusión de Rituximab se debe administrar siempre premedicación consistente en un analgésico/antipirético (ejemplo: paracetamol) y un antihistamínico (ejemplo: difenilhidramina).

En esta indicación cada ciclo de Rituximab se compone de dos infusiones intravenosas de 1.000 mg, separadas por dos semanas. Es decir, se sugiere una infusión iv con 1000mg de Rituximab, y dos semanas más tarde la segunda aplicación de la misma dosis. Ante la necesidad de aplicación posterior, no debiera hacerse antes de las 16 semanas, preferentemente luego de las 24 semanas del ciclo anterior.

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

La dosis sugerida es de 375mg/m² de superficie corporal, una vez por semana, durante 4 semanas. La dosis recomendada de Rituximab para el tratamiento de la Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM) es de 375 mg/m² de superficie corporal, en infusión IV., una vez por semana, durante 4 semanas. Para tratar los síntomas graves de la vasculitis se recomienda administrar metilprednisolona, en una dosis de 1.000 mg/día i.v. durante 1 a 3 días, seguido de prednisona oral 1 mg/kg/día (sin exceder los 80 mg/día, reducidos progresivamente lo antes posible según el estado clínico) dentro de los 14 días previos al inicio de Rituximab y pueden continuarse durante y luego de del ciclo de 4 semanas de tratamiento con Rituximab.

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

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión Julio de 2015
- Información para prescribir versión Julio/2015

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

**3.1.3.7. OPDIVOTM (NIVOLUMAB) 100mg/10mL. SOLUCIÓN INYECTABLE PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA
OPDIVOTM (NIVOLUMAB) 40mg/4mL. SOLUCIÓN INYECTABLE PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA**

Expediente : 20103618
Radicado : 2015168118
Fecha : 15/12/2015
Interesado : Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición:
Cada 10mL contiene 100mg de nivolumab
Cada 4mL contiene 40mg de nivolumab

Forma farmacéutica: Solución

Indicaciones:
Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas

Opdivotm (Nivolumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (CPNM o NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir OPDIVOTM, los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones

Melanoma irreseccable o metastásico

1. Opdivotm (Nivolumab) como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irreseccable o metastásico.
2. Opdivotm como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irreseccable o metastásico, positivo para la mutación BRAF V600, y progresión de la enfermedad luego del tratamiento con ipilimumab y un inhibidor de BRAF
3. Opdivotm, en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irreseccable o metastásico.

Carcinoma de células renales

Opdivotm (Nivolumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa

Contraindicaciones:

OPDIVOTM (nivolumab) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previamente demostrada a nivolumab o a cualquier componente del producto.

Precauciones y advertencias: OPDIVOTM (nivolumab) puede provocar reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria. Descartar una etiología alternativa y administrar corticosteroides basado en la severidad de la reacción. Las reacciones adversas inmunomediadas pueden involucrar cualquier sistema orgánico; la mayoría de las reacciones adversas inmunomediadas clínicamente significativas reportadas a la fecha son neumonitis, colitis, hepatitis, nefritis y disfunción renal, e hipotiroidismo e hipertiroidismo. Las reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria pueden ocurrir en cualquier momento durante o luego de la discontinuación de la terapia con Opdivotm. Opdivotm puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con Opdivotm y durante al menos 5 meses después de la última dosis de Opdivotm.

Reacciones adversas: La reacción adversa más común (reportada en al menos el 20% de los pacientes con melanoma) fue erupción.

Las reacciones adversas más comunes (reportadas en al menos el 20% de los pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas de tipo escamoso) fueron fatiga, disnea, dolor musculoesquelético, disminución del apetito, tos, náuseas y constipación.

Interacciones: No se han realizado estudios farmacocinéticos formales de interacciones medicamentosas con Opdivo

Vía de administración: Intravenosa.

Dosificación y grupo etario:

Dosis recomendada para Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC).

La dosis recomendada de OPDIVOTM es de 3 mg/kg administrada en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas, hasta la aparición de progresión de la enfermedad o de una toxicidad inaceptable.

Dosis recomendada para Melanoma irresecable metastásico.

Monoterapia: La dosis recomendada de Opdivotm, administrado como monoterapia, es de 3 mg/kg administrada en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas, hasta la aparición de progresión de la enfermedad o de una toxicidad inaceptable.

Combinación: La dosis recomendada de Opdivotm es de 1 mg/kg administrada en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos, seguida por ipilimumab el mismo día, cada 3 semanas por 4 dosis. La dosis subsiguiente como monoterapia recomendada de Opdivotm, es de 3 mg/kg en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas, hasta la aparición de progresión de la enfermedad o de una toxicidad inaceptable.

Dosis recomendada para el carcinoma de células renales.

La dosis recomendada de Opdivotm es de 3 mg/kg administrada en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas, hasta la aparición de progresión de la enfermedad o de una toxicidad inaceptable.

Condición de venta: Venta con fórmula médica, Uso Institucional

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

- Aprobación de la Evaluación Farmacológica
- Aprobación de una Nueva Entidad Química, Forma Farmacéutica y Concentración.
- Solicitud de clasificación como Nueva Entidad Química y aplicación de la protección de datos de prueba del Decreto 2085 de 2002.
- Aprobación de Indicaciones y Contraindicaciones
- Aprobación de Información para Prescribir
- Aprobación de Inserto

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

3.1.3.8. THYMOGAM®

Expediente : 20024740

Radicado : 2015091254

Fecha : 16/07/2015
 Interesado : HB Human Bioscience S.A.S.
 Fabricante : Bharat Serums And Vaccines Limited

Composición: Cada 5mL contiene 250mg de Inmunoglobulina antitimocítica equina

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

- Tratamiento de anemia aplásica moderada o severa en pacientes que no son adecuados para tratamiento con trasplante de médula ósea.
- Profilaxis y tratamiento de episodios de rechazo en el trasplante de órganos

Contraindicaciones:

Reacción de anafilaxia a este medicamento o a otro preparado de gammaglobulina equina.

Precauciones y Advertencias:

Debe ser utilizado por médicos o personal de salud con experiencia en terapia inmunosupresora en sitios de atención.

Se debe suspender su uso si se presenta trombocitopenia o leucopenia severa que no remitan.

Reacciones adversas:

- **Trasplante renal:** La experiencia clínica principal con inmunoglobulina antitimocítica equina, ha sido en pacientes de aloinjerto renal, que recibían concurrentemente tratamiento inmunosupresor estándar. En estos pacientes, los investigadores han reportado más frecuentemente fiebre, escalofríos, leucopenia, trombocitopenia, artralgia y reacciones dermatológicas, tales como erupción cutánea, urticaria, ronchas, eritema y prurito.
- **Anemia aplásica:** Las reacciones adversas frecuentemente reportadas en pacientes incluidos en estudios de anemia aplásica fueron: fiebre, escalofríos, erupciones en la piel, artralgias y trombocitopenia. En pacientes con anemia aplásica y otras anomalías hematológicas, que recibieron inmunoglobulina antitimocítica equina, se observaron resultados anormales de la función hepática (SGOT, SGPT, fosfatasa alcalina) y de la función renal (creatinina sérica). En algunos ensayos, se han reportado hallazgos clínicos y de laboratorio, de la enfermedad del suero.
- **Otras reacciones reportadas son:** dolor de cabeza, náuseas, vómitos, diarrea, disnea, hipotensión, sudoración nocturna, estomatitis, dolor de pecho, dolor de

espalda, dolor en el sitio de infusión, fístula y tromboflebitis periférica. Las reacciones raramente reportadas son: edema periorbital, agitación, mareo, debilidad o desmayos, malestar general, dolor epigástrico o hipo, laringoespasma, parestesia, linfadenopatía, infección, dehiscencia de la herida, hiperglucemia, hipertensión, edema, edema pulmonar, derrame pleural, taquicardia, convulsiones, anafilaxis, obstrucción de la vena íliaca, trombosis de la arteria renal, proteinuria y necrosis epidérmica tóxica.

Interacciones: Cuando se están reduciendo las dosis de corticosteroides y otros inmunosupresores, pueden aparecer algunas reacciones a Thymogam previamente enmascarados. En tales circunstancias, observe a los pacientes con especial cuidado durante la terapia con Thymogam.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y grupo etario: Anemia Aplástica:

La dosificación recomendada para el tratamiento de la Anemia Aplástica es de 10 a 20 mg/kg por día, por 8-14 días, seguida por terapia de días alternos, por un total de 21 dosis. Los pacientes deben monitorearse continuamente para vigilar el surgimiento de una trombocitopenia. Cuando se administra con un régimen de cuidados de apoyo, puede inducir una remisión hematológica de parcial a completa.

Receptores de injertos Renales halógenos:

Los receptores adultos de injertos renales halógenos han recibido de 10 a 30 mg/kg de peso corporal x día, y los pocos niños que fueron estudiados recibieron una dosis de 5 a 25 mg/kg por día.

En el tratamiento de rechazo:

La dosificación recomendada en adultos es de 10 a 15 mg/kg diarios por 14 días, seguidos por una terapia de días alternados por 14 días más, llevando el número total de dosis a 21 dosis en 28 días. Inicie la terapia al momento de diagnosticar el primer episodio de rechazo. Para demorar el inicio del primer episodio de rechazo, comience la terapia dentro de las 24 horas anteriores o posteriores al trasplante.

Thymogam puede utilizarse también concomitantemente con azatioprina y corticosteroides, los cuales se usan también para suprimir la respuesta inmunológica.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015011756, emitido mediante Acta No. 19 de 2015, numeral 3.1.3.6, con el fin de allegar el documento Sfet.y Report, versión 1 del 30/11/2015, para el producto de la referencia, emitido por Bharrt Serums an Vaccines

Ltda, para continuar con el proceso de aprobación los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario
- Información para prescribir versión 1/ julio 16 de 2015.

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

3.1.4. NUEVAS ASOCIACIONES

- 3.1.4.1. **TRIVERAM 10 mg/5 mg/5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA**
TRIVERAM 20 mg/5 mg/5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA
TRIVERAM 20 mg/10 mg/5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA
TRIVERAM 20 mg/10 mg/10 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA
TRIVERAM 40 mg/10 mg/10 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA

Expediente : 20101701
 Radicado : 2015149870
 Fecha : 11/11/2015
 Interesado : Laboratorios Servier de Colombia S.A.S
 Fabricante : Les Laboratoires Servier Industrie

Composición:

- Un comprimido recubierto con película contiene 10,82 mg de atorvastatina calcio trihidrato (equivalente a 10 mg de atorvastatina), 5 mg de perindopril arginina (equivalente a 3,40 mg de perindopril) y 6,94 mg de besilato de amlodipino (equivalente a 5 mg de amlodipino)
- Un comprimido recubierto con película contiene 21,64 mg de atorvastatina calcio trihidrato (equivalente a 20 mg de atorvastatina), 5 mg de perindopril arginina (equivalente a 3,40 mg de perindopril) y 6,94 mg de besilato de amlodipino (equivalente a 5 mg de amlodipino)

- Un comprimido recubierto con película contiene 21,64 mg de atorvastatina calcio trihidrato (equivalente a 20 mg de atorvastatina), 10 mg de perindopril arginina (equivalente a 6,79 mg de perindopril) y 6,94 mg de besilato de amlodipino (equivalente a 5 mg de amlodipino)
- Un comprimido recubierto con película contiene 21,64 mg de atorvastatina calcio trihidrato (equivalente a 20 mg de atorvastatina), 10 mg de perindopril arginina (equivalente a 6,79 mg de perindopril) y 13,87 mg de besilato de amlodipino (equivalente a 10 mg de amlodipino)
- Un comprimido recubierto con película contiene 43,28 mg de atorvastatina calcio trihidrato (equivalente a 40 mg de atorvastatina), 10 mg de perindopril arginina (equivalente a 6,79 mg de perindopril) y 13,87 mg de besilato de amlodipino (equivalente a 10 mg de amlodipino)

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto con película

Indicaciones: Triveram está indicado para el tratamiento sustitutivo de la hipertensión esencial y/o enfermedad de las arterias coronarias estable con hipercolesterolemia primaria o hiperlipidemia mixta en pacientes adultos que ya se controlan adecuadamente con las mismas dosis de atorvastatina, perindopril y amlodipino que las de la asociación.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos, o a cualquier otro inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), a los derivados dihidropiridínicos, a las estatinas o a cualquiera de los excipientes de este medicamento;
- Enfermedad hepática activa o elevaciones injustificadas y persistentes de las transaminasas séricas que superen el triple del valor máximo de normalidad;
- Durante el embarazo, la lactancia y en mujeres en edad fértil que no empleen medidas anticonceptivas adecuadas;
- Hipotensión grave;
- Shock (incluyendo shock cardiogénico);
- Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (ej. cardiomiopatía obstructiva hipertrófica y estenosis aórtica de grado alto);
- Insuficiencia cardíaca hemodinámicamente inestable tras infarto agudo de miocardio;
- Antecedentes de angioedema (edema de Quincke) asociados con el tratamiento previo con un IECA
- Angioedema hereditario o idiopático;
- Uso concomitante con productos que contienen aliskireno en pacientes con diabetes mellitus o con insuficiencia renal (TGF < 60 mL/min/1,73 m²)

Precauciones y advertencias:

Las advertencias y precauciones especiales relacionadas con atorvastatina, perindopril y amlodipino son de aplicación para Triveram.

Uso en pacientes con alteraciones de la función hepática:

Debido al componente atorvastatina de Triveram, se deben realizar pruebas periódicas de la función hepática. Se deben realizar pruebas de función hepática a los pacientes que desarrollen cualquier síntoma o signo que sugiera lesión hepática. Los pacientes que presenten un aumento en los niveles de transaminasas se deben controlar hasta que las anomalías queden resueltas. En caso de aumento persistente de las transaminasas 3 veces el valor máximo de normalidad (LSN), se recomienda una reducción de la dosis de atorvastatina, usando los componentes individuales, o la retirada de atorvastatina. Triveram debe administrarse con precaución en pacientes que consuman cantidades considerables de alcohol y/o refieran antecedentes de hepatopatía.

Rara vez los IECA se han asociado con un síndrome que se inicia con una ictericia colestásica y evoluciona hacia una necrosis hepática fulminante y (en ocasiones) muerte. No se comprende el mecanismo de este síndrome. Aquellos pacientes que estén tomando Triveram y que desarrollen ictericia o un aumento notable de las enzimas hepáticas deben suspender Triveram y ser sometidos a un seguimiento médico apropiado.

La semivida del amlodipino se prolonga y los valores AUC son más elevados en los pacientes con alteraciones de la función hepática; no se han establecido recomendaciones posológicas. Los pacientes tratados con Triveram que sufran una alteración hepática grave precisan una vigilancia estrecha.

Considerando los efectos de atorvastatina, perindopril y amlodipino, Triveram está contraindicado en pacientes con hepatopatía activa o elevación injustificada y persistente de las transaminasas séricas que superen el triple del valor máximo de normalidad. Triveram se debe administrar con precaución en pacientes con alteraciones de la función hepática y en aquellos que consuman cantidades considerables de alcohol y/o refieran antecedentes de hepatopatía. Si se precisa un cambio posológico, se ajustará la dosis de cada componente.

Efectos en el músculo esquelético:

Atorvastatina, como otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, puede afectar en raras ocasiones al músculo esquelético y producir mialgia, miositis y miopatía que pueden progresar a rhabdomiolisis, una patología potencialmente mortal caracterizada por elevados niveles de creatina quinasa (CK) (> 10 veces el valor máximo de normalidad), mioglobinemia y mioglobinuria, que puede producir insuficiencia renal.

Determinación de la creatina quinasa:

Los niveles de creatina quinasa (CK) no se deben determinar después de realizar un ejercicio físico intenso o en presencia de una causa alternativa que pueda

explicar un incremento de la CK, ya que esto dificulta la interpretación del resultado. Si inicialmente los valores de CK están significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad), la determinación deberá repetirse de 5 a 7 días más tarde para confirmar estos resultados.

Antes del tratamiento:

Atorvastatina debe prescribirse con precaución en pacientes con factores de predisposición para la rhabdomiolisis. El nivel de CK debe determinarse antes de iniciar un tratamiento con estatinas en las siguientes situaciones:

- Insuficiencia renal
- Hipotiroidismo
- Antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios
- Antecedentes de toxicidad muscular con una estatina o un fibrato
- Antecedentes de enfermedad hepática y/o consumo de cantidades sustanciales de alcohol
- En ancianos (edad > 70 años) debe considerarse la necesidad de dicha medición, según la presencia de otros factores de predisposición para la rhabdomiolisis
- Situaciones en las que pueden aumentar los niveles en plasma, como interacciones y poblaciones especiales incluidas subpoblaciones genéticas

En tales situaciones, debe valorarse el riesgo del tratamiento en relación a los posibles beneficios, y se recomienda un seguimiento clínico.

Si los niveles CK están significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad) en la situación inicial, no se debe iniciar el tratamiento.

Durante el tratamiento:

- Debe indicarse a los pacientes que comuniquen rápidamente cualquier dolor, calambre o debilidad muscular, especialmente si se acompaña de fiebre o malestar.
- Si estos síntomas se presentan en pacientes que están en tratamiento con Triveram, se deben determinar sus niveles de CK. Si estos niveles resultan significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad), el tratamiento se debe interrumpir.
- En los casos en que los síntomas musculares sean severos y supongan molestias diarias para el paciente, se debe valorar la interrupción del tratamiento, incluso aunque los niveles de CK se encuentren elevados \leq 5 veces el valor máximo de normalidad.
- Si los síntomas desaparecen y los niveles de CK se normalizan, se puede considerar la reintroducción de atorvastatina o bien la de otra estatina alternativa, a dosis más bajas y bajo estrecha vigilancia del paciente.

- Debe interrumpirse de forma inmediata el tratamiento con Triveram si se produce una elevación clínicamente significativa de los niveles de CK (> 10 veces el valor máximo de normalidad) o si se diagnostica o sospecha una rabiomiolisis.

Tratamiento concomitante con otros medicamentos:

Debido al componente atorvastatina, el riesgo de rabiomiolisis aumenta cuando Triveram se administra de forma concomitante con ciertos medicamentos que pueden incrementar su concentración plasmática, como inhibidores potentes de la CYP3A4 o proteínas transportadoras (p. ej., ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol e inhibidores de la proteasa del VIH incluyendo ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.). El riesgo de miopatía también puede verse incrementado por el uso concomitante de gemfibrozilo y otros derivados del ácido fibríco, eritromicina, niacina y ezetimiba, telaprevir o la combinación de tipranavir/ritonavir. Se deben considerar, cuando sea posible, terapias alternativas (que no interaccionen) en lugar de estos medicamentos.

Se han referido muy raros casos de miopatía necrosante inmunomediada (IMNM) durante o después del tratamiento con algunas estatinas. La IMNM se caracteriza clínicamente por una debilidad muscular proximal persistente y creatina quinasa sérica elevada, que persisten a pesar de la interrupción del tratamiento con estatinas.

En los casos en los que la administración conjunta de estos medicamentos con Triveram sea necesaria, debe valorarse con cuidado el beneficio y el riesgo del tratamiento simultáneo. Durante el tratamiento con medicamentos que aumenten las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, se recomienda una dosis máxima de atorvastatina más baja, por lo que se debe considerar un descenso de la dosis de los componentes individuales. Además, en el caso de inhibidores potentes de la CYP3A4, debe considerarse una dosis inicial de atorvastatina más baja, y se recomienda el seguimiento clínico de estos pacientes.

No se recomienda el uso concomitante de atorvastatina y ácido fusídico, por lo que puede considerarse la interrupción temporal del tratamiento con atorvastatina durante la terapia con ácido fusídico

Enfermedad pulmonar intersticial:

Excepcionalmente, se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, especialmente en tratamientos a largo plazo. Los síntomas que presentan pueden incluir disnea, tos no productiva y empeoramiento general (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente padece enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse el tratamiento con Triveram.

Diabetes mellitus:

Algunas pruebas sugieren que las estatinas, como grupo, elevan la glucemia y en algunos pacientes con alto riesgo de diabetes futura pueden producir un nivel de hiperglucemia que requiera la atención formal de la diabetes. Sin embargo, este riesgo se compensa por el descenso del riesgo vascular de las estatinas y, por tanto, no debe ser motivo alguno para suspender el tratamiento con Triveram. Los pacientes de riesgo (glucosa en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/L, IMC > 30 kg/m², elevación de triglicéridos, hipertensión) que reciban tratamiento con Triveram requieren una vigilancia clínica y bioquímica con arreglo a las guías nacionales.

Los niveles de glucemia en pacientes diabéticos tratados con antidiabéticos orales o insulina deben ser controlados cuidadosamente durante el primer mes de tratamiento con medicamentos que contengan un inhibidor de la ECA, como Triveram

Uso en pacientes con insuficiencia cardíaca:

Los pacientes con insuficiencia cardíaca que reciban Triveram deben ser tratados con precaución. En un estudio a largo plazo y controlado con placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (categorías III y IV de la NYHA), la incidencia notificada de edema pulmonar fue mayor en el grupo de amlodipino que en el de placebo. Los medicamentos que contienen antagonistas del calcio, incluido el amlodipino, se deben administrar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, puesto que pueden incrementar el riesgo de futuros episodios cardiovasculares y de mortalidad.

Hipotensión:

Los inhibidores de la ECA, como el perindopril, pueden producir una disminución de la tensión arterial. Raramente se ha observado una hipotensión sintomática en pacientes con hipertensión no complicada y es más probable que suceda en pacientes con hipovolemia debida, por ejemplo, al tratamiento diurético, la dieta sin sal, la diálisis, la diarrea o los vómitos, o bien con una hipertensión grave dependiente de renina). Se ha observado hipotensión sintomática en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática, con insuficiencia renal asociada o sin ella. Esto es más probable que ocurra en pacientes con los grados más avanzados de insuficiencia cardíaca, que se refleja en la administración de altas dosis de diuréticos de asa, hiponatremia o alteraciones de la función renal. En pacientes con un riesgo elevado de hipotensión sintomática, se monitorizarán cuidadosamente el inicio del tratamiento y el ajuste posológico.

Se deben tener en cuenta consideraciones similares en los pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular en los que una caída pronunciada de la tensión arterial pueda producir un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Si se produce una hipotensión, el paciente se debe colocar en posición supina y, si fuera necesario, debe recibir una perfusión intravenosa de una disolución de 9 mg/mL de cloruro de sodio (0,9%). Una hipotensión transitoria no es una contraindicación para

proseguir el tratamiento, que puede reanudarse generalmente sin dificultad una vez que aumente la presión arterial tras restablecerse la volemia.

El perindopril puede reducir aún más la presión arterial sistémica en algunos pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y tensión arterial normal o baja. Este efecto puede anticiparse y no suele ser motivo para interrumpir el tratamiento. Si la hipotensión se vuelve sintomática, puede ser necesaria una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con Triveram.

Estenosis de la válvula aórtica o mitral:

Al igual que con otros medicamentos que contienen inhibidores de la ECA, como perindopril, Triveram se administrará con cautela a los pacientes con estenosis mitral o una estenosis aórtica importante que no sea de grado alto. El uso de Triveram está contraindicado en pacientes con obstrucción grave del tracto de salida del ventrículo izquierdo

Trasplante de riñón:

No existe ninguna experiencia relativa a la administración de perindopril arginina en pacientes con un trasplante de riñón reciente.

Uso en pacientes con insuficiencia renal:

Triveram se puede administrar a pacientes con un aclaramiento de creatinina ≥ 60 mL/min y no resulta adecuado en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 60 mL/min (insuficiencia renal moderada o grave). En estos pacientes, se recomienda un ajuste individual de la dosis de cada uno de los componentes. La vigilancia sistemática del potasio y la creatinina forman parte de la pauta médica habitual en pacientes con insuficiencia renal

La hipotensión que sigue al inicio del tratamiento con inhibidores de la ECA, como el perindopril, puede alterar aún más la función renal en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática. En tales circunstancias, se ha descrito insuficiencia renal aguda, habitualmente reversible.

En algunos pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis arterial con un único riñón, que han sido tratados con inhibidores de la ECA, se ha observado aumento en la uricemia y la creatinina sérica, normalmente reversibles tras la retirada del tratamiento. Esto es especialmente probable en pacientes con insuficiencia renal. Si también está presente una hipertensión renovascular, hay un aumento del riesgo de hipotensión grave e insuficiencia renal.

Algunos pacientes hipertensos sin aparente enfermedad renovascular preexistente han experimentado aumentos en la uricemia y en la creatinina sérica, normalmente leves y transitorios, especialmente cuando perindopril se ha administrado concomitantemente con un diurético. Esto es más probable que suceda en pacientes con insuficiencia renal preexistente. Puede ser necesario reducir la dosis y/o suspender el diurético y/o Triveram.

Amlodipino puede ser administrado a pacientes con insuficiencia renal en las dosis habituales. Los cambios en la concentración plasmática de amlodipino no se correlacionan con el grado de insuficiencia renal.

No se ha evaluado el efecto de la asociación de Triveram en pacientes con insuficiencia renal. Las dosis de Triveram deben respetar las dosis recomendadas de los componentes individuales tomados por separado.

Pacientes hemodializados:

Se han descrito reacciones anafilactoides en pacientes dializados con membranas de alto flujo que reciben tratamiento concomitante con un inhibidor de la ECA. En estos pacientes, se debe considerar la utilización de un tipo diferente de membrana de diálisis o un grupo diferente de antihipertensivo.

Hipersensibilidad/angioedema:

Se ha descrito en raras ocasiones angioedema de la cara, extremidades, labios, membranas mucosas, lengua, glotis y/o laringe en pacientes tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, incluyendo perindopril. Esto puede producirse en cualquier momento del tratamiento. En estos casos, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con Triveram y se debe establecer una monitorización adecuada hasta asegurar una completa resolución de los síntomas. En aquellos casos en los que la inflamación se limitaba a la cara y los labios, el cuadro clínico desapareció generalmente sin tratamiento, aunque los antihistamínicos fueron útiles para aliviar los síntomas.

El angioedema asociado a un edema laríngeo puede ser mortal. Cuando haya una afectación de la lengua, la glotis o la laringe que pueda provocar una obstrucción de las vías respiratorias, deberá administrarse inmediatamente un tratamiento de urgencia. Este puede incluir la administración de adrenalina y/o el mantenimiento de la permeabilidad de la vía respiratoria. El paciente debe estar bajo estrecha supervisión médica hasta la resolución completa y mantenida de los síntomas.

Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionado con la toma de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina pueden tener un mayor riesgo de angioedema mientras reciben Triveram

Se ha descrito raramente angioedema intestinal en pacientes tratados con IECA. Estos pacientes presentaron dolor abdominal (con o sin náuseas o vómitos); en algunos casos

no hubo angioedema facial previo y los niveles de esterasa C-1 eran normales. El angioedema se diagnosticó mediante diversos procedimientos incluyendo TAC abdominal, ultrasonidos o cirugía, y los síntomas revirtieron tras interrumpir el tratamiento con el IECA. El angioedema intestinal deberá incluirse en el diagnóstico diferencial de los pacientes tratados con Triveram que presenten dolor abdominal.

Reacciones anafilactoides durante la aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL):

Raramente, se han notificado reacciones anafilactoides con amenaza vital en pacientes tratados con IECA durante la aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL) con sulfato de dextrano. Estas reacciones se evitaron mediante la suspensión temporal del tratamiento con el inhibidor de la ECA antes de cada aféresis.

Reacciones anafilactoides durante la desensibilización:

Se han comunicado casos de pacientes que experimentaban reacciones anafilactoides mientras recibían medicamentos que contienen inhibidores de la ECA, como Triveram, durante tratamientos de desensibilización (p. ej. veneno de himenópteros). En estos pacientes, estas reacciones se pueden evitar mediante la retirada temporal del inhibidor de la ECA, pero reaparecen tras una reexposición inadvertida.

Neutropenia /agranulocitosis /trombocitopenia/anemia:

Se ha comunicado neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia y anemia en pacientes tratados con IECA. En pacientes con función renal normal y sin otras complicaciones, raramente se presenta neutropenia. Triveram se debe utilizar con extrema precaución en pacientes con enfermedad del colágeno vascular, terapia inmunosupresora, tratamiento con alopurinol o procainamida, o una combinación de estos factores de riesgo, especialmente si hay una alteración renal previa. Algunos de estos pacientes desarrollaron infecciones graves, de los cuales algunos pocos no respondieron a una terapia antibiótica intensiva. Si se utiliza Triveram en este tipo de pacientes, se recomienda una monitorización periódica del recuento de glóbulos blancos y se deberá dar instrucciones a los pacientes para que comuniquen cualquier signo de infección (p. ej. dolor de garganta, fiebre).

Raza:

Los IECA causan un mayor porcentaje de angioedema en pacientes de raza negra en comparación con pacientes de raza no negra.

Triveram, que contiene el IECA perindopril, puede ser menos eficaz en la disminución de la presión arterial en la población de raza negra que en las poblaciones de raza no negra, posiblemente debido a una mayor prevalencia de niveles bajos de renina en la población hipertensa de raza negra.

Tos:

Se ha descrito tos con el uso de los IECA. Ésta se caracteriza por una tos no productiva, persistente y que desaparece al suspender el tratamiento. La tos inducida por los IECA debe ser considerada como parte del diagnóstico diferencial de la tos en pacientes tratados con Triveram.

Intervención quirúrgica/anestesia:

En pacientes sometidos a cirugía mayor o durante la anestesia con agentes que inducen hipotensión, Triveram puede bloquear la formación de angiotensina II secundaria a la liberación compensadora de renina. El tratamiento debe suspenderse un día antes de la intervención quirúrgica. Si tiene lugar una hipotensión y se atribuye a este mecanismo, se puede corregir mediante aumento de la volemia.

Hiperpotasemia:

Se han observado elevaciones del potasio sérico en algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido perindopril. Los factores de riesgo para desarrollar hiperpotasemia incluyen insuficiencia renal, empeoramiento de la función renal, edad (> 70 años), diabetes mellitus, acontecimientos concurrentes, en particular deshidratación, descompensación cardíaca aguda, acidosis metabólica y uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (p. ej. espironolactona, eplerenona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio; o aquellos pacientes tratados con otros medicamentos asociados con aumentos del potasio sérico (p. ej. heparina). El uso de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio, particularmente en pacientes con insuficiencia renal, puede conducir a un aumento significativo del potasio sérico. La hiperpotasemia puede causar arritmias graves, algunas veces mortales. Si se considera necesario el uso concomitante de Triveram y de alguno de los fármacos antes mencionados, deberán utilizarse con precaución y con una monitorización frecuente del potasio sérico

Litio:

No se recomienda el uso asociado de litio con medicamentos que contengan perindopril, como Triveram

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):

Existen pruebas de que el uso concomitante de IECA con bloqueadores de los receptores de angiotensina II o aliskireno incrementa el riesgo de hipotensión e hiperpotasemia y disminuye la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). Por tanto, no se

recomienda el bloqueo dual de SRAA mediante el uso combinado de IECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskireno

Si se considera que el tratamiento bloqueador dual es absolutamente necesario, solo debe realizarse bajo supervisión de un especialista y debe estar sujeto a una vigilancia estrecha y frecuente de la función renal, los electrolitos y la presión arterial.

Los IECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina II no deben usarse de forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

Excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, malabsorción de glucosa o galactosa o insuficiencia de lactasa de Lapp no deben tomar Triveram

Reacciones adversas:

Si usted experimenta alguno de estos efectos secundarios, que pueden ser graves, suspenda el medicamento y acuda de inmediato al médico:

- hinchazón de los párpados, la cara, los labios, la boca, la lengua o la garganta, dificultad para respirar (angioedema) (poco frecuentes, pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas),
- reacciones graves de la piel, por ejemplo erupción cutánea intensa, habones, enrojecimiento de toda la piel, picor intenso, ampollas, pelado e hinchado de la piel, inflamación de las mucosas (síndrome de Stevens Johnson) u otras reacciones alérgicas (raras, pueden afectar hasta a 1 de cada 1.000 personas),
- debilidad, dolor a la palpación o dolor muscular y especialmente si al mismo tiempo tiene malestar o fiebre alta; puede ser debida a una rotura muscular anómala que puede ser mortal y causar problemas en los riñones (raras, pueden afectar a 1 de cada 1.000 personas),
- debilidad de los brazos o de las piernas o problemas para hablar, que pueden ser el signo de un posible ictus (muy raras, pueden afectar hasta a 1 de cada 10.000 personas),
- mareos intensos (frecuentes, pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas) o desmayos (poco frecuentes, pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas) debidos a una presión sanguínea baja,
- latidos cardíacos inusualmente rápidos o irregulares, dolor en el pecho (angina) o ataque al corazón (muy raras, pueden afectar hasta a 1 de cada 10.000 personas),
- silbidos respiratorios repentinos, dolor en el pecho, falta de aire o dificultad para respirar (broncoespasmo) (poco frecuentes, pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas),

- inflamación del páncreas con posible dolor intenso en el abdomen y en la espalda acompañado de una sensación terrible de malestar (poco frecuentes, pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas),
- si experimenta problemas con hemorragias o hematomas inesperados o inusuales, esto puede sugerir un problema de hígado (muy raras, pueden afectar a menos de 1 de cada 10.000 personas),
- amarilleo de la piel o los ojos (ictericia) que puede ser un signo de hepatitis (muy raras, pueden afectar hasta a 1 de cada 10.000 personas),
- erupción de la piel que con frecuencia se inicia con placas rojas y picor en la cara, los brazos o las piernas (eritema multiforme) (muy raras, pueden afectar hasta a 1 de cada 10.000 personas).

Llame inmediatamente a su médico si observa cualquiera de los siguientes efectos secundarios:

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

- inflamación de las fosas nasales, dolor de garganta, sangrado por la nariz
- reacciones alérgicas (como erupción de la piel, picor)
- aumento en los niveles de azúcar en la sangre (si usted es diabético, debe continuar controlando cuidadosamente sus niveles de azúcar en la sangre), aumento de la creatina quinasa en sangre
- dolor de cabeza, mareos, vértigo, sensación de hormigueo y de cansancio
- alteraciones de la visión
- acúfenos (sensación de ruidos o zumbido en los oídos)
- tos, falta de aire (disnea)
- trastornos gastrointestinales: sensación de arcadas (náuseas), vómitos, estreñimiento, ventosidades, indigestión, diarrea, dolor abdominal, anomalías del gusto, dispepsia
- dolor en los músculos o articulaciones, espasmos musculares y dolor de espalda
- hinchazón de tobillos (edema), palpitaciones (percepción del latido cardíaco), rubefacción
- resultados de los análisis de sangre que pueden mostrar un funcionamiento anómalo del hígado

Poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas):

- anorexia (pérdida de apetito), ganancia o pérdida de peso, disminución de los niveles de azúcar en la sangre (si usted es diabético, debe continuar controlando cuidadosamente sus niveles de azúcar en la sangre)
- pesadillas, insomnio, trastornos del sueño, somnolencia, alteraciones del estado de ánimo, ansiedad, depresión
- entumecimiento u hormigueo en los dedos de manos y pies o en los miembros, reducción de la sensibilidad al dolor o al tacto, cambios en el sentido del gusto, pérdida de memoria

- Visión borrosa, visión doble
- Tensión arterial baja
- estornudos/congestión nasal producida por inflamación de la mucosa de la nariz (rinitis)
- Alteración del ritmo intestinal, eructos, boca seca, dolor abdominal superior e inferior
- Picor intenso o erupción grave de la piel, placas rojas en la piel, decoloración de la piel, aparición de grupos de ampollas en la piel, habones, reacción de sensibilidad a la luz (aumento en la sensibilidad de la piel al sol), caída del pelo
- Problemas de riñón, trastornos al orinar, mayor necesidad de orinar por la noche, aumento del número de micciones
- Incapacidad para obtener una erección, impotencia, molestias o aumento del tamaño de las mamas en los hombres
- Dolor de cuello, cansancio muscular
- Cansancio, sensación de malestar, debilidad, temblor, desmayo, caída, dolor en el pecho, malestar general, aumento de la temperatura (fiebre), aumento de la sudoración, dolor
- Palpitaciones, taquicardia (ritmo cardiaco rápido), vasculitis (inflamación de los vasos sanguíneos)
- Aumento de los eosinófilos (un tipo de glóbulos blancos)
- Análisis de glóbulos blancos en orina positivo
- Cambio en los parámetros de laboratorio: elevación del potasio en sangre que revierte al retirar la medicación, nivel bajo de sodio, hipoglucemia (nivel muy bajo de azúcar en la sangre) en el caso de pacientes diabéticos, elevación de la urea en sangre y de la creatinina en sangre

Raros (pueden afectar hasta a 1 de cada 1.000 personas):

- confusión
- hemorragias o hematomas inesperados
- colestasis (color amarillento de la piel y del blanco de los ojos)
- lesión tendinosa
- cambios de los parámetros de laboratorio: niveles elevados de las enzimas hepáticas, niveles elevados de bilirrubina en suero
- trastornos de los nervios que pueden producir debilidad, hormigueo o entumecimiento

Muy raros (pueden afectar hasta a 1 de cada 10.000 personas):

- neumonía eosinófila (tipo raro de neumonía)
- pérdida de la audición
- sensibilidad a la luz
- aumento de la tensión muscular
- trastornos combinados de rigidez, temblor y/o alteraciones del movimiento
- hinchazón de las encías

- insuficiencia renal aguda
- distensión abdominal (gastritis)
- función hepática anómala, color amarillento de la piel (ictericia),
- aumento de las enzimas hepáticas que puede modificar algunas pruebas médicas
- cambios en la concentración sanguínea, por ejemplo disminución de los glóbulos blancos y rojos, disminución de la hemoglobina, disminución del número de plaquetas, que podría ocasionar hematomas o hemorragias inusualmente frecuentes (daño en los glóbulos rojos), enfermedad como resultado de la destrucción de glóbulos rojos

Frecuencia no conocida:

- debilidad muscular constante

Comunicación de efectos adversos:

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Interacciones:

Debido al componente atorvastatina, el riesgo de rabdomiolisis aumenta cuando Triveram se administra de forma concomitante con ciertos medicamentos que pueden incrementar su concentración plasmática, como inhibidores potentes de la CYP3A4 o proteínas transportadoras (p. ej., ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol e inhibidores de la proteasa del VIH incluyendo ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.). El riesgo de miopatía también puede verse incrementado por el uso concomitante de gemfibrozilo y otros derivados del ácido fibríco, eritromicina, niacina y ezetimiba, telaprevir o la combinación de tipranavir/ritonavir. Se deben considerar, cuando sea posible, terapias alternativas (que no interaccionen) en lugar de estos medicamentos.

Se han referido muy raros casos de miopatía necrosante inmunomediada (IMNM) durante o después del tratamiento con algunas estatinas. La IMNM se caracteriza clínicamente por una debilidad muscular proximal persistente y creatina quinasa sérica elevada, que persisten a pesar de la interrupción del tratamiento con estatinas.

En los casos en los que la administración conjunta de estos medicamentos con Triveram sea necesaria, debe valorarse con cuidado el beneficio y el riesgo del tratamiento simultáneo. Durante el tratamiento con medicamentos que aumenten las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, se recomienda una dosis máxima de atorvastatina más baja, por lo que se debe considerar un descenso de la dosis de los componentes individuales. Además, en el caso de inhibidores potentes de la CYP3A4, debe

considerarse una dosis inicial de atorvastatina más baja, y se recomienda el seguimiento clínico de estos pacientes.

No se recomienda el uso concomitante de atorvastatina y ácido fusídico, por lo que puede considerarse la interrupción temporal del tratamiento con atorvastatina durante la terapia con ácido fusídico.

Dosificación y Grupo Etario:

El comprimido de Triveram se administrará en una sola toma al día, por la mañana, antes del desayuno.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Inserto radicado bajo número 2015149870

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no considera pertinente la asociación en razón a la Norma 8.2.4.0.N10, por tratarse de una asociación con principios activos que requieren manejo por separado, de acuerdo con las condiciones clínicas y paraclínicas de los pacientes.

3.1.4.2. IBEROL C JARABE

Expediente : 20103626
 Radicado : 2015168146
 Fecha : 15/12/2015
 Interesado : Abbott Laboratories de Colombia S.A.
 Fabricante : Abbott laboratorios de Argentina

Composición: Cada 100 ml de jarabe contienen:

Vitamina	Nombre	Indicación de etiqueta para ingredientes activos (cada 100 mL)

A	Vitamina A (como palmitato 1.700.000 IU/g)	60,000 IU
B1	Clorhidrato de tiamina	30 mg
B2	Riboflavina 5 fosfato de sodio	32.9 mg
B3	Nicotinamida	200 mg
B5	Alcohol D-pantotenílico	100 mg
B6	Clorhidrato de piridoxina	20 mg
C	Ácido ascórbico	1,000 mg
D	Vitamina D3 (como vitamina D3 en aceite de maíz 1000 IU/g)	8,000 IU
	Inositol	100 mg

Forma farmacéutica: Jarabe

Indicaciones: IBEROL C jarabe es un suplemento multivitamínico con minerales añadidos que está indicado para la prevención y tratamiento de las deficiencias de vitaminas A, D y C. Es particularmente útil en las distintas situaciones clínicas que demandan un aporte suplementario de vitaminas y minerales tales como procesos infecciosos, periodo postoperatorio, quemaduras, fracturas severas y traumatismos importantes, estados continuos de tensión (estrés), regímenes dietéticos restrictivos, trastornos de la absorción intestinal de nutrientes etc.

IBEROL C está enriquecido particularmente con estas vitaminas A, D y C superando los requerimientos diarios establecidos para la población colombiana y nunca superando los umbrales máximos permitidos que podrían llegar a presentar toxicidad

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Hipercalcemia y/o hipercalcemia. Hipervitaminosis C o D. Productos que contengan más de 10.000 UI de vitamina A están contraindicados en embarazo. La terapia con hierro está contraindicada en pacientes con talasemia, anemia sideroblástica y hemocromatosis. La administración de dosis mayores de 25.000 unidades de vitamina A está contraindicada en pacientes con enfermedad hepática crónica e hiperlipidemia

Precauciones y Advertencias:

Dosificación y Grupo Etario: La dosis diaria recomendada para el jarabe de IBEROL C en niños desde los 4 años de edad es de 10 ml.

Vía de Administración: Oral

Interacciones: Con el uso concomitante de alcohol, se ha notificado delirium y acidosis láctica.

Se ha reportado con el uso concomitante de Niacina y nicotina enrojecimiento y mareo. No se espera que este efecto se presente con niacinamida, pero los pacientes deben tener la precaución que estos agentes pueden tener efectos aditivos.

Como la piridoxina puede tener efectos sobre la dopamina, la interacción con estos medicamentos es posible. Una interacción con levodopa se ha notificado pero puede ser evitada si la levodopa se administra en combinación con un inhibidor de decarboxilasa.

Se ha reportado una disminución en los niveles de fenitoina y fenobarbital en pacientes que reciben 80 a 200 mg/día de piridoxina.

Los tiempos de protrombina se disminuyen cuando el ácido ascórbico se utiliza concomitantemente con anticoagulantes.

Los anticonceptivos orales pueden conducir a un incremento en los niveles plasmáticos de vitamina A.

El uso concomitante de tetraciclina y hierro puede resultar en alteraciones de la absorción. Estos medicamentos se deben administrar con dos o tres horas de diferencia. La absorción del hierro puede ser impedida por el uso concomitante de antiácidos y colestiramina.

Efectos Adversos: Reacciones alérgicas incluyendo rash, prurito y anafilaxis se han reportado con el uso de vitaminas.

Algunos componentes se han asociado a efectos gastrointestinales como pirosis, dolor abdominal, diarrea, vómito, náuseas y anorexia.

Disfunción hepática con test de función anormal, incluyendo hiperbilirrubinemia se han reportado.

Deterioro del acné vulgaris o un exantema acneiforme se han notificado con algunos componentes.

Una decoloración de la orina se ha reportado con el uso de riboflavina.
Neuropatía sensorial periférica se ha notificado con el uso de piridoxina.
En la literatura se ha reportado la formación de cálculos, cristaluria y oxalosis con el uso de ácido ascórbico.

Decoloración de las heces fecales se han reportado con el uso de hierro.

El uso a largo plazo de vitamina A mayor de 10.000 UI puede causar falla renal aguda debido a necrosis tubular, uñas quebradizas, cambios en la pigmentación, cambios en las membranas de mucosas y piel, disminución del contenido de fluido cerebroespinal, disminución de la tolerancia a la luz del sol, resequedad, hemorragias y fisuras en los labios, edema, enuresis, fatiga, pérdida del cabello, cefalea, hipercalcemia, hipercalciuria, hiperglicemia, hiperqueratosis, hipoproteinemia, hipoprotrombinemia, incremento de la fosfatasa alcalina, colesterol, triglicéridos, hipertensión intracraneal, disminución de los niveles de ácido ascórbico, papiledema, poliuria, angiomas, hipersensibilidad y dolor en huesos y articulaciones, incontinencia urinaria y vértigo.

La administración crónica de vitamina A (20,000 IU por día), cuando se toma por periodos prolongados puede causar daño hepático significativo incluyendo cirrosis. La dosis total acumulada puede ser un factor crítico. La manifestación crónica de la intoxicación por vitamina D puede causar hipercalcemia y depósitos de sales de calcio en varios tejidos.

Condición de Venta: Venta Libre

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

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

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- La inclusión en las Normas Farmacológicas
- Información para prescribir

CONCEPTO: CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que se encuentra a la espera de una consulta presentada a la Sala Especializada de Productos Fitoterapéuticos y suplementos dietarios con respecto a la clasificación del producto de la referencia.

3.1.4.3 IBEROL C TABLETA

Expediente : 20103633
 Radicado : 2015168160
 Fecha : 15/12/2015
 Interesado : Abbott Laboratories de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene:

Vitaminas	Nombre	Indicación de etiqueta para ingredientes activos (cada tableta)
A	Vitamina A (como vitamina A acetato 500M U/g)	5,000 IU
B1	Tiamina mononitrato	10 mg
B2	Riboflavina	10 mg
B3	Nicotinamida	35 mg
B5	Pantotenato de calcio	5 mg
B6	Clorhidrato de piridoxina	1.5 mg (1.23 mg*)
B9	Ácido fólico	0.250 mg
B12	Vitamina B12 [^]	5 mcg
C	Ascorbato de sodio	168.727 mg (150mg**)
D	Vitamina D (como vitamina D3 seca 100M U/g)	1,000 IU

* Equivalente a piridoxina

** Equivalente a ácido ascórbico

[^] Como vitamina B12 en lactosa (1000 mcg/mg)

Nombre	Indicación de etiqueta por ingredientes activos (por tableta)	Contenido equivalente de mineral (por tableta)
Pantotenato de calcio ¹	339.45 mg equivalente a calcio 100mg	Ca total 100.42 mg (0.42mg ¹ + 99,98mg ² +0.02mg ³)
Fosfato de calcio dibásico	339.45mg (100mg*)	P 77.3 mg

Yodato de calcio monohidratado	0.201mg**	I 130 mcg
Sulfato ferroso seco factor 87%	34 mg [^]	Fe 6.83mg
Sulfato cúprico anhidro	2.8mg [#]	Cu 0.72mg
Sulfato de cobalto	0.49mg	Co 0.10mg
Sulfato de manganeso monohidratado	3mg	Mn 0.98mg
Sulfato de magnesio anhidro	40mg<	Mg 3.94mg
Sulfato de zinc	3.9mg+	Zn 0.89mg
Molibdato de sodio	0.45mg&	Mb 0.45mg
Carboximetilcelulosa de sodio ⁴		Na total 24.36mg (4.54mg ⁴ +19.6mg ⁵ +0.22mg ⁶)
Ascorbato de sodio ⁵	168mg Equivalente a ácido ascórbico 150mg	
Molibdato de sodio ⁶	0.45mg	
Sulfato de potasio	11mg	K 4.93mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Iberol C tableta es un suplemento multivitamínico con minerales añadidos que está indicado para la prevención y tratamiento de las deficiencias de vitaminas A, D y C. Es particularmente útil en las distintas situaciones clínicas que demandan un aporte suplementario de vitaminas y minerales tales como procesos infecciosos, periodo postoperatorio, quemaduras, fracturas severas y traumatismos importantes, estados continuos de tensión (estrés), regímenes dietéticos restrictivos, trastornos de la absorción intestinal de nutrientes etc.

Iberol C está enriquecido particularmente con estas vitaminas A, D y C superando los requerimientos diarios establecidos para la población colombiana y nunca superando los umbrales máximos permitidos que podrían llegar a presentar toxicidad.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Hipercalcemia y/o hipercalciuria. Hipervitaminosis C o D. Productos que contengan más de 10.000 UI de vitamina A están contraindicados en embarazo. Iberol C tabletas no se recomienda en

pacientes pediátricos. La terapia con hierro está contraindicada en pacientes con talasemia, anemia sideroblástica y hemocromatosis. La administración de dosis mayores de 25.000 unidades de vitamina A está contraindicada en pacientes con enfermedad hepática crónica e hiperlipidemia.

Reacciones adversas: Reacciones alérgicas incluyendo rash, prurito y anafilaxis se han reportado con el uso de vitaminas.

Algunos componentes se han asociado a efectos gastrointestinales como pirosis, dolor abdominal, diarrea, vómito, náuseas y anorexia.

Disfunción hepática con test de función anormal, incluyendo hiperbilirrubinemia se han reportado.

Deterioro del acné vulgaris o un exantema acneiforme se han notificado con algunos componentes.

Una decoloración de la orina se ha reportado con el uso de riboflavina. Neuropatía sensorial periférica se ha notificado con el uso de piridoxina. En la literatura se ha reportado la formación de cálculos, cristaluria y oxalosis con el uso de ácido ascórbico.

Decoloración de las heces fecales se han reportado con el uso de hierro.

El uso a largo plazo de vitamina A mayor de 10.000 UI puede causar falla renal aguda debido a necrosis tubular, uñas quebradizas, cambios en la pigmentación, cambios en las membranas de mucosas y piel, disminución del contenido de fluido cerebroespinal, disminución de la tolerancia a la luz del sol, resequedad, hemorragias y fisuras en los labios, edema, enuresis, fatiga, pérdida del cabello, cefalea, hipercalcemia, hipercalcemia, hiperglicemia, hiperqueratosis, hipoproteinemia, hipoprotrombinemia, incremento de la fosfatasa alcalina, colesterol, triglicéridos, hipertensión intracranial, disminución de los niveles de ácido ascórbico, papiledema, poliuria, angiomas, hipersensibilidad y dolor en huesos y articulaciones, incontinencia urinaria y vértigo.

La administración crónica de vitamina A (20,000 IU por día), cuando se toma por periodos prolongados puede causar daño hepático significativo incluyendo cirrosis. La dosis total acumulada puede ser un factor crítico. La manifestación crónica de la intoxicación por vitamina D puede causar hipercalcemia y depósitos de sales de calcio en varios tejidos.

Interacciones: Con el uso concomitante de alcohol, se ha notificado delirium y acidosis láctica.

Se ha reportado con el uso concomitante de Niacina y nicotina enrojecimiento y mareo. No se espera que este efecto se presente con niacinamida, pero los pacientes deben tener la precaución que estos agentes pueden tener efectos aditivos.

Como la piridoxina puede tener efectos sobre la dopamina, la interacción con estos medicamentos es posible. Una interacción con levodopa se ha notificado pero puede ser evitada si la levodopa se administra en combinación con un inhibidor de decarboxilasa.

Se ha reportado una disminución en los niveles de fenitoina y fenobarbital en pacientes que reciben 80 a 200 mg/día de piridoxina.

Los tiempos de protrombina se disminuyen cuando el ácido ascórbico se utiliza concomitantemente con anticoagulantes.

Los anticonceptivos orales pueden conducir a un incremento en los niveles plasmáticos de vitamina A.

El uso concomitante de tetraciclina y hierro puede resultar en alteraciones de la absorción. Estos medicamentos se deben administrar con dos o tres horas de diferencia. La absorción del hierro puede ser impedida por el uso concomitante de antiácidos y colestiramina.

Via de administración: Oral

Dosificación de grupo etario: La dosis diaria recomendada en personas mayores de 12 años y adultos es de 1 tableta diaria.

Condición de venta: Venta libre.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la evaluación farmacológica para la nueva asociación, para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que se encuentra a la espera de una consulta presentada a la Sala Especializada de Productos Fitoterapéuticos y suplementos dietarios con respecto a la clasificación del producto de la referencia.

3.1.5. NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

3.1.5.1 NUEVA FÓRMULA DE UN MULTIVITAMÍNICO CON BISGLICINATO DE ZINC

Expediente : 20102571

Radicado : 2015159780 / 2016031897
 Fecha : 11/03/2015
 Interesado : Tecnoquímicas S.A.
 Fabricante : Tecnoquímicas S.A.

Composición:

Cada cuchara por 10 g de Granulado contiene:

Tiamina Mononitrato (Vitamina B1)	2,5 mg
Riboflavina (Vitamina B2)	2,5 mg
Nicotinamida (Niacinamida) (Vitamina B3)	35 mg
Pantotenato de Calcio (Vitamina B5)	10 mg
Piridoxina Base (Vitamina B6)	1,5 mg
Cianocobalamina (Vitamina B12)	7 mcg
Vitamina A	5.300 UI
Ácido Ascórbico (Vitamina C)	100 mg
Zinc (como Bisglicinato de Zinc)	15 mg

Forma farmacéutica: Granulado

Indicaciones: Suplemento multivitamínico con minerales y oligoelementos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al Zinc o a cualquiera de los componentes de la fórmula. Pacientes con alteraciones severas de la función renal. El uso prolongado de dosis altas de suplementos de zinc por vía oral, puede conducir a una deficiencia de cobre.

Precauciones y Advertencias: Ninguna conocida
 Reacciones adversas:

Muy rara vez se produce toxicidad en personas con función renal y hepática normal y a las dosis adecuadas. Son de incidencia muy rara el rash cutáneo y prurito. La administración de dosis altas de Zinc, puede producir deficiencia de Cobre y la aparición de una anemia sideroblástica. La aparición de Diarrea, cefalea, náusea, vómitos, gastralgias, nefritis intersticial, necrosis tubular aguda, fiebre, gastralgia, letargia y neuropatía son eventos raros, pero pueden aparecer por el consumo de dosis elevadas.

Interacciones:

Vitamina C: El uso simultáneo de barbitúricos o primidona puede aumentar la excreción de ácido ascórbico en la orina. La acidificación de la orina que produce el uso de grandes dosis de ácido ascórbico puede acelerar la excreción renal de mexiletina. La prescripción

conjunta con salicilatos aumenta la excreción urinaria de ácido ascórbico. El uso de ciertos medicamentos ocasiona depleción sérica de vitamina C (estrógenos, nicotina, ácido acetilsalicílico, alcohol, hierro, tetraciclinas). Se puede incrementar el riesgo de toxicidad por aluminio cuando se utiliza concomitantemente con los antiácidos, esto no es recomendado especialmente en pacientes con insuficiencia renal, si esto ocurre y no puede evitarse debe monitorearse el paciente para detectar posibles síntomas y signos de toxicidad aguda del aluminio (encefalopatía o coma) y proceder a retirar o ajustar su dosis.

Zinc: Dosis muy altas de Zinc pueden interferir en la absorción de Cobre y Magnesio, este fenómeno puede deberse a una competencia por un transportador común o por la inducción de metalotioneína en el intestino por parte del Zinc.

El Zinc y la Vitamina A interaccionan de muchas formas. El Zinc hace parte de la proteína de unión del retinol, un transportador absolutamente necesario para el transporte de la Vitamina A en la sangre. El Zinc además es requerido por la enzima que convierte el retinol en retinal y más adelante es necesario para la síntesis de rodopsina; de tal manera que la deficiencia de Zinc se ha relacionado con ceguera nocturna. La biodisponibilidad del folato proveniente de la dieta se aumenta por una enzima dependiente de Zinc, sugiriendo una posible interacción; estudios realizados en el pasado han demostrado que ingestas bajas de Zinc producen una absorción baja de ácido fólico.

A las concentraciones y dosis del Multivitamínico con Bisglicinato de Zinc no se espera encontrar interacciones medicamentosas importantes y en las vitaminas son de escasa importancia clínica. Los antiácidos como el hidróxido de aluminio, pueden precipitar los ácidos biliares en el intestino delgado y disminuir la absorción de las vitaminas liposolubles, sobre todo de la vitamina A. No usar anticoagulantes con altas dosis de vitamina A, por posible hipoprotrombinemia. La colestiramina o el aceite mineral y la neomicina por vía oral pueden interferir en la absorción de la vitamina A. El tocoferol puede facilitar la absorción, almacenamiento hepático y utilización de la vitamina A. Algunas sustancias pueden actuar como antagonistas de la piridoxina y producir anemia o neuritis periférica, o aumento de su excreción urinaria: cloranfenicol, cicloserina, hidralazina, adrenocorticoides, azatioprina, clorambucilo, ciclofosfamida, ciclosporina, mercaptopurina, isoniacida o penicilamina. Los estrógenos pueden incrementar las necesidades de piridoxina, pueden revertir los efectos parkinsonianos de la levodopa por lo cual nos e recomienda su uso concomitante.

Dosificación y Grupo Etario:

Niños entre 2 y 8 años, se recomienda tomar 5 g (una cucharadita) al día.

Niños mayores de 9 años se recomienda tomar 10 g (una cucharada) al día.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta Libre

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V0 01/04/2015



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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que se encuentra a la espera de una consulta presentada a la Sala Especializada de Productos Fitoterapéuticos y suplementos dietarios con respecto a la clasificación del producto de la referencia.

3.1.5.2. PROXYM TABLETAS 200 mg PROXYM TABLETAS 300 mg

Expediente : 20104092
 Radicado : 2015171132
 Fecha : 17/12/2015
 Interesado : Vitalchem Laboratories de Colombia S.A.
 Fabricante : Emcure Pharmaceuticals LTD.

Composición: Cada tableta de liberación extendida contiene 200 mg de Etodolac
 Cada tableta de liberación extendida contiene 300 mg de Etodolac

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones:

- Etodolac está indicado para el alivio del dolor y la inflamación en pacientes con artritis reumatoide y osteoartritis.

Contraindicaciones:

Etodolac no debe utilizarse en pacientes que previamente han mostrado hipersensibilidad a Etodolac. Tampoco debe utilizarse en pacientes con ulcera péptica activa o con antecedentes de enfermedad de ulcera péptica (incluyendo hemorragia gastrointestinal debido a otro medicamento antiinflamatorio no esteroide), debido a la posible reactividad cruzada, S (+) Etodolac no debe ser administrado a pacientes que sufren de asma, rinitis o urticaria o que la hayan experimentado durante terapia con aspirina u otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos.

Precauciones y advertencias:

Se requiere precaución si S (+) Etodolac es administrado a pacientes que sufren de, o tienen antecedentes de asma bronquial ya que los AINES pueden causar broncoespasmo en tales pacientes. Aunque los fármacos antiinflamatorios no esteroideos no tienen los mismos efectos directos sobre las plaquetas como aspirina, todos Los fármacos inhiben la biosíntesis de las prostaglandinas pueden interferir, en cierta medida, con la función plaquetaria. Deben observarse cuidadosamente a los pacientes que reciben S (+) Etodolac ya que pueden ser afectados adversamente por tales acciones.

En pacientes con deterioro renal, cardíaco o hepático especialmente aquellos que toman diuréticos, se requiere especial precaución, ya que el uso de AINES puede resultar en deterioro de la función renal. La dosis debe mantenerse tan baja como se posible y debe vigilarse la función renal, sin embargo, el deterioro de la función renal o hepática debido a otras causas puede alterar metabolismo de la droga; Pacientes que reciben terapia concomitante a largo plazo, especialmente los ancianos, deben ser observados por los posibles efectos secundarios y la dosis de otros medicamentos deben ser ajustada según sea necesario, o discontinuar la droga.

Los efectos adversos gastrointestinales graves como sangrado ulceración y perforación pueden ocurrir en cualquier momento con o sin síntomas de advertencia en pacientes tratados con AINES. Si se presenta cualquier signo de sangrado gastrointestinal S (+) Etodolac debe suspenderse inmediatamente los pacientes en tratamiento prolongado con S (+) Etodolac deben revisarse regularmente, como medida de precaución por ejemplo para evaluar e identificar cambios en la función hepática, renal y parámetros hematológicos S (+) Etodolac debe utilizarse con precaución en pacientes con retención de líquidos hipertensión e insuficiencia cardíaca.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis adultos una tableta diaria para tomarse entera con un vaso de agua al igual que con otros AINES, se debe buscar para cada paciente la dosis más baja y el intervalo de dosificación más largo por lo tanto después de observar la respuesta a la terapia inicial con tabletas de liberación prolongada la dosis y la frecuencia deben ajustarse para que se adapten a las necesidades individuales de los pacientes. Para el manejo de los signos y síntomas de la osteoartritis o de la artritis reumatoide la dosis inicial recomendada tabletas de liberación prolongada es de 400 a 1000 mg administrados una vez al día.

Vía de administración: Oral

Interacciones:

Debido a que S (+) Etodolac se une ampliamente a las proteínas, puede ser necesario modificar la dosis de otros fármacos que utilizan un mecanismo similar. La administración concomitante de warfarina S (+) Etodolac no requiere un ajuste a de la dosificación de

cualquiera de los fármacos sin embargo rara vez ha encontrado prolongación de los tiempos de protrombina por lo tanto se debe ejercer precaución cuando el etodolaco se administra conjuntamente con warfarina las pruebas de bilirubina pueden dar un resultado falso positivo debido a la presencia de metabolitos fenólicos de S (+) Etodolac en la orina. El uso concomitante de ciclosporina, metroxato, digoxina o litio con AINES pueden provocar un aumento En los niveles séricos de estos compuestos y toxicidad asociada.

También se debe tener cuidado en los pacientes tratados con cualquiera de los siguientes fármacos:

- Antihipertensivos reduce el efecto de antihipertensivos.
- Mifepristona AINES deben utilizarse durante 8 a 12 días después de la administración de mifepristona ya que los AINES pueden reducir el efecto de la mifepristona.
- Otros analgésicos evitar el uso concomitante de dos o más aines.
- Corticosteroides aumento del riesgo de sangrado gastrointestinal.
- Antibióticos: quinolonas: datos animales indican que los AINES pueden aumentar el riesgo de convulsiones asociadas con antibióticos de quinolonas los pacientes que toman AINES y quinolonas pueden tener un mayor riesgo de desarrollar convulsiones.

Embarazo y lactancia: los medicamentos que inhiben la biosíntesis de prostaglandinas pueden causar distocia y retraso del parto según la evidencia por estudios en animales gestantes. Algunos inhibidores de la biosíntesis de prostaglandinas han demostrado interferir con el cierre del ductus arterioso. La seguridad de S (+) Etodolac en el embarazo humano no ha sido establecida y por tanto no debería utilizarse; Tampoco se ha establecido su seguridad durante la lactancia y como tal de evitarse su uso en madres lactantes

Efectos adversos

Reacciones adversas y efectos secundarios:

S (+) Etodolac puede causar dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, vómitos, náuseas, Etc. La mayoría de los efectos secundarios son leves y no específicos en las terapias de dosis más bajas

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto para revisarlo con el alcance radicado bajo número 2016019965.

3.1.5.3. JUVENUM®

Expediente : 20104159
 Radicado : 2015171624
 Fecha : 17/12/2015
 Interesado : Aulen Pharma, S.A.
 Fabricante : Productos Científicos, S.A. de C.V.

Composición: Cada jeringa con polvo contiene 20.00 mg de Progesterona (microesferas) y 1.00 mg de Estradiol (microesferas)

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a suspensión inyectable

Indicaciones: Terapia de reemplazo hormonal.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, embarazo, lactancia, sospecha de cáncer de mama, tromboembolismo arterial o venoso, enfermedad hepática y renal, trastornos metabólicos de lípidos, cáncer endometrial, sangrado vaginal de causa desconocida.

Precauciones y advertencias: Antes de iniciar la Terapia Hormonal con Juvenum®, se requiere efectuar una historia clínica y un examen físico completo, para determinar todos los factores de riesgo para su uso, así como aquellas situaciones señaladas como contraindicaciones.

Dosificación y Grupo Etario: Administrar el contenido de una jeringa prellenada por vía intramuscular cada 30 +/- 3 días. En mujeres posmenopáusicas se debe administrar en cuanto sea prescrita. En mujeres en etapa de transición menopáusica (aún con ciclos irregulares), iniciar preferentemente la primera aplicación 12 o 14 días después de la fecha del primer día del último periodo menstrual. Las aplicaciones subsecuentes debe ser aplicadas cada 30 +/- 3 días.

Vía de administración: Parenteral (intramuscular profunda).

Interacciones: Los estrógenos en general pueden aumentar los efectos de los glucocorticoides. El uso de algunos antibióticos como las tetraciclinas, han provocado en casos aislados, una reducción de los niveles séricos de estradiol.

Algunos de los inductores del CYP3A4, como son las preparaciones como la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, carbamazepina y rifampicina, podrían reducir las concentraciones plasmáticas de los estrógenos, posiblemente resultando en una disminución del efecto terapéutico y/o cambios en el perfil de sangrado uterino.

Inhibidores del CYP3A4, como son eritromicina, claritromicina, ketoconazol, itraconazol, ritonavir y jugo natural de toronja, podrían incrementar las concentraciones plasmáticas de estrógenos y resultar en efectos adversos. Carbamazepina, difenilhidantoína, fenobarbital, rifabutina y rifampicina, pueden reducir el efecto progestagénico de la progesterona.

Se ha observado que la ingestión aguda o de grandes cantidades de alcohol, puede incrementar las concentraciones séricas de estradiol.

Efectos Adversos: Cuando se administra Juvenum® pueden presentarse goteo o sangrado intermenstrual, náuseas, mastalgia, edema (por retención de líquido) y cefalea. Todas estas manifestaciones son discretas y pueden presentarse durante los dos o tres primeros ciclos de tratamiento. Estas manifestaciones pueden ceder al continuarse el tratamiento

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto allegado mediante radicado No 2015171624
- Información para Prescribir allegado mediante radicado No 2015171624

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

3.1.5.4. NUEVA FÓRMULA DE UN MULTIVITAMÍNICO CON BISGLICINATO DE ZINC

Expediente : 20102571
 Radicado : 2015159780
 Fecha : 30/11/2015
 Interesado : Tecnoquímicas S.A.
 Fabricante : Tecnoquímicas S.A.

Composición:

Cada cuchara por 10 g de Granulado contiene:

Tiamina Mononitrato (Vitamina B1)	2,5 mg
Riboflavina (Vitamina B2)	2,5 mg
Nicotinamida (Niacinamida) (Vitamina B3)	35 mg
Pantotenato de Calcio (Vitamina B5)	10 mg
Piridoxina Base (Vitamina B6)	1,5 mg
Cianocobalamina (Vitamina B12)	7 mcg
Vitamina A	5.300 UI
Ácido Ascórbico (Vitamina C)	100 mg
Zinc (como Bisglicinato de Zinc)	15 mg

Forma farmacéutica: Granulado

Indicaciones: Suplemento multivitamínico con minerales y oligoelementos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al Zinc o a cualquiera de los componentes de la fórmula. Pacientes con alteraciones severas de la función renal. El uso prolongado de dosis altas de suplementos de zinc por vía oral, puede conducir a una deficiencia de cobre.

Precauciones y Advertencias: Ninguna conocida

Reacciones adversas:

Muy rara vez se produce toxicidad en personas con función renal y hepática normal y a las dosis adecuadas. Son de incidencia muy rara el rash cutáneo y prurito. La administración de dosis altas de Zinc, puede producir deficiencia de Cobre y la aparición de una anemia sideroblástica. La aparición de Diarrea, cefalea, náusea, vómitos, gastralgias, nefritis intersticial, necrosis tubular aguda, fiebre, gastralgia, letargia y neuropatía son eventos raros, pero pueden aparecer por el consumo de dosis elevadas.

Interacciones:

Vitamina C: El uso simultáneo de barbitúricos o primidona puede aumentar la excreción de ácido ascórbico en la orina. La acidificación de la orina que produce el uso de grandes dosis de ácido ascórbico puede acelerar la excreción renal de mexiletina. La prescripción conjunta con salicilatos aumenta la excreción urinaria de ácido ascórbico. El uso de ciertos medicamentos ocasiona depleción sérica de vitamina C (estrógenos, nicotina, ácido acetilsalicílico, alcohol, hierro, tetraciclinas). Se puede incrementar el riesgo de toxicidad por aluminio cuando se utiliza concomitantemente con los antiácidos, esto no

es recomendado especialmente en pacientes con insuficiencia renal, si esto ocurre y no puede evitarse debe monitorearse el paciente para detectar posibles síntomas y signos de toxicidad aguda del aluminio (encefalopatía o coma) y proceder a retirar o ajustar su dosis.

Zinc: Dosis muy altas de Zinc pueden interferir en la absorción de Cobre y Magnesio, este fenómeno puede deberse a una competencia por un transportador común o por la inducción de metalotioneína en el intestino por parte del Zinc.

El Zinc y la Vitamina A interaccionan de muchas formas. El Zinc hace parte de la proteína de unión del retinol, un transportador absolutamente necesario para el transporte de la Vitamina A en la sangre. El Zinc además es requerido por la enzima que convierte el retinol en retinal y más adelante es necesario para la síntesis de rodopsina; de tal manera que la deficiencia de Zinc se ha relacionado con ceguera nocturna. La biodisponibilidad del folato proveniente de la dieta se aumenta por una enzima dependiente de Zinc, sugiriendo una posible interacción; estudios realizados en el pasado han demostrado que ingestas bajas de Zinc producen una absorción baja de ácido fólico.

A las concentraciones y dosis del Multivitamínico con Bisglicinato de Zinc no se espera encontrar interacciones medicamentosas importantes y en las vitaminas son de escasa importancia clínica. Los antiácidos como el hidróxido de aluminio, pueden precipitar los ácidos biliares en el intestino delgado y disminuir la absorción de las vitaminas liposolubles, sobre todo de la vitamina A. No usar anticoagulantes con altas dosis de vitamina A, por posible hipoprotrombinemia. La colestiramina o el aceite mineral y la neomicina por vía oral pueden interferir en la absorción de la vitamina A. El tocoferol puede facilitar la absorción, almacenamiento hepático y utilización de la vitamina A. Algunas sustancias pueden actuar como antagonistas de la piridoxina y producir anemia o neuritis periférica, o aumento de su excreción urinaria: cloranfenicol, cicloserina, hidralazina, adrenocorticoides, azatioprina, clorambucilo, ciclofosfamida, ciclosporina, mercaptopurina, isoniacida o penicilamina. Los estrógenos pueden incrementar las necesidades de piridoxina, pueden revertir los efectos parkinsonianos de la levodopa por lo cual nos e recomienda su uso concomitante.

Dosificación y Grupo Etario:

Niños entre 2 y 8 años, se recomienda tomar 5 g (una cucharadita) al día.

Niños mayores de 9 años se recomienda tomar 10 g (una cucharada) al día.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta Libre

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que se encuentra a la espera de una consulta presentada a la Sala Especializada de Productos Fitoterapéuticos y suplementos dietarios con respecto a la clasificación del producto de la referencia.

3.1.5.5. KETOPROFENO 2.5%

Expediente : 20103377
 Radicado : 2015166250
 Fecha : 11/12/2015
 Interesado : Laboratorios Rety de Colombia S.A., Retycol
 Fabricante : Laboratorios Rety de Colombia S.A., Retycol

Composición: Cada 100 g contiene 2.5 g de ketoprofeno

Forma farmacéutica: Espuma Tópica en Aerosol

Indicaciones: Dolor muscular y articular, hinchazón luego de lesiones deportivas y otras condiciones post-traumáticas o dolor muscular debido a exceso de actividad física o alivio del dolor y la inflamación en zona lumbar y enfermedades articulares degenerativas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula o pacientes con historial de reacciones de hipersensibilidad como respuesta al ketoprofeno o cualquier otro antiinflamatorio no esteroideo y salicilatos.

Pacientes con úlcera Péptica

Uso simultáneo con otros agentes tópicos

Niños menores de 12 años de edad

Último trimestre de embarazo y en periodo de lactancia

Uso con vendaje oclusivo o sobre daños patológicos de la piel como eczema, acné, diferentes dermatosis, heridas abiertas o infectadas.

Precauciones y Advertencias: Las preparaciones tópicas pueden causar irritación en el sitio de aplicación; el Ketoprofeno puede ser administrado con precaución en pacientes con disfunción renal o hepática, úlcera péptica, enfermedad inflamatoria intestinal, hemorragia cerebrovascular o diátesis hemorrágica. Este no puede ser administrado en pacientes con impedimento severo o falla cardíaca.

No aplicar sobre los ojos y membranas mucosas, área genital y anal, debe ser evitado si se producen cambios a nivel tópico o erupciones. Los pacientes que se encuentren en

tratamiento con Ketoprofeno no deben estar expuestos a la luz solar directa durante el tratamiento y después de dos semanas de haber terminado el tratamiento

Dosificación y Grupo Etario: Aplicar 2 o 3 días durante el día sobre la región dolorosa o inflamatoria

Vía de Administración: Tópica

Interacciones: Las interacciones se encuentran asociadas con los AINES, puede causar alteración y disminución en la excreción de Probenecid, como resultado este está exento de la unión a proteínas aumentando la concentración de Ketoprofeno a nivel plasmático.

Efectos Adversos: Después de la aplicación tópica puede causar dermatitis fotoalérgica y de contacto. Pueden reducirse utilizando la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas.

Condición de Venta: Venta Libre

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

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

3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN

3.1.6.1. OPTIVE FUSION® UD

Expediente : 20104677
 Radicado : 2016006161
 Fecha : 22/01/2016
 Interesado : Allergan De Colombia S.A.
 Fabricante : Allergan Pharmaceuticals Ireland

Composición:

Componente	mg/mL	% p/v
Carboximetilcelulosa sódica (Viscosidad baja 7LFPH)	5.0	0.5
Glicerina	10.0	1.0

Forma farmacéutica: Solución oftálmica

Indicaciones: Alivio temporal de la sensación de ardor, irritación e incomodidad debidas a la resequead de los ojos de cualquier causa incluyendo por exposición al viento o al sol. También se puede usar como protección contra una irritación posterior.

Contraindicaciones: Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquier ingrediente de la formulación.

Precauciones y Advertencias:

Para evitar la contaminación o posible lesión en el ojo, no tocar la punta del frasco o vial con cualquier superficie y evitar el contacto con los ojos. Descartar la solución sobrante después de su uso. No use la solución si hay cambio en la coloración o se enturbia. Descontinuar el producto y consultar al médico si experimenta dolor en el ojo, cambios en la visión enrojecimiento o irritación del ojo o si la condición empeora.

Efectos en la capacidad de conducir o usar maquinaria:

Puede causar visión borrosa transitoria que puede perjudicar la habilidad para conducir o usar maquinaria. El paciente debe esperar hasta que se aclare la visión.

Sobredosis:

La Carboximetilcelulosa sódica es farmacológicamente inerte y no es absorbida en forma sistémica, la intoxicación sistémica a partir de una sobredosis tópica no es esperada de la administración ocular. Adicionalmente, no se esperan eventos adversos de una sobredosis sistémica accidental.

La Glicerina es una molécula pequeña que se encuentra en el organismo como un compuesto metabólico natural. A las bajas concentraciones en las cuales se encuentra en el producto, la glicerina se combinará con la glicerina endógena del organismo en los tejidos corporales sin efecto significativo. La intoxicación sistémica de sobredosis tópica no es esperada dada la exposición baja sistémica de la glicerina a partir de la administración tópica.

Reacciones adversas:

Irritación ocular, hiperemia conjuntival, sensación de cuerpo extraño en el ojo, eritema de párpado, blefaritis, sensación anormal en el ojo, dolor ocular, visión borrosa, hiperemia ocular, prurito ocular

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos y niños mayores de 12 años:

Instilar 1 o 2 gotas en (los) ojo(s) afectado(s) como sea necesario, si se usa post operatorio se recomienda seguir las recomendaciones del médico. El uso concomitante con otros medicamentos oculares deberán ser administrados al menos 15 minutos después de la instilación del producto.

Uso en embarazo y Lactancia:

No hay estudios específicos del uso durante el embarazo y lactancia en humanos, sin embargo estudios de la CMC no han demostrado ningún daño ni efecto perjudicial en embarazo. Estudios en animales con glicerina no han demostrado evidencia de teratogenicidad. No se espera que el producto tenga absorción sistémica significativa, razón por la cual no debería ser excretada en la leche materna.

Uso pediátrico:

La seguridad y efectividad no ha sido demostrada en pacientes pediátricos

Uso Geriátrico:

No se han observado diferencias en seguridad y efectividad entre pacientes adultos y jóvenes.

Vía de administración: Oftálmica

Condición de Venta: Venta Libre

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la Evaluación farmacológica de la nueva concentración para el producto de la referencia.

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

Composición:

Componente	mg/mL	% p/v
Carboximetilcelulosa sódica (Viscosidad baja 7LFPH)	5.0	0.5
Glicerina	10.0	1.0

Forma farmacéutica: Solución oftálmica

Indicaciones: Alivio temporal de la sensación de ardor, irritación e incomodidad debidas a la resequedad de los ojos de cualquier causa incluyendo por exposición al viento o al sol. También se puede usar como protección contra una irritación posterior.

Contraindicaciones: Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquier ingrediente de la formulación.

Precauciones y Advertencias:

Para evitar la contaminación o posible lesión en el ojo, no tocar la punta del frasco o vial con cualquier superficie y evitar el contacto con los ojos. Descartar la solución sobrante después de su uso. No use la solución si hay cambio en la coloración o se enturbia. Descontinuar el producto y consultar al médico si experimenta dolor en el ojo, cambios en la visión enrojecimiento o irritación del ojo o si la condición empeora.

Efectos en la capacidad de conducir o usar maquinaria:

Puede causar visión borrosa transitoria que puede perjudicar la habilidad para conducir o usar maquinaria. El paciente debe esperar hasta que se aclare la visión.

Sobredosis:

La Carboximetilcelulosa sódica es farmacológicamente inerte y no es absorbida en forma sistémica, la intoxicación sistémica a partir de una sobredosis tópica no es esperada de la administración ocular. Adicionalmente, no se esperan eventos adversos de una sobredosis sistémica accidental.

La Glicerina es una molécula pequeña que se encuentra en el organismo como un compuesto metabólico natural. A las bajas concentraciones en las cuales se encuentra en el producto, la glicerina se combinará con la glicerina endógena del organismo en los tejidos corporales sin efecto significativo. La intoxicación sistémica de sobredosis tópica no es esperada dada la exposición baja sistémica de la glicerina a partir de la administración tópica.

Reacciones adversas:

Irritación ocular, hiperemia conjuntival, sensación de cuerpo extraño en el ojo, eritema de párpado, blefaritis, sensación anormal en el ojo, dolor ocular, visión borrosa, hiperemia ocular, prurito ocular

Dosificación y Grupo Etario:

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V0 01/04/2015



Adultos y niños mayores de 12 años:

Instilar 1 o 2 gotas en (los) ojo(s) afectado(s) como sea necesario, si se usa post operatorio se recomienda seguir las recomendaciones del médico. El uso concomitante con otros medicamentos oculares deberán ser administrados al menos 15 minutos después de la instilación del producto.

Uso en embarazo y Lactancia:

No hay estudios específicos del uso durante el embarazo y lactancia en humanos, sin embargo estudios de la CMC no han demostrado ningún daño ni efecto perjudicial en embarazo. Estudios en animales con glicerina no han demostrado evidencia de teratogenicidad. No se espera que el producto tenga absorción sistémica significativa, razón por la cual no debería ser excretada en la leche materna.

Uso pediátrico:

La seguridad y efectividad no ha sido demostrada en pacientes pediátricos

Uso Geriátrico:

No se han observado diferencias en seguridad y efectividad entre pacientes adultos y jóvenes.

Vía de administración: Oftálmica

Condición de Venta: Venta Libre

Norma Farmacológica: 11.3.12.0.N10

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

3.1.7. INLCUSIÓN EN NORMAS FARMACOLÓGICAS

3.1.7.1. PEDIAVIT ZINC

Expediente : 19940150
 Radicado : 2013084392
 Fecha : 2013/07/30
 Fecha CR : 2015/10/19
 Interesado : Procaps S.A.

Composición:

Cada mL de solución oral contiene:

Ácido ascórbico 100mg. D-pantenol (Dexpantenol) 4.90 mg. Gluconato ferroso dihidrato 42.84 mg equivalente a hierro elemental 5.00 mg, Nicotinamida 20 mg, Piridoxina clorhidrato (vitamina B6) 1.50 mg, Riboflavina 5 fosfato sódica 3.4364 mg equivalente a Riboflavina Base 2.50 mg, Tiamina clorhidrato 3.00 mg, Vitamina A palmitato (1.700.000 U.I.)/5 mg equivalente a Vitamina A 8500 U.I. Vitamina B12 (1:1000) equivalente a Cianocobalamina 6 µg, Vitamina D3 (1.000.000 UI/g) 1.7 mg equivalente a Vitamina D 1700 U.I., Sulfato de zinc monohidratado equivalente a zinc 11.25 mg.

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones: Suplemento vitamínico con minerales.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora repuesta al auto generado por concepto emitido mediante Acta No. 07 de abril de 2015 numeral 3.1.2.1 de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, con el fin de que se confirme la inclusión de la norma farmacológica, Indicaciones, contraindicaciones y condicion 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 informa al interesado que se encuentra a la espera de una consulta presentada a la Sala Especializada de Productos Fitoterapéuticos y suplementos dietarios con respecto a la clasificación del producto de la referencia.

3.1.9. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN

A) PRODUCTOS DE SINTESIS

3.1.9.1. NUMETA G 19% E NUMETA G 16% E

Expediente : 20057807 / 20057808
 Radicado : 2016006051 / 2016006052
 Fecha : 22/01/2016
 Interesado : Laboratorios Baxter S.A.

Composición:

Cada bolsa de 1000 mL contiene 3 compartimentos: Compartimiento de aminoácidos con electrolitos (392 mL): Alanina 1,83 g; Arginina 1,92 g; Ácido Aspártico 1,37 g; Cisteína 0,43 g; Ácido Glutámico 2,29 g; Glicina 0,91 g; Histidina 0,87 g; Isoleucina 1,53 g; Leucina 2,29 g; Lisina Monohidratada 2,82 g equivalente a Lisina 2,51 g; Metionina 0,55 g; Clorhidrato de Ornitina 0,73 g equivalente a Ornitina 0,57; Fenilalanina 0,96 g; Prolina 0,69 g; Serina 0,91 g; Taurina 0,14 g; Treonina 0,85 g; Triptófano 0,46 g; Tirosina 0,18; Valina 174 g; Cloruro de Sodio 1,79 g; Acetato de Potasio 3,14 g; Cloruro de Calcio Dihidratado 0,56 g; Acetato Magnésico Tetrahidratado 0,55 g; Glicerofosfato de Sodio Hidratado 2,21 g; compartimiento de glucosa (383 mL): Glucosa Monohidratada 210,65 g equivalentes a Glucosa Anhidra 191,50 g, compartimiento de lípidos (225 mL): Aceite de Soja Refinado (aproximadamente 20 %) + Aceite de Oliva Refinado (aproximadamente 80 %) 28,1 g.

cada bolsa de 500 ml con 3 compartimentos contiene compartimiento de aminoácidos con electrolitos (221 ml): alanina 1,030 g, arginina 1,080 g, ácido aspártico 0,770 g, cisteína 0,240 g, ácido glutámico 1,290 g, glicina 0,510 g, histidina 0,490 g, isoleucina 0,860 g, leucina 1,290 g, lisina monohidratada 1,59 g, equivalente a lisina 1,420 g, metionina 0,310 g, clorhidrato de ornitina 0,41 g equivalente a ornitina 0,320 g, fenilalanina 0,540 g, prolina 0,390 g, serina 0,510 g, taurina 0,080 g, treonina 0,480 g, triptófano 0,260 g, tirosina 0,100 g, valina 0,980 g, cloruro de sodio 0,300 g, acetato de potasio 1,120 g, cloruro de calcio dihidratado 0,460 g, acetato de magnesio tetrahidratado 0,330 g, glicerofosfato de sodio dihidratado 0,980 g, compartimiento de glucosa (155 ml) glucosa monohidratada 85,25 equivalente a glucosa anhidra 77,500 g, compartimiento de lípidos (124 ml) aceite de soja refinado (aproximadamente 20%) + aceite de oliva refinado (aproximadamente 80%) 15,500 g

Forma farmacéutica: Emulsión para perfusión intravenosa

Indicaciones: Nutrición parenteral para niños y adolescentes de 2 años a 18 años, cuando es imposible, insuficiente o está contraindicada la nutrición oral o enteral.

Contraindicaciones: Para dos soluciones mezcladas en la bolsa (2 en 1): alergia (hipersensibilidad) a las proteínas del huevo, de la soja o de los cacahuetes, o a los componentes de los compartimientos de glucosa o de aminoácidos. Concentración elevada de alguno de los electrolitos incluidos en Numeta. Hiperglucemia. Para tres soluciones mezcladas en la bolsa (3 en 1): concentración elevada de grasas en la sangre.

Precauciones: sólo debe utilizarse bajo supervisión médica. La perfusión debe detenerse inmediatamente si aparece cualquier signo o síntoma de reacción alérgica. El médico debe monitorear y controlar los niveles de líquidos en el organismo, los valores de la

analítica del hígado y/o los niveles de sustancias químicas en la sangre y otros niveles en la sangre del paciente. Es recomendable iniciar la nutrición parenteral lentamente y bajo supervisión. El médico debe adaptar la dosis de numeta para que se ajuste a las necesidades individuales del paciente si presenta uno de los siguientes estados: estado postraumático grave, diabetes mellitus grave, shock, infarto, infección grave, ciertos tipos de coma. Numeta debe ser utilizado con precaución si el paciente tiene: edema pulmonar, disfunción hepática grave, problemas para asimilar nutrientes, altos niveles de azúcar, problemas renales, alteraciones metabólicas graves, alteraciones de la coagulación de la sangre.

Advertencias: los pacientes que requieren nutrición parenteral tienen más posibilidad de desarrollar una infección debido a su estado clínico. También se puede producir un exceso de fluido en los tejidos e hinchazón.

Existen datos limitados sobre la administración de numeta en recién nacidos prematuros de menos de 28 semanas de edad gestacional.

No existen datos suficientes sobre la utilización de numeta en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia. El médico debe evaluar detenidamente los beneficios y los posibles riesgos en cada paciente específico antes de prescribir numeta.

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

- Modificación de grupo etario.
- Inserto allegado mediante radicado No. 2016006051 y el Radicado No. 2016006052.

Nuevo grupo etario:

Rango de edad

Numeta se ha diseñado para que se adapte a las necesidades nutricionales desde los niños recién nacidos a término hasta los 18 años de edad. Numeta G 16%E: (500 mL): para recién nacidos a término y niños menores de dos años de edad. Numeta G 19%E: (1000 mL): para niños y adolescentes de 2 años a 18 años.

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

- **Inserto allegado para el producto de la referencia**

- **Modificación de grupo etario el cual figurará en adelante:**

Grupo etario:

Rango de edad: Numeta se ha diseñado para que se adapte a las necesidades nutricionales desde los niños recién nacidos a término hasta los 18 años de edad. **Numeta G 16% E: (500 mL):** para recién nacidos a término y niños menores de dos años de edad. **Numeta G 19% E: (1000 mL):** para niños y adolescentes de 2 años a 18 años.

3.1.9.2. SINUTAB PLUS

Expediente : 20067026
 Radicado : 2016002641
 Fecha : 14/01/2016
 Interesado : Johnson & Johnson de Colombia S.A

Composición: Cada tableta recubierta contiene Fenilefrina clorhidrato 5 mg, Paracetamol (Acetaminofén) 500 mg, Clorfeniraminamaleato 2 mg.

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones: Tratamiento de los síntomas asociados al resfriado común.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, alcoholismo, afecciones cardiacas, diabetes, hipertensión, hipertiroidismo, hipertrofia prostática, obstrucción de la vejiga y retención urinaria, enfermedad hepática, hepatitis viral, daño renal severo, glaucoma, infarto, sensibilidad a otros simpáticomiméticos, arritmia ventricular .niños menores de 12 años.

Advertencias: contiene paracetamol.No usar por más de 7 días, puede causar daño hepático y/o renal .consulte a su médico en caso de :embarazo ,lactancia, consumir medicamentos anticolinergicos para la hipertensión ,estimulantes o depresores del snc, o si los síntomas no mejoran o están acompañados de fiebre por más de 3 días o aparecen otros. Puede producir somnolencia.Se recomienda no conducir vehículos, ni maquinaria pesada.

Precauciones: somnolencia, vértigo, insomnio, sequedad de la boca o hipotensión en mayores de 60 años, no administrar otros medicamentos que contengan paracetamol,ácido acetil salicílico o salicilatos.evite la ingesta de alcohol, no administrar ningún medicamento a sus hijos sin consultar un profesional de la salud.En niños bajo tratamiento médico no administrar otros medicamentos (ni de venta libre) podría contener

sustancias similares que podrían potenciar sus efectos y producir daños graves y/o fatales.

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

- Modificación de posología.
- Modificación de contraindicaciones precauciones y advertencias.

Nueva posología: Adultos: 1 tableta cada 6 horas. Máximo 6 tabletas al día. No exceder la dosis recomendada.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Advertencias: Contiene paracetamol. No administrar otros medicamentos que contengan paracetamol, ácido acetil salicílico o salicilatos. No usar por más de 7 días o la dosis mayor a la recomendada, puede causar daño hepático. Consulte a su médico en caso de: alcoholismo crónico, enfermedades hepáticas, consumir medicamentos anticolinérgicos, para la hipertensión, estimulantes o depresores del SNC, afección respiratoria, como el enfisema, la bronquitis crónica o asma bronquial aguda o crónica; glaucoma o hiperplasia de próstata con retención de orina o si los síntomas no mejoran en 7 días o están acompañados de fiebre. Puede producir somnolencia. Se recomienda no conducir vehículos. Uso en el Embarazo y Lactancia: no se recomienda su uso durante este periodo sin consultar a su médico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, concomitante con inhibidores de la MAO, ni hasta dos semanas de haber suspendido su uso, daño renal severo, sensibilidad a otros simpaticomiméticos, niños menores de 12 años.

Precauciones: Puede producir: vértigo o hipotensión en mayores de 60 años. Evite la ingesta de alcohol, sedantes, tranquilizantes u otros medicamentos depresores del SNC pues puede aumentar el efecto sedativo. Pacientes con enfermedades del corazón, de la tiroides, presión arterial alta, diabetes o dificultad para orinar por agrandamiento de próstata, no deben tomar a menos que su médico lo indique. Reacciones cutáneas graves han sido reportadas en pacientes que recibieron paracetamol. Lossíntomas pueden incluir: enrojecimiento de la piel, ampollas y erupción. Si se producen reacciones de la piel o las existentes empeoran, deje de usarlo y busque ayuda médica de inmediato.

Interacciones: No usar en simultáneo con: anticolinérgicos, antidepresivos tricíclicos, maprotilina, antihipertensivos, glicósidosdigitálicos, diuréticos, bloqueadores beta adrenérgicos, doxapram, inhibidores dela MAO ni hasta dos semanas de haber

suspendido su uso pues puede causar aumento en la presión arterial o crisis hipertensiva, alcohol, medicamentos hepatotóxicos, anticoagulantes cumarínicos (tipo warfarina), otros AINES, salicilatos, otros simpaticomiméticos, depresores y estimulantes del SNC.

Reacciones adversas: Reacciones alérgicas (rash, urticaria y prurito) y anafilácticas, aumento de transaminasas, efectos anticolinérgicos como dificultad o dolor para orinar, mareos, somnolencia, aumento de frecuencia cardíaca, hipertensión, dolor de cabeza, náusea, vómito, nerviosismo, dolor abdominal, diarrea, insomnio, sequedad nasal y bucal, dispepsia, faringitis.

Sobredosis: La administración mayor a la dosis recomendada puede resultar en daño hepático y renal. En caso de sobredosis, acuda a un centro de salud de inmediato. La atención médica inmediata es crítica aun cuando no se presenten signos y síntomas.

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

- **Modificación de Dosificación.**
- **Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y advertencias.**
- **Modificación de Interacciones**
- **Modificación de Reacciones adversas**
- **Modificación de información farmacológica relacionada con sobredosis**

Las cuales en adelante figurarán:

Dosificación: Adultos: 1 tableta cada 6 horas. Máximo 6 tabletas al día. No exceder la dosis recomendada.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, concomitante con inhibidores de la MAO, ni hasta dos semanas de haber suspendido su uso, daño renal severo, sensibilidad a otros simpaticomiméticos, niños menores de 12 años.

Precauciones: Puede producir: vértigo o hipotensión en mayores de 60 años. Evite la ingesta de alcohol, sedantes, tranquilizantes u otros medicamentos depresores del SNC pues puede aumentar el efecto sedativo. Pacientes con enfermedades del corazón, de la tiroides, presión arterial alta, diabetes o dificultad para orinar por agrandamiento de próstata, no deben tomar a menos que su médico lo indique. Reacciones cutáneas graves han sido reportadas en pacientes que recibieron paracetamol. Los síntomas pueden incluir: enrojecimiento de la piel, ampollas y erupción. Si se producen reacciones de la piel o las existentes empeoran, deje de usarlo y busque ayuda médica de inmediato.

Advertencias: Contiene paracetamol. No administrar otros medicamentos que contengan paracetamol, ácido acetyl salicílico o salicilatos. No usar por más de 7 días o la dosis mayor a la recomendada, puede causar daño hepático. Consulte a su médico en caso de: alcoholismo crónico, enfermedades hepáticas, consumir medicamentos anticolinérgicos, para la hipertensión, estimulantes o depresores del SNC, afección respiratoria, como el enfisema, la bronquitis crónica o asma bronquial aguda o crónica; glaucoma o hiperplasia de próstata con retención de orina o si los síntomas no mejoran en 7 días o están acompañados de fiebre. Puede producir somnolencia. Se recomienda no conducir vehículos. Uso en el Embarazo y Lactancia: no se recomienda su uso durante este periodo sin consultar a su médico.

Interacciones: No usar en simultáneo con: anticolinérgicos, antidepresivos tricíclicos, maprotilina, antihipertensivos, glicósidosdigitálicos, diuréticos, bloqueadores beta adrenérgicos, doxapram, inhibidores de la MAO ni hasta dos semanas de haber suspendido su uso pues puede causar aumento en la presión arterial o crisis hipertensiva, alcohol, medicamentos hepatotóxicos, anticoagulantes cumarínicos (tipo warfarina), otros AINES, salicilatos, otros impaticomiméticos, depresores y estimulantes del SNC.

Reacciones adversas: Reacciones alérgicas (rash, urticaria y prurito) y anafilácticas, aumento de transaminasas, efectos anticolinérgicos como dificultad o dolor para orinar, mareos, somnolencia, aumento de frecuencia cardíaca, hipertensión, dolor de cabeza, náusea, vómito, nerviosismo, dolor abdominal, diarrea, insomnio, sequedad nasal y bucal, dispepsia, faringitis.

Sobredosis: La administración mayor a la dosis recomendada puede resultar en daño hepático y renal. En caso de sobredosis, acuda a un centro de salud de inmediato. La atención médica inmediata es crítica aun cuando no se presenten signos y síntomas.

3.1.9.3. NORAYER® DÍA

Expediente : 20078743
 Radicado : 2016006349
 Fecha : 22/01/2016
 Interesado : Tecnoquímicas S.A.

Composición: Cada sobre contiene 500mg de Acetaminofén + 2.5mg de Levocetirizina + 20mg de Fenilefrina.

Forma farmacéutica: Polvo para Reconstituir a Solución Oral.

Indicaciones: Alivio sintomático del resfriado común.

Contraindicaciones: No se puede administrar en niños menores de 12 años. No usar con otros productos que contengan acetaminofén (u otro analgésico), fenilefrina (u otro descongestionante), difenhidramina (u otro antihistamínico). No administrar si presenta alergia a cualquiera de los componentes de la fórmula. Precaución por interacción con medicamentos: no administre este producto si está tomando un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO) ó después de dos semanas de suspender la medicina IMAO. Si está inseguro de que la medicina que está tomando contiene una IMAO, consulte a su médico antes de tomar este producto. **Precauciones:** pregunte al médico antes de usar si usted tiene glaucoma, problemas para orinar debidos a un crecimiento de la próstata (hipertrofia prostática); una enfermedad pulmonar crónica (tal como bronquitis crónica, asma o enfisema); hipertensión; una enfermedad en el corazón; diabetes; alteraciones en la tiroides, insuficiencia renal o hepática. Si la fiebre se mantiene o empeora luego de 3 días consulte a su médico. Sí el dolor u otros síntomas se mantienen o empeoran luego de 7 días, consulte al médico. Puede producir somnolencia. Sea cuidadoso si maneja vehículos a motor u opera maquinaria. Consulte a un médico si está tomando sedantes o tranquilizantes ya que estos pueden aumentar la somnolencia. Si usted está en embarazo o lactando busque la ayuda de un profesional de la salud antes de usar este producto. Mantenga fuera del alcance de los niños. No exceda la dosis recomendada.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la evaluación farmacológica para la nueva posología, para el producto de la referencias.

Nueva posología: Adultos y Niños mayores de 12 años: Administrar un sobre cada 12 horas.

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

Modificación de Dosificación y grupo etario los cuales en adelante figurarán:

Dosificación y grupo etario: Adultos y Niños mayores de 12 años: Administrar un sobre cada 12 horas.

3.1.9.4. EMULSIÓN DE SCOTT SABORES TRADICIONAL, FRUTA, CEREZA Y NARANJA

Expediente : 20003504

Radicado : 2015171097
 Fecha : 17/12/2015
 Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:

Cada 100 mL de emulsión contiene: aceite de hígado de bacalao USP, vitamina A palmitato/vitamina D, que aportan vitamina A 26625,0 UI, Vitamina D 2662,5 UI.

Forma farmacéutica: Emulsión oral

Indicaciones: Deficiencias de vitaminas A Y D.

Contraindicaciones: No use si usted es alérgico al aceite de hígado de bacalao u otro ingrediente del producto.

Precauciones y advertencias:

No exceder la dosis recomendada. En caso de que se presente esta situación, consulte a su médico.

No use si usted tiene alergia al pescado

Consulte al médico antes del uso del producto si tiene problemas de hígado o riñón

Manténgase fuera de la vista y del alcance de los niños.

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

- Modificación de Grupo etario.
- Información para prescribir versión 7.0 (Diciembre 2015) GDS V.2.0
- Información para el consumidor (textos para incluir los empaques o para generar inserto) versión 7.0 (Diciembre 2015) GDS V.2.0.

Nuevo grupo etario:

Niños de 4 años en adelante, Adultos

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que se encuentra a la espera de una consulta presentada a la Sala Especializada de Productos Fitoterapéuticos y suplementos dietarios con respecto a la clasificación del producto de la referencia.

B) PRODUCTOS BIOLÓGICOS

3.1.9.5. HUMIRA TM

Expediente : 19939766
 Radicado : 2015163974
 Fecha : 09/12/2015
 Interesado : AbbVie S.A.S
 Fabricante : Vetter Pharma-Fertigung GmbH.

Composición: Cada jeringa prellenada contiene 40 mg de adalimumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Adultos:

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

Artritis psoriática y artritis temprana.

Espondilitis anquilosante.

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

Psoriasis en placa:

Adultos: tratamiento de la psoriasis en placa crónica moderada a severa.

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

En pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab. Humira® ha demostrado curación de la mucosa y cierre de la fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa ileocolónica. Humira® induce y mantiene la respuesta clínica a

largo plazo y la remisión en pacientes con la enfermedad de crohn moderada a severa, humira reduce el riesgo de re-hospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de crohn.

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

Pediatría:

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Humira está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (pja, por sus siglas en inglés) activa, de moderada a severa, en pacientes de 2 años de edad y mayores. Humira puede usarse solo o en combinación con metotrexato. Artritis relacionada con entesitis

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

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

Contraindicaciones:

Advertencias y precauciones: Riesgo de infección por legionella y listeria

Adicionales información para pacientes

Los bloqueadores tnfa puede disminuir la capacidad del sistema inmunológico para combatir infecciones.

Los pacientes deben informar a su médico si está siendo tratado por una infección o si tienen infecciones que reaparecen.

Los pacientes deben leer la guía del medicamento que acompaña a su receta para un bloqueador de tnfa.

Los pacientes deben comunicarse con su profesional de la salud si tienen preguntas o inquietudes acerca de los bloqueadores de tnfa.

Adicionales de información para profesionales de la salud

Los pacientes tratados con bloqueadores de tnfa están en mayor riesgo de desarrollar infecciones graves que pueden afectar múltiples órganos produciendo así una hospitalización o incluso la muerte.

El riesgo de infección con los patógenos bacterianos legionella y listeria se debe añadir a las advertencias para toda la clase de los bloqueadores del tnf.

Los riesgos y los beneficios de los bloqueadores tnf se deben considerar antes de iniciar el tratamiento en pacientes con infección crónica o recurrente y en pacientes con condiciones subyacentes que puedan predisponer a la infección.

Pacientes mayores de 65 años de edad y los pacientes que toman inmunosupresores concomitantes pueden estar en mayor riesgo de infección.

Antes de iniciar los bloqueadores de tnfa y periódicamente durante el tratamiento, los pacientes deben ser evaluados para la tuberculosis activa y prueba de la infección latente.

Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de las infecciones graves mientras está tomando bloqueadores tnfa.

La terapia empírica anti fúngica debe ser considerada en pacientes con riesgo de infecciones fúngicas invasivas que desarrollan una enfermedad sistémica grave.

Los profesionales sanitarios deben animar a los pacientes a leer la guía del medicamento que acompaña a su receta para un bloqueador de tnf.

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

- Modificación de la dosificación
- Modificación de las advertencias y precauciones
- Inseto versión CCDS 03320915; Septiembre/ 2015
- Información para prescribir versión CCDS 03320915; Septiembre/ 2015

Nueva dosificación

Dosificación y administración

1. Adultos

2. Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica y Espondiloartritis Axial (Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis Axial no radiográfica).

3. La dosis recomendada de Humira para pacientes adultos con artritis reumatoide, artritis psoriásica o espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) es de 40 mg administrados en semanas alternas en dosis única por vía subcutánea. Metotrexato (MTX), glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, anélgicos y otros FARMES pueden continuarse durante el tratamiento con Humira.

En artritis reumatoide, algunos pacientes que no toman simultáneamente MTX pueden obtener beneficio adicional al aumentar la frecuencia de la dosificación de Humira a 40 mg cada semana (Opcional).

Enfermedad de Crohn

El régimen de dosificación recomendado de Humira para pacientes adultos con enfermedad de Crohn se inicia con 160 mg en el Día 1 (administrados como 4 inyecciones de 40 mg en un día o como 2 inyecciones de 40 mg al día por dos días consecutivos), seguido por 80 mg dos semanas más tarde (Día 15). Otras dos semanas más tarde (Día 29) comenzar con una dosis de mantenimiento de 40 mg administrada en semanas alternas. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores (por ejemplo, 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con Humira.

Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de Humira a 40 mg cada semana.

Algunos pacientes que no hayan respondido a la semana 4 se pueden beneficiar de una terapia de mantenimiento continuo hasta la semana 12. La terapia continuada debe ser reconsiderada cuidadosamente en un paciente que no haya respondido dentro de este periodo de tiempo.

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Colitis Ulcerativa

El régimen de dosificación de inducción recomendado de Humira para pacientes adultos con colitis ulcerativa moderada a severa es de 160 mg en la Semana 0 (la dosis puede administrarse como cuatro inyecciones en un día o como dos inyecciones al día por dos días consecutivos) y 80 mg en la Semana 2. Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg en semanas alternas, vía inyección subcutánea. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes

inmunomoduladores (por ejemplo, 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con Humira.

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de Humira a 40 mg cada semana.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza usualmente dentro de las semanas 2-8 de tratamiento. Adalimumab debe continuarse solamente en los pacientes que han presentado respuesta durante las primeras 8 semanas de terapia.

Psoriasis en Placa

La dosis recomendada de Humira para pacientes adultos con psoriasis en placa es una dosis inicial de 80 mg, seguido por 40 mg, administrados en semanas alternas, comenzando una semana después de la dosis inicial.

Hidradenitis supurativa

La dosis recomendada de Humira para pacientes adultos con Hidradenitis supurativa (HS) es una dosis inicial de 160mg en el Día 1 (administrada como cuatro inyecciones de 40mg en un día o dos inyecciones de 40mg diarias durante dos días consecutivos), seguidos de 80mg dos semanas después al Día 15 (administrados como dos inyecciones de 40mg en un día). Dos semanas después (Día 29) continuar con una dosis de 40mg cada semana. Si fuera necesario, es posible continuar con el uso de antibióticos durante el tratamiento con Humira.

Si el tratamiento necesita ser interrumpido, Humira puede volver a ser introducido. En pacientes que no presenten ningún beneficio luego de 12 semanas de tratamiento, debe reconsiderarse la continuación de la terapia.

4.

5. Pediatría

Artritis Idiopática Juvenil

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

Nota: El estudio clínico que respalda la indicación se realizó utilizando una dosis por área de superficie corporal durante la fase controlada. En la parte de etiqueta abierta del estudio, la dosis fue cambiada a una dosis fija de acuerdo con un peso corporal límite.

La dosis de Humira recomendada para pacientes de 2 años de edad o mayores con artritis idiopática juvenil poliarticular (JIA) se basa en el peso, como se muestra a continuación. Metotrexato, glucocorticoides, AINEs y/o analgésicos pueden continuarse durante el tratamiento con Humira.

Pacientes (2 años de edad o mayores)	Dosis
10 Kg (22 lbs) a menor a 15 Kg (33 lbs)	10 mg en semanas alternas
15 Kg (33 lbs) a menor a 30 Kg (66 lbs)	20 mg en semanas alternas
Mayor o igual a 30 Kg (66 lbs)	40 mg en semanas alternas

Humira no ha sido estudiado en pacientes con JIA poliarticular de menos de 2 años de edad o en pacientes con peso menor a 10 Kg.

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular de 2 a 12 años de edad

La dosis de Humira recomendada para pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular, de 2-12 años, es de 24 mg/m² de área de superficie corporal hasta una dosis única máxima de 20 mg de adalimumab (para pacientes entre 2 < 4 años de edad) y hasta una dosis única máxima de 40 mg de adalimumab (para pacientes entre 4-12 años de edad) administrado en semanas alternas, por inyección subcutánea. El volumen para inyección se selecciona con base en la estatura y peso de los pacientes (Tabla 1).

Un vial pediátrico de 40 mg está disponible para pacientes que necesitan ser administrados con menos de la dosis completa de 40 mg.

Tabla 1: Dosis de Humira en Mililitros (mL) por Estatura y Peso de Niños con Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

Altura (cm)	Peso corporal total (Kg)											
	10	10.5	11	11.5	12	12.5	13	13.5	14	14.5	15	15.5
80	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
82	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
84	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
86	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
88	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
90	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
92	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
94	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
96	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
98	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
100	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5

1 2 0	0. 3	0. 4	0. 4	0. 4	0. 5	0. 5	0. 5	0. 6	0. 6	0. 6	0. 6	0. 7	0. 7
1 3 0		0. 4	0. 4	0. 5	0. 5	0. 5	0. 6	0. 6	0. 6	0. 6	0. 7	0. 7	0. 7
1 4 0		0. 4	0. 4	0. 5	0. 5	0. 6	0. 6	0. 6	0. 7	0. 7	0. 7	0. 7	0. 8*
1 5 0			0. 5	0. 5	0. 6	0. 6	0. 6	0. 7	0. 7	0. 7	0. 7	0. 8*	0. 8*
1 6 0			0. 5	0. 5	0. 6	0. 6	0. 7	0. 7	0. 7	0. 8*	0. 8*	0. 8*	0. 8*
1 7 0				0. 6	0. 6	0. 6	0. 7	0. 7	0. 8*	0. 8*	0. 8*	0. 8*	0. 8*
1 8 0					0. 6	0. 7	0. 7	0. 8*	0. 8*	0. 8*	0. 8*	0. 8*	0. 8*

* La dosis única máxima es 40 mg (0.8 mL)

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular a partir de los 13 años de edad:

Para adolescentes a partir de los 13 años de edad, una dosis de 40 mg es administrada en semanas alternas sin importar el área de superficie corporal.

Un PEN de 40 mg y una jeringa prellenada de 40 mg también están disponibles para pacientes a quienes se les debe administrar una dosis completa de 40 mg.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica generalmente se logra en el lapso de 12 semanas de tratamiento. Debe reconsiderarse cuidadosamente la terapia continua en un paciente que no responde en este período de tiempo.

No existe uso relevante de Humira en niños menores a 2 años de edad para esta indicación.

Artritis relacionada con entesitis

La dosis recomendada de Humira para pacientes de 6 años de edad o mayores, con artritis relacionada con entesitis, es de 24 mg/m² de área de superficie corporal, hasta un máximo de una dosis simple de 40 mg de adalimumab, administrada en semanas alternas por vía de inyección subcutánea. El volumen de la inyección se selecciona en base a la altura y peso del paciente (Tabla 2).

Tabla 2: Dosis de Humira en Mililitros (mL) por Estatura y Peso de Niños con Artritis relacionada con Entesitis

Altura (cm)	Peso corporal total (Kg)												
	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70
80	0.2	0.3	0.3	0.3									
90	0.2	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4							
100	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5					
110	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6			
120	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7
130		0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7
140		0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8*
150			0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8*	0.8*
160			0.5	0.5	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*
170				0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*
180					0.6	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*

* La dosis única máxima es 40 mg (0.8 mL)

Humira no ha sido estudiado en pacientes con artritis relacionada con entesitis, de menos de 6 años de edad.

Enfermedad de Crohn en pediatría

Pacientes con peso corporal menor a 40 Kg: La dosis inicial (Día 1) es de 80 mg (dos inyecciones de 40 mg en el día 1), seguidas de 40 mg dos semanas después (Día 15). Dos semanas después (Día 29) comenzar una dosis de mantenimiento como sigue:

- Para enfermedad de Crohn severamente activa, 20 mg en semanas alternas.

- Para enfermedad de Crohn moderadamente activa, 10 mg en semanas alternas.

Pacientes con peso corporal mayor o igual a 40 Kg: La dosis inicial (Día 1) es de 160 mg (cuatro inyecciones de 40 mg en el día 1 o dos inyecciones de 40 mg diarias por dos días consecutivos), seguidas de 80 mg dos semanas después (Día 15). Dos semanas después (Día 29) comenzar una dosis de mantenimiento como sigue:

- Para enfermedad de Crohn severamente activa, 40 mg en semanas alternas.
- Para enfermedad de Crohn moderadamente activa, 20 mg en semanas alternas.

Algunos pacientes pueden beneficiarse al incrementar la frecuencia a un esquema semanal si se experimenta una exacerbación o una respuesta inadecuada.

Humira no ha sido estudiado en niños de menos de 6 años de edad con Enfermedad de Crohn.

Psoriasis en Placa en pediatría

La dosis recomendada de Humira es de 0.8mg/Kg (hasta un máximo de 40mg por dosis) administrada por vía subcutánea semanalmente durante las primeras dos dosis y luego de eso en semanas alternas. La terapia por más de 16 semanas debe ser cuidadosamente considerada en los pacientes que no han respondido durante este periodo de tiempo.

Si se indica la continuación del tratamiento, se debe seguir la guía descrita anteriormente respecto a la dosis y a la duración del tratamiento.

No hay relevancia en el uso de Humira en niños de menos de 4 años de edad en esta indicación.

El volumen de las inyecciones debe estar basado en el peso corporal del paciente (Tabla 3).

Tabla 3: Dosis de Humira en mililitros (mL) por peso corporal en pacientes pediátricos con psoriasis

Peso corporal (Kg)	Dosis en Psoriasis pediátrica
13 – 16	0.2 mL (10 mg)
17 – 22	0.3 mL (15 mg)
23 – 28	0.4 mL (20 mg)
29 – 34	0.5 mL (25 mg)
35 – 40	0.6 mL (30 mg)
41 – 46	0.7 mL (35 mg)
47+	0.8 mL (40 mg)

Nuevas advertencias y precauciones

Episodios Neurológicos

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

Uso geriátrico

La frecuencia de infección grave entre los individuos mayores de 65 años de edad tratados con Humira fue más alta que para los individuos menores de 65 años de edad.

Del número total de individuos en los estudios clínicos con Humira, el 9.4% era de 65 años o mayores, mientras que aproximadamente el 2.0% tenía 75 años y mayores.

Debido a que existe una incidencia más alta de infecciones en la población de personas de edad avanzada en general, debe tenerse precaución al tratar a estas personas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere que sea concluida la solicitud de modificación conceptuada en Acta No. 03 de 2016 numeral 3.1.9.1

3.2. ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS

3.2.1. BLIXIE 20 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20103196
 Radicado : 2015164729
 Fecha : 10/12/2015
 Interesado : Altadis Farmacéutica S.A.S
 Fabricante : Tecnimed S.A.

Composición: Cada comprimido contiene 20 mg de leflunomida

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto

Indicaciones: Leflunomida está indicada para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide activa como un “fármaco antirreumático modificador de la enfermedad” (FARME),

El tratamiento reciente o concomitante con FARMEs hepatotóxicos o hematotóxicos (por ejemplo, metotrexato) puede producir un aumento del riesgo de aparición de reacciones adversas graves; por tanto, en estos casos, el inicio del tratamiento con leflunomida debe considerarse en función del balance beneficio/riesgo.

Más aún, el sustituir leflunomida por otro FARME sin realizar el procedimiento de lavado, puede incrementar el riesgo de aparición de reacciones adversas graves incluso durante un largo período de tiempo después del cambio

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo (especialmente con historial previo de síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

- Pacientes con insuficiencia hepática.
- Pacientes con estados de inmunodeficiencia grave, por ejemplo, SIDA.
- Pacientes con afectación significativa de la función de la médula ósea o con anemia, leucopenia, neutropenia o trombocitopenia importante debida a causas distintas de la artritis reumatoide.
- Pacientes con infecciones graves.
- Pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave, debido a que la experiencia clínica de la que se dispone en este grupo de pacientes es insuficiente.
- Pacientes con hipoproteinemia grave, por ejemplo en el síndrome nefrótico.
- Mujeres embarazadas o mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con leflunomida y después de finalizar el mismo mientras los niveles plasmáticos del metabolito activo estén por encima de 0,02 mg/l. Antes de iniciar el tratamiento con leflunomida, debe descartarse el embarazo.
- Mujeres que se encuentren en periodo de lactancia.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobar el estudio clínico y los perfiles de disolución para el producto de la referencia.

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

- Corregir en el formato de presentación y evaluación de estudios farmacocinéticos en la información del producto test la fecha de vencimiento del lote 1986902.
- Allegar la fórmula cualicuantitativa del producto test y tamaño del lote.
- No se evidencia soportes del análisis analítico del estudio presentado únicamente de la validación.
- No se allegan los datos de selectividad en la documentación allegada.
- Allegar evidencia de la validación de los perfiles de disolución y soportes analíticos de los perfiles ya que solo allegaron tablas de resultados.
- Presentar soportes que el estándar interno no interfiere en la cuantificación con la señal del analito, porque las señales son muy próximas.

3.2.2 ABILIFY ORODISPERSABLE 10 mg

Expediente : 20103195
 Radicado : 2015164713
 Fecha : 10/12/2015
 Interesado : Altadis Farmacéutica S.A.S.

Composición: Cada tableta orodispersable contiene 10 mg de Aripiprazol

Forma farmacéutica: Oral

Indicaciones: Tratamiento de la esquizofrenia en pacientes adultos y adolescentes mayores de 15 años; tratamiento de episodios maníacos moderados a severos en el Desorden Bipolar I y para la prevención de un episodio maniático recurrente en adultos que experimentan predominantemente episodios maniáticos y cuyos episodios maníacos respondieron a tratamiento con Aripiprazol; tratamiento de hasta 12 semanas de episodios maniáticos moderados a severos en el Desorden Bipolar I en adolescentes mayores de 13 años

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes contenidos en el producto.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad para Abilify - Aripiprazol Tabletas Orodispersables por 10 mg

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

1. Aclarar la razón por la cual se presenta una extrapolación mayor al 50% en el AUC, aun cuando está establecido que debe ser máximo de 20%
2. Allegar la carta de aprobación del protocolo de investigación por parte de un comité de ética certificado.
3. Indicar el tamaño de lote del producto evaluado y del lote industrial.
4. Allegar los cromatogramas y resultados de la validación de la metodología analítica en los cuales se evidencie los picos con y sin estándar interno y la resolución entre el estándar interno y el analito.

3.2.3 TAMOXIFEN TECNIMEDE S.A.

Expediente : 20103375
 Radicado : 2015166218
 Fecha : 11/12/2015
 Interesado : Altadis Farmacéutica S.A.S
 Fabricante : Lab Zeneca Farma S.A.

Composición: Cada tableta contiene 30.34 mg de Tamoxifeno citrato

Forma farmacéutica: Tabletas

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

Contraindicaciones: Al igual que con otros estrógenos, existen evidencias de un riesgo incrementado de eventos tromboembólicos, incluyendo una trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) durante el tratamiento con tamoxifen. Si además se

utilizan otros fármacos quimioterápicos, el riesgo puede aumentar. Por lo tanto, el tamoxifen está contraindicado en mujeres que requieran un tratamiento anticoagulante a base de warfarina o en mujeres con historia de trombosis o embolia pulmonar.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobar el Estudio de Bioequivalencia para Tamoxifeno Tabletas 20 mg.

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

3.2.4 TIROXIN 75 mcg TABLETAS

Expediente : 19953972
 Radicado : 2015157089
 Fecha : 25/11/2015
 Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.
 Fabricante : Laboratorios Siegfried S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 75mg de Levotiroxina Sodica

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Suplemento de la hormona tiroidea

Contraindicaciones: Tirotoxicosis, insuficiencia renal. Adminístrese con precaución en enfermedad cardiaca, hipertensión y en pacientes ancianos.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los perfiles de disolución entre los productos Tiroxin 75 mcg Tabletas Vs Tiroxin 150 mcg Tabletas, con el fin de continuar con el trámite de renovación del registro sanitario del producto Tiroxin 75 mcg Tabletas

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto hasta tanto no se de respuesta al requerimiento emitido mediante Acta No. 03 de 2016, numeral 3.2.11

3.2.5 TIROXIN 50 mcg TABLETAS

Expediente : 19960116
 Radicado : 2015157849
 Fecha : 26/11/2015
 Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.
 Fabricante : Laboratorios Siegfried S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 0.50mg de Levotiroxina Sódica

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Suplemento de la hormona tiroidea.

Contraindicaciones: Tirotoxicosis, hipersensibilidad a los componentes. Insuficiencia suprarrenal sin tratamiento y en pacientes con infarto agudo de miocardio.

Precauciones y advertencias: producto de uso delicado. Adminístrese por prescripción y bajo vigilancia médica. Se recomienda seguimiento clínico del paciente y determinar los niveles de t4 y TSH basal después de 6 semanas de iniciado el tratamiento. Administrar con precaución en hipertensión y en pacientes ancianos.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los perfiles de disolución entre los productos Tiroxin 50 mcg Tabletas Vs Tiroxin 150 mcg Tabletas, Con el fin de continuar con el trámite de renovación del registro sanitario del producto Tiroxin 50 mcg Tabletas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto hasta tanto no se de respuesta al requerimiento emitido mediante Acta No. 03 de 2016, numeral 3.2.11.

3.2.6. LAMOGIN®

Expediente : 20014304
 Radicado : 2015167508
 Fecha : 14/12/2015
 Interesado : Biotoscana S.A.
 Fabricante : Cipla Ltd.

Composición: Cada tableta contiene 200mg de Lamotrigina.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Antiepiléptico indicado en niños y adultos, útil en epilepsia parcial con o sin convulsiones tónico-clónicas generalizadas secundarias y en convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Embarazo y lactancia. Daño hepático. La suspensión repentina del producto puede provocar convulsión de rebote: este riesgo puede evitarse con la reducción paulatina de la dosificación a lo largo de un periodo de dos semanas. Adminístrese con precaución en pacientes con falla renal. Ideas de autolesión y suicidio.

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Embarazo y lactancia. Daño hepático. La suspensión repentina del producto puede provocar convulsión de rebote: este riesgo puede evitarse con la reducción paulatina de la dosificación a lo largo de un período de dos semanas. Adminístrese con precaución en pacientes con falla renal. Ideas de autolesión y suicidio. Riesgo de trastornos de la densidad mineral ósea con el uso a largo plazo, que puede conducir al desarrollo de osteopenia, osteoporosis y fracturas. Durante el tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente.

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

- El estudio de Bioequivalencia comparativo del producto Lamogin 200mg Tabletas frente al producto Lamictal 200mg Tabletas.
- Los perfiles de disolución de los productos Biotoscana Lamogil en concentraciones 50 y 100mg con la concentración más alta del Producto Lamogin 200mg para establecer Equivalencia Terapéutica

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y teniendo en cuenta que el estudio presentado es del año 2002, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe demostrar que no se han presentado cambios en el proceso o la composición del mismo que puedan alterar el proceso farmacocinético.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado que el interesado debe aclarar lo siguiente:

1. Allegar para que repose en el expediente un número representativo de los cromatogramas del estudio in vivo.

2. Con relación a los perfiles de disolución comparativos, debe allegar el protocolo del estudio, los resultados y la validación de la metodología analítica a los 3 pHs, según lo establecido en la resolución 1124 de 2016, ya que solo se allegó solo a pH ácido.

3. Indicar el tamaño del lote utilizado en el estudio in vitro.

4. Debe aclarar a qué corresponde las siglas utilizadas en las tablas de resultados.

3.2.7. TACROLIMUS 5.0 mg

Expediente : 20103299
 Radicado : 2015165605
 Fecha : 10/12/2015
 Interesado : Veros Health S.A.S.
 Fabricante : Panacea Biotec Ltd

Composición: Cada Cápsula contiene 5.11mg de Tacrolimus monohidrato equivalente a 5mg de Tacrolimus.

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones: Tacrolimus está indicado para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes que reciben trasplantes renales, de hígado y corazón.
 Tratamiento de rechazo de trasplante resistente al tratamiento con otros inmunosupresores

Contraindicaciones: Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a tacrolimus

- Lactancia materna
- Exposición ocular
- Hipersensibilidad a aceite de ricino polioxetilado
- Broncoespasmo agudo
- Pacientes negros
- Enfermedad cardíaca
- Cardiomiopatía
- Niños.
- Diabetes mellitus.
- Desequilibrio electrolítico.
- Dermatitis exfoliativa
- Infección micótica
- Insuficiencia cardíaca

- Enfermedad hepática
- La infección por herpes
- Hiperglucemia.
- Hiperpotasemia
- Hipertensión
- Hipotensión
- Ictiosis
- Inmunosupresión
- Bebés
- Infección
- La administración intravenosa
- Linfoma
- Mononucleosis
- Enfermedad neoplásica
- Vendaje oclusivo
- Oliguria
- Embarazo
- Prolongación del intervalo QT
- Enfermedad renal
- Insuficiencia renal
- Insuficiencia renal
- Trastorno de convulsiones
- Convulsiones
- Cáncer de piel
- La exposición al sol (UV)
- Vacunación
- Varicela
- Infección viral

Advertencias: Las advertencias más importantes para el uso sistémico de tacrolimus pueden ser compiladas de la siguiente manera:

Aumento de la susceptibilidad a la infección puede ocurrir con el uso ya sea sistémica o tópica. Infecciones bacterianas, virales, por protozoos y por hongos se producen habitualmente durante la terapia inmunosupresora y puede ser fatal. La reactivación de una infección viral latente, especialmente infección por herpes, puede ocurrir con la terapia inmunosupresora. El tratamiento con tacrolimus tópico puede ser asociado con un mayor riesgo de infección por varicela zoster (varicela o herpes) e infección de herpes simple. En la presencia de estas infecciones, el equilibrio de los riesgos y beneficios asociados con el tratamiento con tacrolimus tópico debe ser evaluado. Los pacientes deben ser instruidos para reportar signos de infección con prontitud. Sólo médicos con experiencia en terapia inmunosupresora y el trasplante de órganos deben utilizar tacrolimus sistémico, y el médico responsable de la terapia de mantenimiento debe tener

completa información necesaria para el seguimiento del paciente. Los pacientes que inician el tratamiento con tacrolimus sistémico deben estar en centros equipados y dotados de laboratorio adecuado y servicios médicos de apoyo

La inmunosupresión por la utilización de tacrolimus (sistémica o tópica) puede tener una influencia sobre el posible desarrollo de enfermedades neoplásicas, especialmente cáncer de piel, linfoma, u otros trastornos linfoproliferativos. Casos raros de tumores malignos (por ejemplo, la piel y linfoma) se han reportado, pero la relación causal no ha sido establecida.

El tratamiento con tacrolimus sistémico está asociado con nefrotoxicidad significativa. Los pacientes con enfermedad renal preexistente o insuficiencia renal deben ser vigilados cuidadosamente por un mayor deterioro de la función renal mientras reciben tacrolimus. En los pacientes con trasplante renal, el tratamiento con tacrolimus se debe retrasar hasta 48 horas o más en pacientes con oliguria postoperatoria o insuficiencia renal (es decir, la creatinina sérica ≥ 4 mg / dl). Supervise cuidadosamente a estos pacientes; dosis de tacrolimus inferiores pueden estar justificadas. En los pacientes que desarrollan insuficiencia renal mientras reciben tacrolimus, la evaluación ecocardiográfica debe ser considerada. Evitar el uso concomitante de fármacos nefrotóxicos, especialmente ciclosporina (ver Interacciones medicamentosas). Niveles en sangre total de tacrolimus deben ser monitoreados con frecuencia en estos pacientes

Los pacientes con enfermedad hepática o deterioro y los que reciben otros medicamentos que pueden afectar al metabolismo de tacrolimus (ver Interacciones medicamentosas) tienen riesgo de toxicidad por tacrolimus. En pacientes con disfunción hepática grave (puntaje Pugh > 10), el aclaramiento medio de tacrolimus es sustancialmente menor, con independencia de la vía de administración, en comparación con los voluntarios sanos o pacientes con disfunción hepática leve (media Pugh 6.2). El uso de tacrolimus en pacientes con trasplante de hígado que sufren insuficiencia hepática después del trasplante puede estar asociada con un mayor riesgo de padecer insuficiencia renal relacionada con los altos niveles sanguíneos de tacrolimus

Tacrolimus sistémico debe utilizarse con precaución en pacientes con hipertensión preexistente. El tratamiento con tacrolimus se asocia con hipertensión leve o moderada, pero también puede causar hipertensión grave. El tratamiento antihipertensivo puede ser requerido. Diuréticos ahorradores de potasio se debe evitar ya que tacrolimus puede causar hiperpotasemia. Además, usar bloqueadores de canal de calcio cautelosamente porque algunos pueden interferir con el metabolismo de tacrolimus (ver Interacciones medicamentosas). Para evitar el desequilibrio electrolítico, el potasio sérico, así como otros electrolitos séricos deben ser monitoreados durante el tratamiento con tacrolimus.

Utilice tacrolimus sistémico con precaución en pacientes con miocardiopatía preexistente u otra enfermedad cardíaca asociada con la disfunción ventricular izquierda (por ejemplo,

insuficiencia cardíaca). Hipertrofia miocárdica inducida por Tacrolimus ha sido reportado en bebés, niños y adultos, y que parece ser reversible en la mayoría de los casos después de la reducción de la dosis o la interrupción de la terapia. En los pacientes que desarrollan insuficiencia renal o manifestaciones clínicas de disfunción ventricular mientras reciben tacrolimus, la evaluación ecocardiográfica debe ser considerado. Si se diagnostica la hipertrofia miocárdica, se debe considerar la reducción de la dosis o la suspensión del tacrolimus. Aunque la causalidad no ha sido establecida, se ha informado de algunos reportes de casos de prolongación del intervalo QT y torsade de pointes durante el tratamiento con tacrolimus [4049] [4050]. Hasta que se disponga de más datos, utilice tacrolimus con precaución en pacientes con riesgo de prolongación del intervalo QT (por ejemplo, el síndrome de QT largo congénito).

Los niveles altos de tacrolimus se asocian con la neurotoxicidad incluyendo convulsiones. Tacrolimus en todos los niveles en sangre deben ser controlados cuidadosamente en pacientes con un trastorno convulsivo, especialmente en pacientes con disfunción renal o hepática concurrente.

Diabetes mellitus postrasplante dependiente de insulina ha sido reportada en pacientes con trasplante renal tratados con tacrolimus. Los pacientes negros e hispanos con postrasplante renal estaban en un mayor riesgo de desarrollo de diabetes mellitus postrasplante. El riesgo de desarrollo de diabetes mellitus postrasplante se incrementó con el aumento de las concentraciones valle en sangre de tacrolimus y el aumento de las dosis de corticosteroides. Los pacientes con hiperglucemia preexistente pueden requerir alteraciones en la terapia hipoglucemiante

Tacrolimus se clasifica como categoría C de riesgo de embarazo de FDA. Tacrolimus atraviesa la placenta y pasa a la leche materna. Estudios adecuados en mujeres embarazadas no se han llevado a cabo, pero el uso de tacrolimus durante el embarazo se ha asociado con hiperpotasemia neonatal y disfunción renal. La experiencia con tacrolimus tópico en las mujeres embarazadas es muy limitada para permitir la evaluación de la seguridad de su uso durante el embarazo. Tacrolimus debe utilizarse durante el embarazo sólo cuando sea claramente necesario. La lactancia debe interrumpirse mientras que los pacientes están recibiendo tacrolimus.

Los pacientes que reciben las vacunaciones durante el tratamiento inmunosupresor o en las 2 semanas antes de comenzar la terapia sistémica se deben considerar no inmunizados y deben ser revacunados al menos 3 meses después de suspender el tratamiento. Aquellos sometidos a terapia inmunosupresora no se deben exponer a otras personas que han recibido recientemente la vacuna antipoliomielítica oral. La vacunación contra el sarampión, las paperas y la rubéola no está contraindicada para los contactos cercanos de pacientes inmunocomprometidos, incluyendo profesionales de la salud. Inmunoprofilaxis pasiva con inmunoglobulinas puede estar indicada para personas inmunocomprometidas en lugar de o además de la vacunación. Cuando se expone a una

enfermedad prevenible por vacunación, como el sarampión, los niños severamente inmunocomprometidos deben ser considerados susceptibles, independientemente de su historial de vacunación

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de bioequivalencia para Tacrolimus 5.0 mg cápsulas y Evaluación del inserto

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

1. Allegar los resultados de AUC de 0 a infinito, ya que solo se adjuntaron los datos de 0 a t.
2. Certificar que desde la realización del estudio no se han producido cambios en el proceso de producción del medicamento en evaluación que puedan afectar sus propiedades farmacocinéticas.

3.2.8. CAPECITABINA

Expediente : 20104149
 Radicado : 2015171611
 Fecha : 17/12/2015
 Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.
 Fabricante : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 500mg de Capecitabina

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones: Está indicada para el tratamiento de pacientes con cáncer metastásico de mama asociado al docetaxel, después de fallo terapéutico de la quimioterapia con antraciclina.

Esta también indicado como monoterapia en pacientes con quimioterapia para cáncer metastásico de seno resistentes a paclitaxel y un régimen que contenga antraciclina, o resistentes al paclitaxel y en quienes adicionalmente la terapia posterior con antraciclinas no está indicada, p ej: pacientes que han recibido dosis acumuladas de 400 mg/m² de de doxorubicina o equivalentes de doxorubicina. La resistencia se define como la progresión de la enfermedad durante el tratamiento con o sin respuesta inicial y/o recaída

dentro de los 6 meses posteriores a finalizar el tratamiento adyuvante con regímenes que contengan antraciclina.

Cáncer de colon:

Capecitabina está indicada como agente único para el tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de colon que han sido sometidos a resección completa del tumor primario, cuando se prefiere el tratamiento con la terapia con fluoropirimidinas sola. La capecitabina no fue inferior al 5-fluorouracilo y la leucovorina (5-FU / LV) para la supervivencia libre de enfermedad (SLE). Tratamiento adyuvante del cáncer de colon.

La capecitabina se indica como tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma colorrectal metastásico, cuando se prefiere el tratamiento con la terapia con fluoropirimidinas sola. La quimioterapia de combinación ha demostrado beneficio de la supervivencia en comparación con 5-FU / LV solo. No se ha demostrado un beneficio en la supervivencia con capecitabina en monoterapia cuando se compara frente al régimen 5-FU / LV. El uso de capecitabina en lugar de 5-FU / LV en combinación, no se ha estudiado de manera adecuada para asegurar la seguridad o la ventaja de supervivencia.

Contraindicaciones: Pacientes con insuficiencia renal severa, depuración de creatinina < de 30 mL/min. Hipersensibilidad conocida a capecitabina o alguno de los componentes de la formulación. Antecedentes de hipersensibilidad al 5-FU.

Advertencias: Coagulopatías, diarrea, cardiotoxicidad, deficiencia de dehidrogenasa dihidropirimidina, deshidratación y falla renal, embarazo, toxicidad dermatológica y mucocutánea, insuficiencia hepática, hiperbilirrubinemia, la capecitabina en combinación con el docetaxel tiene el potencial de producir un grado de neutropenia del 68%, trombocitopenia de un 2.8%, y 9.6 de anemia.

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y teniendo en cuenta que en este caso sólo se alcanza disolución del 85% a los 45 minutos en los 3 medios empleados, los perfiles de disolución presentados no son aceptables, por lo que la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que se debe presentar un estudio de bioequivalencia in vivo.

Por último, la Sala recuerda allegar la validación de la metodología analítica completa con los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema, indicando el tamaño de lote del cual se tomaron las muestras para el ensayo, los datos de potencia y solubilidad.

3.2.9. TIROXIN 100 mcg TABLETAS

Expediente : 42722
 Radicado : 2015170504
 Fecha : 17/12/2015
 Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.
 Fabricante : Laboratorios Siegfried S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 105mcg de Levotiroxina Sódica

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Suplemento de hormona tiroidea

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Tirotoxicosis, insuficiencia renal. Administrar con precaución a pacientes con enfermedad cardíaca, hipertensión y en pacientes ancianos, diabéticos o que estén recibiendo anticoagulantes.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los perfiles de disolución entre los productos TIROXIN 100 mcg Tabletas Vs TIROXIN 150 mcg Tabletas, Con el fin de continuar con el trámite de renovación del registro sanitario del producto TIROXIN 100 mcg Tabletas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto hasta tanto no se de respuesta al requerimiento emitido mediante Acta No. 03 de 2016, numeral 3.2.11.

3.2.10. DABIGATRAN CÁPSULA

Expediente : 20103350
 Radicado : 2015166036
 Fecha : 11/12/2015
 Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición:

Cada cápsula contiene Dabigatran Etxilato mesilato equivalente a Dabigatran 150mg
 Cada cápsula contiene Dabigatran Etxilato mesilato equivalente a Dabigatran 110mg
 Cada cápsula contiene Dabigatran Etxilato mesilato equivalente a Dabigatran 75mg

Forma farmacéutica: Cápsula Dura.

Indicaciones: Prevención del accidente cerebro vascular y del embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular. Alternativo a la warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda. Alternativo a la warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente.

Contraindicaciones:

1. Hipersensibilidad conocida al Dabigatran o a alguno de los excipientes del producto.
2. Pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 ml/min).
3. Manifestaciones hemorrágicas, pacientes con diátesis hemorrágica o pacientes con alteración espontánea o farmacológica de la hemostasia.
4. Lesiones en órganos con riesgo de sangrado clínicamente significativo, incluyendo accidente cerebrovascular hemorrágico dentro de los últimos 6 meses.
5. Pacientes con intervención espinal o catéter epidural durante la primera hora después de su remoción.
6. Tratamiento sistémico concomitante con inhibidores fuertes de la glicoproteína P, por ejemplo: ketoconazol.
7. Pacientes con prótesis de válvulas cardíacas que requieran tratamiento anticoagulante.
8. Combinación con otros anticoagulante incluyendo:
Heparina no fraccionada, excepto a dosis usadas para mantener un catéter arterial o venoso central abierto.
Heparinas de bajo peso molecular como enoxaparina y dalteparina
Derivados de heparina
Agentes antitrombóticos
Anticoagulantes orales como warfarina, excepto en circunstancias como el cambio de terapia desde o hacia Dabigatran Etxilato.
9. Pacientes con prótesis de válvula cardiaca que requiera anticoagulación debido al estado de la válvula misma

Advertencias: Insuficiencia hepática: Los pacientes con elevación de enzimas hepáticas > 2 LSN se excluyeron de los ensayos clínicos controlados que investigan la prevención del TEV siguientes a la cirugía de reemplazo de cadera o rodilla.

No se dispone de experiencia en el tratamiento para esta subpoblación de pacientes y por lo tanto no se recomienda el uso de dabigatrán etexilato en esta población.

Riesgo hemorrágico: El dabigatrán etexilato se debe utilizar con precaución en condiciones con un aumento del riesgo de hemorragia y en situaciones con el uso concomitante de fármacos que afectan la hemostasia mediante la inhibición de la agregación plaquetaria. El sangrado puede ocurrir en cualquier sitio durante la terapia

con dabigatrán etexilato. Una caída inexplicable en la hemoglobina y / o hematocrito o la presión sanguínea debe conducir a la búsqueda de un sitio de la hemorragia.

El uso concomitante de ticagrelor aumenta la exposición a dabigatrán y puede mostrar interacción farmacodinámica, que puede resultar en un aumento del riesgo de hemorragia.

El uso de ácido acetilsalicílico (ASA), clopidogrel o cualquier fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), así como la presencia de esofagitis, gastritis o aumento del reflujo gastroesofágico incrementa el riesgo de sangrado gastrointestinal.

El riesgo de sangrado puede ser mayor en los pacientes tratados concomitantemente con la administración de inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina o inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina serotonina.

Se recomienda una estrecha monitorización clínica (en busca de signos de sangrado o anemia) durante todo el periodo de tratamiento, especialmente si se combinan los factores de riesgo.

La presencia de lesiones, condiciones, procedimientos y / o tratamiento farmacológico (como AINE, antiagregantes plaquetarios, que aumentan significativamente el riesgo de sangrado mayor y requiere una evaluación beneficio -riesgo. Dabigatrán etexilato se debe dar solamente si los beneficios superan los riesgos de sangrado

Dabigatrán etexilato no requiere en general, una monitorización anticoagulante de rutina. Sin embargo, la medición de la anticoagulación relacionada con el dabigatran puede ser útil para evitar la excesiva exposición en presencia de factores de riesgo adicionales.

Los pacientes que desarrollan insuficiencia renal aguda deben discontinuar el dabigatrán etexilato.

No hay suficientes datos disponibles en pacientes con peso corporal inferior a 50 kg.

Cuando se producen sangrados severos el tratamiento debe interrumpirse y se debe investigar la razón de la hemorragia

Los medicamentos que pueden aumentar el riesgo de hemorragia no deben administrarse concomitante o se deben administrar con precaución al usar dabigatrán etexilato.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la Aprobación de los estudios farmacocinéticos, perfiles de disolución y estudios de Bioequivalencia del producto Dabigatran Cápsulas versus el producto de referencia Pradaxa Cápsulas en las concentraciones por 150, 110 y 75mg.

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

1. Indicar cómo se calculó el número de voluntarios empleados en el estudio in vivo.
2. Aclarar por qué no se determinó tiempo de protrombina PT ni la depuración de creatinina a los voluntarios teniendo en cuenta el mecanismo de acción de dabigatrán y sus posibles eventos adversos.
3. Indicar cuál fue el tiempo de lavado entre período del estudio.
2. Allegar la fórmula cualicuantitativa de las 3 formulaciones solicitadas.
3. Adjuntar los perfiles de disolución comparativos para las concentraciones de 110mg y 75mg frente a la concentración de 150mg con su respectiva validación de la metodología analítica.

3.2.11. CARBAMAZEPINA

Expediente : 44969
 Radicado : 2016005218
 Fecha : 20/01/2016
 Interesado : Laboratorios Laproff S.A.
 Fabricante : Laboratorios Laproff S.A.

Composición: Cada tableta contiene 200 mg de Carbamazepina

Forma farmacéutica: Tableta

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

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

Puede producir ideas de auto lesiones o suicidio

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio de bioequivalencia in vivo de Carbamazepina 200 mg tabletas liberación inmediata.

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

3.2.12. LAMETEC

Expediente : 19963317 / 19963314 / 19963311 / 19963306
 Radicado : 2016004700
 Fecha : 20/01/2016
 Interesado : Vitalchem Laboratories de Colombia S.A.
 Fabricante : Cipla Limited (Unit I)

Composición: Cada tableta contiene 200mg de Lamotrigina.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Antiepiléptico indicado en niños y adultos, útil en epilepsia parcial con o sin convulsiones tónico-clónicas generalizadas secundarias y en convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquier componente del producto, embarazo y lactancia, daño hepático. La suspensión repentina puede provocar convulsión de rebote, este riesgo puede evitarse con la reducción paulatina de la dosificación a lo largo de un periodo de dos semanas.

Precauciones y advertencias: este producto produce ideas de auto lesión o suicidio, con base en los reportes internacionales. 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 solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios farmacocinéticos y de bioequivalencia y perfiles de disolución, para el producto de la referencia.

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

3.2.13. ANASTRAZOL

Expediente : 20104700
 Radicado : 2016006641
 Fecha : 25/01/2016
 Interesado : Altadis Farmaceutica S.A.S.
 Fabricante : Haupt pharma Muster GmbH

Composición: Cada tableta contiene 1mg de anastrozol

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratamiento adyuvante del cáncer de mama incipiente en mujeres postmenopáusicas con receptores hormonales positivos tratamiento adyuvante del cáncer de mama incipiente en mujeres postmenopáusicas con receptores hormonales positivos que han recibido un tratamiento adyuvante con el tamoxifeno durante 2 a 3 años. Tratamiento adyuvante del cáncer de mama avanzado en mujeres postmenopáusicas no se ha demostrado la eficacia de Arimidex en pacientes receptores de estrógeno negativo a menos que hayan presentado previamente una respuesta clínica positiva al tamoxifeno.

Contraindicaciones: En mujeres premenopáusicas, durante el embarazo y la lactancia, • en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina inferior a 20 ml/minuto), • en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, • en pacientes con hipersensibilidad conocida al anastrozol o a cualquiera de los excipientes. Los tratamientos a base de estrógenos no deben administrarse en forma concomitante con el producto pues podrían anular el efecto farmacológico de este último. Advertencia: no se recomienda en niños dado que no se han establecido su seguridad y su eficacia en este grupo de paciente.

Advertencias: No tomar anastrozol 1 mg: o si es alérgico (hipersensible) a anastrozol o a cualquiera de los demás ingredientes o con sangrados menstruales (usualmente esto aplica a mujeres con menos de 50 años) o durante el embarazo o en el periodo de lactancia o si usted está tomando otros medicamentos como los estrógenos o el tamoxifenotome. Precauciones especiales con anastrozol 1 mg: o si existen dudas sobre el estado hormonal o la menopausia debe ser confirmada por medio de pruebas de hormonas apropiadas. Si usted sufre de :o deterioro renal severo (depuración de creatinina < 20 ml/min)o deterioro hepático moderado a severo o sufre de osteoporosis o tiene riesgo de desarrollar osteoporosis. Se debe realizar pruebas de densidad ósea al iniciar el tratamiento y subsiguientemente con intervalos regulares. El tratamiento o el tratamiento preventivo de la osteoporosis deben ser iniciados de la manera apropiada y deben ser cuidadosamente monitoreados por su médico. El hecho de que anastrozol 1

mg disminuye los niveles de estrógenos puede conllevar a una reducción en la densidad ósea. No se dispone hasta la fecha de datos adecuados sobre el efecto de los bisfosfonatos (medicamentos usados para reducir la densidad ósea) en la reducción de la densidad ósea causada por el anastrozol. Tampoco hay datos adecuados disponibles sobre un potencial benéfico del tratamiento preventivo con bisfosfonatos o usted no debe tomar anastrozol 1 mg si es una mujer embarazada o si está amamantando. O asesórese con su médico antes de tomar cualquier medicamento.

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

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

**3.2.14. QUTIPIN® 25
QUTIPIN® 100
QUTIPIN® 200
QUTIPIN® 300**

Expediente : 20020412 / 20020414 / 20020354 / 20020356
Radicado : 2015120081 / 2016006443
Fecha : 22/01/2016
Interesado : Quimica Fina S.A.
Fabricante : Sun Pharmaceutical Industries Ltd.

Composición: Quetiapina fumarato (28,78mg), equivalente a quetiapina 28,78 g/Tab

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Para el tratamiento de esquizofrenia trastorno bipolar

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto, embarazo, lactancia y pacientes menores de 18 años. Se requiere evaluación oftalmológica periódica durante el tratamiento.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016000146, emitido mediante Acta No. 23 de 2015, numeral 3.2.3, en trámite de aprobación de estudios farmacocinéticos 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.

3.2.15. LACOSAMIDA 200mg

Expediente : 20103931
 Radicado : 2015170194
 Fecha : 17/12/2015
 Interesado : Akar Colombia S.A.S
 Fabricante : M/s. Hetero Labs Limited, Unit-V

Composición:

Cada tableta contiene 50mg de lacosamida
 Cada tableta contiene 100mg de lacosamida
 Cada tableta contiene 150mg de lacosamida
 Cada tableta contiene 200mg de lacosamida

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Terapia concomitante en el tratamiento de la crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia a partir de los 16 años.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo, a los cacahuetes, a la soja o a alguno de los excipientes. Bloqueo aurículoventricular (AV) de segundo o tercer grado conocido. Embarazo, lactancia, niños menores de 16 años

Advertencias:

1) Ideación y comportamiento suicida:

Los fármacos antiepilépticos (FAE), incluso Lacosamida, aumentan el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en pacientes que toman estos fármacos para cualquier indicación.

2) Mareos y ataxia: Los pacientes deben ser avisados sobre los mareos y ataxia que pueden ser causadas por Lacosamida. Asimismo, deben ser avisados sobre no manejar un vehículo u operar cualquier máquina compleja hasta estar familiarizados con los efectos de Lacosamida sobre su habilidad al realizar dichas actividades.

3) Anomalías de la conducción y el ritmo cardiaco.

Prolongación del intervalo PR: Se observaron prolongaciones dependientes de la dosis en el intervalo PR con Lacosamida en estudios clínicos en pacientes y en voluntarios sanos.

Fibrilación auricular y aleteo auricular: En los ensayos de investigación a corto plazo sobre Lacosamida en pacientes con epilepsia, no hubo casos de fibrilación auricular o aleteo auricular. En pacientes con neuropatía diabética, el 0.5% de los pacientes tratados con Lacosamida experimentaron una reacción adversa de fibrilación auricular o aleteo auricular en comparación con el 0% de los pacientes tratados con placebo.

Síncope: En los ensayos controlados a corto plazo sobre Lacosamida en pacientes con epilepsia y sin enfermedades sistémicas significativas, no hubo un incremento en los síncope en comparación con placebo. En los ensayos controlados a corto plazo sobre Lacosamida en pacientes con neuropatía diabética, el 1.2% de los pacientes tratados con Lacosamida notificaron una reacción adversa de síncope o pérdida de la conciencia en comparación con el 0% de los pacientes con neuropatía diabética tratados con placebo.

Discontinuación de antiepilépticos (FAE): Al igual que con todos los FAE, Lacosamida debe suspenderse gradualmente (durante por lo menos 1 semana) para minimizar la posibilidad de que se incremente la frecuencia de las convulsiones en pacientes con trastornos convulsivos.

Reacciones de hipersensibilidad multiorgánica

Se observó un caso de hepatitis y nefritis entre 4011 sujetos expuestos a Lacosamida durante el desarrollo clínico

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

1. Aprobación de los Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia del medicamento Lacosamida 200mg Tabletas.
2. Aprobación de los estudios in vitro (perfiles de disolución comparativa) para el medicamento Lacosamida 50mg, 100mg y 150mg Cápsulas, teniendo en cuenta que estos medicamentos tiene la misma formulación farmacéutica, pero en una concentración diferente y es proporcionalmente similar en su principio activo y excipientes (como se puede observar en las formulas cuali-cuantitativas anexadas), que la Lacosamida 200mg, la cual cuenta con el estudio de biodisponibilidad y bioequivalencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia para este producto frente al producto Vimpat de UCB Pharma S.A. y los perfiles de disolución comparativos para las concentraciones de 150mg, 100mg y 50mg.

3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

A) PRODUCTOS DE SINTESIS

3.3.1 VIREAD®

Expediente : 20009818
 Radicado : 2016003383
 Fecha : 05/01/2016
 Interesado : Stendhal Colombia S.A.S

Composición: Cada tableta recubierta contiene 300 mg de Tenofovir Disoproxil Fumarato

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones: Indicado en combinación con otros antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el vih-1 en adultos y pacientes pediátricos de 12 años o más. Indicado para el tratamiento de la hepatitis b crónica en adultos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes.

Precauciones y advertencias:

- Acidosis láctica/hepatomegalia severa con esteatosis.
- Exacerbación de la hepatitis después de la suspensión del tratamiento.
- Nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal.
- Coadministración con otros productos.
- Pacientes coinfectados por el vih-1 y el vhb.
- Disminución de la densidad mineral ósea.
- Redistribución de las grasas.
- Síndrome de reconstitución inmunitaria.
- Fracaso virológico temprano.

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

- Modificación de Grupo Etario.
- Modificación de indicaciones.

Nuevas indicaciones:

Viread® está indicado para el tratamiento de la hepatitis B crónica en pacientes adultos y pediátricos a partir de los 12 años.

Nuevo grupo etario:

Viread® está indicado para el tratamiento de la hepatitis B crónica en adultos y pacientes pediátricos a partir de los 12 años

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

- **Modificación de Grupo Etario.**
- **Modificación de indicaciones.**

Los cuales en adelante figurarán:

Indicaciones: Viread® está indicado para el tratamiento de la hepatitis B crónica en pacientes adultos y pediátricos a partir de los 12 años.

Grupo etario: Viread® está indicado para el tratamiento de la hepatitis B crónica en adultos y pacientes pediátricos a partir de los 12 años

3.3.2 METOTREXATO 500mg/20mL

Expediente : 202363
 Radicado : 2016006236
 Fecha : 22/01/2016
 Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada frasco vial de 20 mL contiene Metotrexato 500mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de tumores de trofoblasto, tumores testiculares coriocarcinoma y mola hidatidiforme y en el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda, linfosarcoma y soriasis.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al metotrexato, embarazo, daño hepático y/o renal severo, discrasias sanguíneas preexistentes.

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

- Modificación de indicaciones.
- Inserto basado en CDS versión 3.0 de octubre 29 de 2015.
- Información para prescribir basado en CDS versión 3.0 de octubre 29 de 2015.

Nuevas indicaciones:

Coadyuvante en el tratamiento de tumores de trofoblasto, tumores testiculares, coriocarcinoma y mola hiditadiforme y en el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda, linfosarcoma y psoriasis. Artritis reumatoide incluyendo artritis reumatoide juvenil (JRA) de curso poli articular.

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

- **Inserto basado en CDS versión 3.0 de octubre 29 de 2015.**
- **Información para prescribir basado en CDS versión 3.0 de octubre 29 de 2015.**
- **Modificación de indicaciones las cuales en adelante figurarán:**

Indicaciones:

Coadyuvante en el tratamiento de tumores de trofoblasto, tumores testiculares, coriocarcinoma y mola hiditadiforme y en el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda, linfosarcoma y psoriasis. Artritis reumatoide incluyendo artritis reumatoide juvenil (JRA) de curso poli articular.

3.3.3. MITOMICINA 20 mg

Expediente : 20096061
 Radicado : 2015096441
 Fecha : 2015/12/16
 Interesado : Grupo de registros sanitarios

Composición: Cada vial contiene mitomicina 20,00000 mg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones: Tratamiento paliativo de adenocarcinoma gástrico, pancreático, colorectal, carcinoma de célula hepática.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, trombocitopenia, trastornos de la coagulación o aumento de hemorragia de cualquier etiología. Se debe emplear con sumo cuidado en pacientes con insuficiencia renal significativa, debe administrarse preferentemente en pacientes hospitalizados. Durante el tratamiento y por los menos durante las siete semanas siguientes se debe hacer controles hemáticos.

Solicitud: 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: Indicaciones, Contraindicaciones y advertencias teniendo en cuenta que no existe esta información aprobada en Actas para este tipo de producto, dicha información (Indicaciones, contraindicaciones y advertencias) que se declara en esta solicitud es tomada del único registro sanitario aprobado vigente.

Adicionalmente se solicita a la Honorable Sala conceptuar acerca del Inserto, allegado por el interesado mediante escrito radicado 2015096441 del 28/07/2015.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la información farmacológica para el producto de la referencia es:

Indicaciones: Tratamiento paliativo de adenocarcinoma gástrico, pancreático, colorectal, carcinoma de célula hepática.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, trombocitopenia, trastornos de la coagulación o aumento de hemorragia de cualquier etiología. Se debe emplear con sumo cuidado en pacientes con insuficiencia renal significativa, debe administrarse preferentemente en pacientes hospitalizados. Durante el tratamiento y por los menos durante las siete semanas siguientes se debe hacer controles hemáticos.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto allegado con radicado radicado 2015113712 del 31/08/2015 en el sentido de ajustar las indicaciones a las conceptuadas y retirar las frases “Las indicaciones aceptadas de los antineoplásicos se encuentran en constante revisión” “Para las indicaciones específicas y actuales, consultar la literatura”

3.3.4. GRIDOKLINE® 75 mg

Expediente : 20038667
 Radicado : 2014031445 / 2014139323
 Fecha : 27/10/2014
 Fecha C.R. : 29/02/2016
 Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene bisulfato de clopidogrel 97,875 mg equivalente a 75 mg clopidogrel base.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta.

Indicaciones: Antiagregante plaquetario. Indicado para la reducción de la tasa de eventos aterotrombóticos (infarto de miocardio, ataque cerebrovascular ACV isquémico o muerte vascular) en pacientes con aterosclerosis documentada por un ACV isquémico o infarto de miocardio recientes, o enfermedad arterial periférica establecida. Tratamiento de los síndromes coronarios agudos: Angina inestable/infarto de miocardio de onda no -Q-, prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de sus componentes. Sangrado patológico activo, por ejemplo úlcera péptica o hemorragia intracraneal. Embarazo y lactancia

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido mediante Acta No. 09 de 2014, numeral 3.3.10., en el sentido de allegar el inserto y la información para prescribir en el cual el único cambio con respecto a lo radicado inicialmente, es la inclusión de la formulación registrada, sin retirar las demás formulaciones, ya que pertenecen a otros países que comparten los mismos documentos, lo anterior con el fin de continuar con el proceso de aprobación para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 09 de 2014, numeral 3.3.10., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

- **Modificación de Indicaciones.**
- **Modificación de Contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Aprobación de Inserto versión NCDS 04 del 26 de Septiembre de 2013.**

- **Aprobación de la Información para prescribir versión NCDS 04 del 26 de Septiembre de 2013**

Nuevas Indicaciones: Clopidogrel está indicado para la prevención de eventos aterotrombóticos en:

- **Pacientes adultos que sufren de infarto de miocardio (desde unos cuantos días hasta menos de 35 días), accidente isquémico (desde 7 días hasta menos de 6 meses) o trastorno vascular periférico establecido,**
- **Pacientes adultos que sufren de síndrome coronario agudo:**
 - **Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q), incluyendo pacientes que han sido sometidos a la colocación de endoprótesis vascular después de una intervención coronaria percutánea, en combinación con ácido acetilsalicílico (ASA).**
 - **Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, en pacientes tratados en combinación con ASA que desde un punto de vista médico son elegibles, para el tratamiento de terapia trombolítica.**

Nuevas Contraindicaciones: Clopidogrel está contraindicado en:

- **Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes,**
- **Insuficiencia hepática severa,**
- **Sangrado patológico activo como úlcera péptica o hemorragia intracraneal.**

Nuevas Advertencias y Precauciones:

- **Fertilidad:**

No se observó que clopidogrel altere la fertilidad en los estudios con animales.

- **Embarazo:**

Como no se cuenta con datos clínicos disponibles sobre la exposición a clopidogrel durante el embarazo, es preferible no utilizar clopidogrel durante el embarazo como medida de precaución.

Los estudios con animales no indican efectos adversos directos o indirectos respecto al embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal.

- **Lactancia:**

Se desconoce si clopidogrel se excreta en la leche materna humana. Como medida de precaución, no se debe continuar con la lactancia durante el tratamiento con clopidogrel.

Los estudios con animales han demostrado excreción de clopidogrel en la leche materna.

- **Sangrado y trastornos hematológicos:**

Debido al riesgo de sangrado y de reacciones adversas hematológicas, se debe considerar de forma rápida la determinación del recuento de células sanguíneas y/u otros análisis apropiados en cualquier momento en que los síntomas clínicos sugieran el desarrollo de sangrado durante el curso del tratamiento.

Como con otros agentes anti plaquetarios, clopidogrel deberá utilizarse con cuidado en pacientes que puedan estar en riesgo de aumento de sangrado por trauma, cirugía u otras afecciones patológicas y en pacientes que reciban tratamiento con ASA, heparina, inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), incluyendo los inhibidores de la COX-2.

Los pacientes deberán ser monitoreados cuidadosamente en cuanto a cualquier signo de sangrado incluyendo sangrado oculto, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento y/o después de la intervención cardíaca invasiva o cirugía.

La administración concomitante de clopidogrel con anticoagulantes orales no está recomendada ya que puede incrementar la intensidad de los sangrados.

Si un paciente va a ser sometido a una intervención quirúrgica programada y el efecto anti plaquetario es temporalmente no deseable, se deberá suspender el uso de clopidogrel 7 días antes de la cirugía. Los pacientes deberán informar al médico y al dentista que están tomando clopidogrel antes de que cualquier cirugía sea programada y antes de tomar cualquier medicamento nuevo.

Clopidogrel prolonga el tiempo de sangrado y deberá ser usado con cuidado en pacientes que tengan lesiones con propensión de sangrado (particularmente gastrointestinal e intraocular).

Se les deberá decir a los pacientes que puede tomar más tiempo del usual el detener el sangrado cuando están tomando clopidogrel (solo o en combinación con

ASA), y que deberán reportar cualquier sangrado inusual (sitio o duración) a su médico.

- **Púrpura trombocitopénica trombótica:**

La púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) ha sido reportada muy raramente con el uso de clopidogrel, algunas veces después de una corta exposición. Se caracteriza por trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática asociada ya sea con síntomas neurológicos, disfunción renal o fiebre. La PTT es una afección potencialmente fatal que requiere de un tratamiento inmediato incluyendo plasmaféresis.

- **Hemofilia adquirida:**

Se ha reportado hemofilia adquirida después del uso de clopidogrel. En casos de aumento aislado confirmado del Tiempo Parcial de Tromboplastina (TPT) con o sin sangrado, debe considerarse la presencia de hemofilia adquirida. Los pacientes con diagnóstico confirmado de hemofilia adquirida deben ser manejados y tratados por especialistas, y clopidogrel debe suspenderse.

- **Accidente cerebrovascular isquémico reciente:**

Considerando la falta de datos, clopidogrel no puede ser recomendado durante los primeros 7 días después de un accidente cerebrovascular isquémico agudo.

- **Citocromo P450C19 (CYP2C19)**

Farmacogenética: En los pacientes que son metabolizadores lentos del CYP2C19, clopidogrel a dosis recomendadas forma menos metabolito activo de clopidogrel y presenta un menor efecto sobre la función plaquetaria. Se encuentran disponibles pruebas para identificar el genotipo CYP2C19 del paciente.

Debido a que clopidogrel se metaboliza a su metabolito activo parcialmente a través del CYP2C19, se esperaría que el uso de productos medicinales que inhiben la actividad de esta enzima ocasionarían una disminución de los niveles farmacológicos del metabolito activo de clopidogrel. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción. Como precaución, debe evitarse el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados del CYP2C19.

- **Reacción alérgica cruzada:**

Los pacientes deben ser evaluados en cuanto a historia de hipersensibilidad a otra tienopiridina (como ticlopidina, prasugrel), debido a que se ha reportado reacción Alérgica cruzada entre tienopiridinas. Los pacientes con hipersensibilidad previa a

otras tienopiridinas deben ser monitoreados cuidadosamente buscando signos de hipersensibilidad a clopidogrel durante el tratamiento.

- **Insuficiencia Renal:**

La experiencia terapéutica con clopidogrel es limitada en pacientes con insuficiencia renal. Por lo tanto clopidogrel deberá ser utilizado con cuidado en estos pacientes.

- **Insuficiencia Hepática:**

La experiencia es limitada en pacientes con insuficiencia hepática moderada que presenten diátesis hemorrágica. Clopidogrel deberá por lo tanto ser utilizado con cuidado en esta población.

- **Lactosa:**

Este producto medicinal contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp, o malabsorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.

- **Aceite de ricino hidrogenado:**

Este medicamento contiene aceite de ricino hidrogenado el cual puede causar molestias estomacales y diarrea.

- **Lecitina:**

Si un paciente es hipersensible a los cacahuates o a la soya, este medicamento no debe utilizarse.

La siguiente advertencia adicional aplica solo en los mercados que utilizan frascos con desecantes:

- **Desecante:**

Este producto está envasado en un frasco de comprimidos que contiene un desecante, el cual no debe ingerirse.

3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES

A) PRODUCTOS BIOLÓGICOS

3.4.1. VAMMRIX VACUNA

Expediente : 19990911
 Radicado : 2016004840
 Fecha : 20/01/2016
 Interesado : GlaxoSmithKline S.A.

Composición: Cada dosis de 0,5 mL de la vacuna reconstituida contiene:

Virus de Sarampión Vivo atenuado (Cepa Schwarz) no menos de 103 CCID503,
 Virus de papera vivo atenuado ((cepa RIT 4385) derivada de Jeryl Lynn), no menos de 104,4CCID503, Virus de rubeola vivo atenuado (cepa Wistar RA 27/3) no menos de 103,0CCID503,
 Virus de varicela atenuado (cepa OKA) no menos de 103,3CCID503.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones: Para la vacunación activa de pacientes, a partir de la edad de 9 meses, hasta los 12 años inclusive, contra el sarampión, la parotiditis, la rubéola y la varicela.

Contraindicaciones: En las personas con hipersensibilidad conocida a la neomicina o a cualquier otro componente de la vacuna (para alergia al huevo). Un antecedente de dermatitis de contacto a la neomicina no es una contraindicación. Vammrix tetra TM está contraindicada en las personas que tienen signos demostrados de hipersensibilidad después de la administración previa de las vacunas contra el sarampión, la parotiditis, la rubéola y/o la varicela. Está contraindicado administrar vammrix tetra TM a las embarazadas. Además, el embarazo deberá evitarse durante tres meses después de la vacunación. Vammrix tetra TM no deberá administrarse a pacientes con disfunción inmunitaria. Se incluye en este caso los pacientes con inmunodeficiencia primaria o secundaria.

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

- Contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto versión GDS011/IPI 09 (11/04/2014)
- Información para prescribir versión GDS011/IPI 09 (11/04/2014)

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

VaMMRixTM está contraindicada en las personas con hipersensibilidad conocida a la neomicina o a cualquier otro componente de la vacuna (para alergia al huevo ver “Advertencias y precauciones”). Un antecedente de dermatitis de contacto a la neomicina no es una contraindicación.

VaMMRixTM está contraindicada en las personas que han mostrado signos de hipersensibilidad después de la administración previa de las vacunas contra el sarampión, la parotiditis, la rubéola y/o la varicela.

VaMMRixTM está contraindicada para mujeres embarazadas. El embarazo deberá evitarse durante un mes después de la vacunación

VaMMRixTM está contraindicada para sujetos con inmunodeficiencia humoral o celular (primaria o adquirida) severa.

Advertencias y precauciones

Al igual que con todas las vacunas inyectables, en caso de producirse algún episodio anafiláctico, muy infrecuente, después de la administración de la vacuna, deberá disponerse inmediatamente de un tratamiento médico y supervisión adecuados.

Al igual que con otras vacunas, la administración de VaMMRixTM deberá posponerse en los pacientes que padecen una afección febril grave y aguda. Sin embargo, la presencia de una infección menor, por ejemplo un resfriado, no debe causar la postergación de la vacunación.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta sicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan implementados los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Antes de inyectar la vacuna, debe dejarse que el alcohol y otros desinfectantes se evaporen de la piel, puesto que pueden inactivar los virus atenuados de la vacuna.

Podría obtenerse una protección limitada contra el sarampión o la varicela si se administra la vacuna en un lapso de 72 horas tras la exposición a la enfermedad natural. Es posible que los lactantes en el primer año de vida no respondan de manera adecuada al componente antisarampión de la vacuna, debido a la posible persistencia de los anticuerpos antisarampión maternos. Deberán administrarse dosis adicionales de vacuna con componente antisarampión, de acuerdo a las recomendaciones oficiales.

Existe un mayor riesgo de fiebre y convulsiones febriles entre 5 y 12 días después de la primera dosis de VaMMRixTM en comparación con la administración de 2 inyecciones separadas de la vacuna MMR y la vacuna antivariola (ver “Reacciones adversas” y

“Farmacodinamia”). No hay indicios de un aumento del riesgo después de la segunda dosis.

Las tasas de fiebre son habitualmente altas después de la primera dosis de vacunas contra el sarampión.

Debe considerarse con precaución la vacunación de los sujetos con antecedentes de convulsiones febriles o antecedentes familiares de convulsiones. Debe considerarse un esquema de inmunización alternativo para estos sujetos, con inyecciones separadas de la vacuna MMR y la vacuna antivariola para la primera dosis (ver “Posología”). En todos los casos, se debe monitorear a las personas vacunadas para detectar fiebre durante el período de riesgo.

Los componentes antisarampión y antiparotiditis de la vacuna se producen en cultivo de células de embrión de pollo y, por lo tanto, pueden contener trazas de proteína de huevo. Las personas con antecedentes de reacciones anafilácticas, anafilactoides u otras reacciones inmediatas (por ejemplo, urticaria generalizada, inflamación de la boca y la garganta, dificultad para respirar, hipotensión o shock) después de la ingestión de huevo, pueden tener un riesgo aumentado de reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato después de la vacunación, aunque se ha comprobado que estos tipos de reacciones son muy infrecuentes. Las personas que han sufrido anafilaxis después de la ingestión de huevo deberán ser vacunados con suma precaución, teniendo disponible un tratamiento adecuado de la anafilaxis a mano, en caso de producirse una reacción de este tipo.

No se ha documentado nunca la transmisión de los virus del sarampión, la parotiditis y la rubéola desde los sujetos vacunados a los contactos sensibles, aunque se sabe que se produce la excreción faríngea del virus de la rubéola aproximadamente de 7 a 28 días después de la vacunación, con una excreción máxima alrededor del 11^o día.

Se demostró que la transmisión del virus Oka de la vacuna ocurre en pocos casos en contactos seronegativos de las vacunas con erupción. No se puede excluir la transmisión del virus Oka de una vacuna que no desarrolla erupción a contactos seronegativos.

VaMMRixTM no debe administrarse por vía intravascular o intradérmica.

Al igual que con cualquier vacuna, es posible que no se desencadene una respuesta inmunitaria protectora en todos los vacunados.

Como con otras vacunas contra la varicela, se ha demostrado que ocurren casos de varicela en personas que habían recibido previamente VaMMRixTM. Estos casos nuevos son generalmente leves, con menos lesiones y menos fiebre en comparación con los casos de individuos no vacunados.

Se han comunicado casos de agravamiento de trombocitopenia y de recurrencia de la misma en sujetos que padecieron trombocitopenia tras la primera dosis después de la vacunación con vacunas vivas antisarampionosa, antiparotidítica y anti rubéola. En tales casos, el riesgo-beneficio de la inmunización con VaMMRixTM deberá evaluarse cuidadosamente.

Existen datos limitados sobre el uso de VaMMRixTM en sujetos inmunodeprimidos; por lo tanto, la vacunación debe considerarse con precaución y solo cuando, según la opinión del médico, los beneficios superen los riesgos.

Los sujetos inmunodeprimidos que no tienen contraindicaciones para esta vacuna (ver “Contraindicaciones”) pueden no responder tan bien como los sujetos inmunodeprimidos; por lo tanto, algunos de estos sujetos pueden contraer sarampión, parotiditis, rubéola o varicela a pesar de la correcta administración de la vacuna. Los sujetos inmunodeprimidos deben ser supervisados cuidadosamente para detectar signos de sarampión, parotiditis, rubéola o varicela.

Existen muy pocos informes sobre la diseminación de la varicela con compromiso de los órganos internos después de la vacunación con la vacuna contra la varicela con cepa Oka, principalmente, en sujetos inmunodeprimidos.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Las mujeres embarazadas no deben ser vacunadas con VaMMRixTM. El embarazo deberá evitarse durante un mes después de la vacunación. Se debe recomendar a las mujeres que planean un embarazo que retrasen el embarazo.

No se dispone de datos suficientes en seres humanos sobre el empleo de VaMMRixTM durante el embarazo, y no se han realizado estudios en animales sobre la toxicidad en el sistema reproductivo.

Lactancia

No se dispone de datos suficientes en seres humanos sobre el empleo de VaMMRixTM durante el período de lactancia.

Reacciones adversas

El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en datos provenientes de más de 6.700 dosis administradas a niños de entre 9 y 27 meses de edad. Las reacciones se registraron hasta 42 días después de la vacunación.

Las frecuencias notificadas son las siguientes:

Muy frecuentes (\square 1/10) / Frecuentes (\square 1/100 a $<$ 1/10) / Poco frecuentes (\square 1/1.000 a $<$ 1/100) / Infrecuentes (\square 1/10.000 a $<$ 1/1.000) / Muy infrecuentes ($<$ 1/10.000)

Clase sistémica de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Poco común	Infección del tracto respiratorio superior
	Infrecuente	Otitis media
Trastornos en el sistema sanguíneo y linfático	Poco común	Linfadenopatía
Trastornos en el metabolismo u la nutrición	Poco común:	Anorexia
Trastornos psiquiátricas	Común	Irritabilidad
	Poco común	Llanto, nerviosismo, insomnio
Trastornos en el sistema nervioso	Infrecuente	Fiebre, convulsiones
Trastornos respiratorias, torácicas y mediastínicas	Poco común	Rinitis
	Infrecuente	Tos, bronquitis
Trastornos gastrointestinales	Poco común	Crecimiento de la glándula parótida, diarrea, vómitos
Trastornos en la piel y tejido subcutáneo	Común	Erupción
Trastornos generales y condiciones y en el sitio de la administración	Muy común	Dolor y enrojecimiento en el sitio de inyección, fiebre (temperatura rectal $\geq 38^{\circ}\text{C}$ - $\leq 39.5^{\circ}\text{C}$; axilar/oral: $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ - $\leq 39^{\circ}\text{C}$)*
	Común	Inflamación en el sitio de inyección, fiebre (temperatura rectal $> 39.5^{\circ}\text{C}$; axilar/oral $> 39^{\circ}\text{C}$)*
	Poco común	Letargo, malestar, fatiga

* Después de la administración de la primera dosis de la vacuna combinada frente al sarampión-parotiditis-rubéola-varicela, se observó una incidencia más alta de fiebre (de aproximadamente 1.5 veces) al compararse con la administración concomitante de vacunas de sarampión-parotiditis-rubéola y varicela en lugares diferentes de inyección.

Durante la vigilancia de poscomercialización, se han reportado las siguientes reacciones adicionales tras la vacunación con la vacuna contra el sarampión, la parotiditis, la rubéola y la varicela:

Clase sistémica de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Infrecuente	Meningitis, herpes zoster, síndrome similar al sarampión, síndrome pseudoparotídico (incluidos orquitis, epididimitis y parotitis)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Infrecuente	Trombocitopenia, púrpura trombocitopénica
Trastornos del sistema inmunitario	Infrecuente	Reacciones alérgicas (incluidas las reacciones anafilácticas y anafilactoides)
Trastornos del sistema nervioso	Infrecuente	Encefalitis, accidente cerebrovascular, cerebelitis, síntomas similares a los de

		cerebelitis, (incluidos alteración transitoria de la marcha y ataxia transitoria), síndrome de Guillain-Barré, mielitis transversa, neuritis periférica
Trastornos vasculares	Infrecuente	Vasculitis (incluidos púrpura de Henoch Schonlein y síndrome de Kawasaki)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Infrecuente	Eritema multiforme, erupción similar a la varicela
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Infrecuente	Artralgia, artritis

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, quedando así:

- **Contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Inserto versión GDS011/IPI 09 (11/04/2014)**
- **Información para prescribir versión GDS011/IPI 09 (11/04/2014)**

Contraindicaciones

VaMMRixTM está contraindicada en las personas con hipersensibilidad conocida a la neomicina o a cualquier otro componente de la vacuna (para alergia al huevo ver “Advertencias y precauciones”). Un antecedente de dermatitis de contacto a la neomicina no es una contraindicación.

VaMMRixTM está contraindicada en las personas que han mostrado signos de hipersensibilidad después de la administración previa de las vacunas contra el sarampión, la parotiditis, la rubéola y/o la varicela.

VaMMRixTM está contraindicada para mujeres embarazadas. El embarazo deberá evitarse durante un mes después de la vacunación

VaMMRixTM está contraindicada para sujetos con inmunodeficiencia humoral o celular (primaria o adquirida) severa.

Advertencias y precauciones

Al igual que con todas las vacunas inyectables, en caso de producirse algún episodio anafiláctico, muy infrecuente, después de la administración de la vacuna, deberá disponerse inmediatamente de un tratamiento médico y supervisión adecuados.

Al igual que con otras vacunas, la administración de VaMMRixTM deberá posponerse en los pacientes que padecen una afección febril grave y aguda. Sin embargo, la presencia de una infección menor, por ejemplo un resfriado, no debe causar la postergación de la vacunación.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta psicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan implementados los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Antes de inyectar la vacuna, debe dejarse que el alcohol y otros desinfectantes se evaporen de la piel, puesto que pueden inactivar los virus atenuados de la vacuna.

Podría obtenerse una protección limitada contra el sarampión o la varicela si se administra la vacuna en un lapso de 72 horas tras la exposición a la enfermedad natural.

Es posible que los lactantes en el primer año de vida no respondan de manera adecuada al componente antisarampión de la vacuna, debido a la posible persistencia de los anticuerpos antisarampión maternos. Deberán administrarse dosis adicionales de vacuna con componente antisarampión, de acuerdo a las recomendaciones oficiales.

Existe un mayor riesgo de fiebre y convulsiones febriles entre 5 y 12 días después de la primera dosis de VaMMRixTM en comparación con la administración de 2 inyecciones separadas de la vacuna MMR y la vacuna antivariola (ver “Reacciones adversas” y “Farmacodinamia”). No hay indicios de un aumento del riesgo después de la segunda dosis.

Las tasas de fiebre son habitualmente altas después de la primera dosis de vacunas contra el sarampión.

Debe considerarse con precaución la vacunación de los sujetos con antecedentes de convulsiones febriles o antecedentes familiares de convulsiones. Debe considerarse un esquema de inmunización alternativo para estos sujetos, con inyecciones separadas de la vacuna MMR y la vacuna antivariola para la primera dosis (ver “Posología”). En todos los casos, se debe monitorear a las personas vacunadas para detectar fiebre durante el período de riesgo.

Los componentes antisarampión y antiparotiditis de la vacuna se producen en cultivo de células de embrión de pollo y, por lo tanto, pueden contener trazas de proteína de huevo. Las personas con antecedentes de reacciones anafilácticas, anafilactoides u otras reacciones inmediatas (por ejemplo, urticaria generalizada, inflamación de la boca y la garganta, dificultad para respirar, hipotensión o shock)

después de la ingestión de huevo, pueden tener un riesgo aumentado de reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato después de la vacunación, aunque se ha comprobado que estos tipos de reacciones son muy infrecuentes. Las personas que han sufrido anafilaxis después de la ingestión de huevo deberán ser vacunados con suma precaución, teniendo disponible un tratamiento adecuado de la anafilaxis a mano, en caso de producirse una reacción de este tipo.

No se ha documentado nunca la transmisión de los virus del sarampión, la parotiditis y la rubéola desde los sujetos vacunados a los contactos sensibles, aunque se sabe que se produce la excreción faríngea del virus de la rubéola aproximadamente de 7 a 28 días después de la vacunación, con una excreción máxima alrededor del 11º día.

Se demostró que la transmisión del virus Oka de la vacuna ocurre en pocos casos en contactos seronegativos de las vacunas con erupción. No se puede excluir la transmisión del virus Oka de una vacuna que no desarrolla erupción a contactos seronegativos.

VaMMRixTM no debe administrarse por vía intravascular o intradérmica.

Al igual que con cualquier vacuna, es posible que no se desencadene una respuesta inmunitaria protectora en todos los vacunados.

Como con otras vacunas contra la varicela, se ha demostrado que ocurren casos de varicela en personas que habían recibido previamente VaMMRixTM. Estos casos nuevos son generalmente leves, con menos lesiones y menos fiebre en comparación con los casos de individuos no vacunados.

Se han comunicado casos de agravamiento de trombocitopenia y de recurrencia de la misma en sujetos que padecieron trombocitopenia tras la primera dosis después de la vacunación con vacunas vivas antisarampionosa, antiparotidítica y anti rubéola. En tales casos, el riesgo-beneficio de la inmunización con VaMMRixTM deberá evaluarse cuidadosamente.

Existen datos limitados sobre el uso de VaMMRixTM en sujetos inmunodeprimidos; por lo tanto, la vacunación debe considerarse con precaución y solo cuando, según la opinión del médico, los beneficios superen los riesgos.

Los sujetos inmunodeprimidos que no tienen contraindicaciones para esta vacuna (ver “Contraindicaciones”) pueden no responder tan bien como los sujetos inmunodeprimidos; por lo tanto, algunos de estos sujetos pueden contraer sarampión, parotiditis, rubéola o varicela a pesar de la correcta administración de la vacuna. Los sujetos inmunodeprimidos deben ser supervisados cuidadosamente para detectar signos de sarampión, parotiditis, rubéola o varicela.

Existen muy pocos informes sobre la diseminación de la varicela con compromiso de los órganos internos después de la vacunación con la vacuna contra la varicela con cepa Oka, principalmente, en sujetos inmunodeprimidos.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Las mujeres embarazadas no deben ser vacunadas con VaMMRix™. El embarazo deberá evitarse durante un mes después de la vacunación. Se debe recomendar a las mujeres que planean un embarazo que retrasen el embarazo.

No se dispone de datos suficientes en seres humanos sobre el empleo de VaMMRix™ durante el embarazo, y no se han realizado estudios en animales sobre la toxicidad en el sistema reproductivo.

Lactancia

No se dispone de datos suficientes en seres humanos sobre el empleo de VaMMRix™ durante el período de lactancia.

Reacciones adversas

El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en datos provenientes de más de 6.700 dosis administradas a niños de entre 9 y 27 meses de edad. Las reacciones se registraron hasta 42 días después de la vacunación.

Las frecuencias notificadas son las siguientes:

Muy frecuentes (\square 1/10) / Frecuentes (\square 1/100 a < 1/10) / Poco frecuentes (\square 1/1.000 a < 1/100) / Infrecuentes (\square 1/10.000 a < 1/1.000) / Muy infrecuentes (< 1/10.000)

Clase sistémica de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Poco común	Infección del tracto respiratorio superior
	Infrecuente	Otitis media
Trastornos en el sistema sanguíneo y linfático	Poco común	Linfadenopatía
Trastornos en el metabolismo u la nutrición	Poco común:	Anorexia
Trastornos psiquiátricas	Común	Irritabilidad
	Poco común	Llanto, nerviosismo, insomnio
Trastornos en el sistema nervioso	Infrecuente	Fiebre, convulsiones
Trastornos respiratorias, torácicas y mediastínicas	Poco común	Rinitis
	Infrecuente	Tos, bronquitis
Trastornos gastrointestinales	Poco común	Crecimiento de la glándula parótida, diarrea, vómitos

Trastornos en la piel y tejido subcutáneo	Común	Erupción
Trastornos generales y condiciones y en el sitio de la administración	Muy común	Dolor y enrojecimiento en el sitio de inyección, fiebre (temperatura rectal $\geq 38^{\circ}\text{C}$ - $\leq 39.5^{\circ}\text{C}$; axilar/oral: $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ - $\leq 39^{\circ}\text{C}$)*
	Común	Inflamación en el sitio de inyección, fiebre (temperatura rectal $> 39.5^{\circ}\text{C}$; axilar/oral $> 39^{\circ}\text{C}$)*
	Poco común	Letargo, malestar, fatiga

* Después de la administración de la primera dosis de la vacuna combinada frente al sarampión-parotiditis-rubéola-varicela, se observó una incidencia más alta de fiebre (de aproximadamente 1.5 veces) al compararse con la administración concomitante de vacunas de sarampión-parotiditis-rubéola y varicela en lugares diferentes de inyección. Durante la vigilancia de poscomercialización, se han reportado las siguientes reacciones adicionales tras la vacunación con la vacuna contra el sarampión, la parotiditis, la rubéola y la varicela:

Clase sistémica de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Infrecuente	Meningitis, herpes zoster, síndrome similar al sarampión, síndrome pseudoparotídico (incluidos orquitis, epididimitis y parotitis)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Infrecuente	Trombocitopenia, púrpura trombocitopénica
Trastornos del sistema inmunitario	Infrecuente	Reacciones alérgicas (incluidas las reacciones anafilácticas y anafilactoides)
Trastornos del sistema nervioso	Infrecuente	Encefalitis, accidente cerebrovascular, cerebelitis, síntomas similares a los de cerebelitis, (incluidos alteración transitoria de la marcha y ataxia transitoria), síndrome de Guillain-Barré, mielitis transversa, neuritis periférica
Trastornos vasculares	Infrecuente	Vasculitis (incluidos púrpura de Henoch Schonlein y síndrome de Kawasaki)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Infrecuente	Eritema multiforme, erupción similar a la varicela
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Infrecuente	Artralgia, artritis

B) PRODUCTOS DE SINTESIS

3.4.2. SINUTAB PLUS NS

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V0 01/04/2015



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Expediente : 20067094
 Radicado : 2016002644
 Fecha : 14/01/2016
 Interesado : Johnson & Johnson de Colombia S.A

Composición: Cada tableta recubierta contiene 5mg de Fenilefrina clorhidrato + 500mg de Paracetamol (Acetaminofén).

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta.

Indicaciones: Medicación sintomática del resfriado común.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, alcoholismo, afecciones cardiacas, hipertensión, enfermedad hepática, hepatitis viral, daño renal severo, glaucoma, infarto, sensibilidad a otros simpaticomiméticos, niños menores de 12 años de edad.

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

- Modificación de Contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de interacciones.
- Modificación de reacciones adversas y sobredosis.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, concomitante con inhibidores de la MAO, ni hasta dos semanas de haber suspendido su uso, daño renal severo, glaucoma, sensibilidad a otros simpaticomiméticos. Niños menores de 12 años.

Precauciones: Evite la ingesta de alcohol. Pacientes con enfermedades del corazón, de la tiroides, presión arterial alta, diabetes o dificultad para orinar por agrandamiento de próstata, no deben tomar a menos que su médico lo indique. Reacciones cutáneas graves han sido reportadas en pacientes que recibieron paracetamol. Los síntomas pueden incluir: enrojecimiento de la piel, ampollas y erupción. Si se producen reacciones de la piel o las existentes empeoran, deje de usarlo y busque ayuda médica de inmediato.

Advertencias: Contiene Paracetamol. No administrar con otros medicamentos que contengan paracetamol, ácido acetil salicílico o salicilatos. No usar por más de 7 días o la dosis mayor a la recomendada, puede causar daño hepático. Consulte a su médico en

caso de alcoholismo crónico, enfermedades hepáticas, consumir medicamentos para la hipertensión, estimulantes o depresores del SNC, o si los síntomas no mejoran en 7 días o están acompañados de fiebre. Uso en el Embarazo y Lactancia: no se recomienda su uso durante este periodo sin consultar a su médico.

Nuevas interacciones: No usar en simultáneo con: Antidepresivos tricíclicos, maprotilina, antihipertensivos, diuréticos, bloqueadores beta adrenérgicos, glicósidosdigitálicos, doxapram, inhibidores de la MAO ni hasta dos semanas de haber suspendido su uso pues puede causar aumento en la presión arterial o crisis hipertensiva, otros simpaticomiméticos, alcohol, medicamentos hepatotóxicos, anticoagulantes cumarínicos (tipo warfarina), otros AINES, salicilatos, depresores y estimulantes del SNC.

Nuevas reacciones adversas: Reacciones alérgicas (rash, urticaria y prurito) y anafilácticas, aumento de transaminasas, episodios psicóticos, dificultad o dolor para orinar, mareos, hipertensión, dolor de cabeza, náusea, vómito, dolor abdominal, diarrea, nerviosismo, insomnio, sequedad nasal.

Sobredosis: La administración mayor a la dosis recomendada puede resultar en daño hepático. En caso de sobredosis, acuda a un centro de salud de inmediato. La atención médica inmediata es crítica a para adultos y niños, aun cuando no se presenten signos y síntomas.

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

- **Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y advertencias.**
- **Modificación de interacciones.**
- **Modificación de reacciones adversas y sobredosis.**
- **Modificación de información farmacológica relacionada con sobredosis**

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, concomitante con inhibidores de la MAO, ni hasta dos semanas de haber suspendido su uso, daño renal severo, glaucoma, sensibilidad a otros simpaticomiméticos. Niños menores de 12 años.

Precauciones: Evite la ingesta de alcohol. Pacientes con enfermedades del corazón, de la tiroides, presión arterial alta, diabetes o dificultad para orinar por agrandamiento de próstata, no deben tomar a menos que su médico lo indique. Reacciones cutáneas graves han sido reportadas en pacientes que recibieron paracetamol. Los síntomas pueden incluir: enrojecimiento de la piel, ampollas y

erupción. Si se producen reacciones de la piel o las existentes empeoran, deje de usarlo y busque ayuda médica de inmediato.

Advertencias: Contiene Paracetamol. No administrar con otros medicamentos que contengan paracetamol, ácido acetil salicílico o salicilatos. No usar por más de 7 días o la dosis mayor a la recomendada, puede causar daño hepático. Consulte a su médico en caso de alcoholismo crónico, enfermedades hepáticas, consumir medicamentos para la hipertensión, estimulantes o depresores del SNC, o si los síntomas no mejoran en 7 días o están acompañados de fiebre. Uso en el Embarazo y Lactancia: no se recomienda su uso durante este periodo sin consultar a su médico.

Interacciones: No usar en simultáneo con: Antidepresivos tricíclicos, maprotilina, antihipertensivos, diuréticos, bloqueadores beta adrenérgicos, glicósidosdigitálicos, doxapram, inhibidores de la MAO ni hasta dos semanas de haber suspendido su uso pues puede causar aumento en la presión arterial o crisis hipertensiva, otros simpaticomiméticos, alcohol, medicamentos hepatotóxicos, anticoagulantes cumarínicos (tipo warfarina), otros AINES, salicilatos, depresores y estimulantes del SNC.

Reacciones adversas: Reacciones alérgicas (rash, urticaria y prurito) y anafilácticas, aumento de transaminasas, episodios psicóticos, dificultad o dolor para orinar, mareos, hipertensión, dolor de cabeza, náusea, vómito, dolor abdominal, diarrea, nerviosismo, insomnio, sequedad nasal.

Sobredosis: La administración mayor a la dosis recomendada puede resultar en daño hepático. En caso de sobredosis, acuda a un centro de salud de inmediato. La atención médica inmediata es crítica a para adultos y niños, aun cuando no se presenten signos y síntomas.

3.4.3 XELODA “ROCHE” TABLETAS LACADAS 500mg

Expediente : 229745
 Radicado : 2015051887
 Fecha : 01/02/2016
 Interesado : Productos Roche S.A.

Composición: Cada tableta con película contiene 500mg de Capecitabina

Forma farmacéutica: Tableta con película

Indicaciones: Cáncer de mama. La biterapia con xeloda y docetaxel está indicado en el tratamiento de cáncer de mama localmente avanzado o metastásico. La terapia previa debería haber incluido una antraciclina. Xeloda está indicado, además como monoterapia en el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico resistente a una pauta antineoplásica con un taxano y una antraciclina, o cuando no está indicado proseguir el tratamiento antraciclínico. Cáncer colorrectal, xeloda está indicado como tratamiento adyuvante en el cáncer de colon. Xeloda está indicado como tratamiento de primera línea en el cáncer colorrectal metastásico. Cáncer gástrico xeloda está indicado como tratamiento de primera línea en el cáncer gástrico avanzado.

Contraindicaciones: Xeloda está contraindicado en pacientes alérgicos a la capecitabina o cualquier otro de sus componentes. Xeloda está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones graves o inesperadas a las fluoropirimidinas o alérgicos al Fluorouracilo. Al igual que sucede con otras fluoropirimidinas, xeloda está contraindicado en los pacientes con deficiencia conocida de DPD. Xeloda no debe administrarse con la sorivudina o sus análogos químicamente afines, como la brivudina. Xeloda está contraindicado en los pacientes con insuficiencia renal grave. Las contraindicaciones del docetaxel se aplican también a la biterapia con xeloda y docetaxel

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.
- Inseto versión CDS 12.0 de diciembre de 2014
- Información para prescribir versión CDS 12.0 de diciembre de 2014

Modificación de contraindicaciones y advertencias en el sentido de retirar de las contraindicaciones y consignar en las advertencias:

Advertencias: Deficiencia de la dihidropirimidina-deshidrogenasa (DPD): En raras ocasiones, Efectos secundarios graves e imprevistos (Por ejemplo: estomatitis, diarrea, inflamación de las mucosas, neutropenia y neurotoxicidad) asociados al 5-FU se han atribuido a una deficiencia de dihidropirimidina-deshidrogenasa (DPD). Los pacientes con una actividad baja o nula de DPD, una enzima que interviene en la degradación del fluorouracilo, tienen un riesgo elevado de sufrir reacciones graves, potencialmente mortales o mortales causadas por el fluorouracilo. Los pacientes con ciertas mutaciones heterocigotas compuestas por el locus del gen DPYD que causan la ausencia completa de actividad de la DPD tienen el mayor riesgo de sufrir reacciones adversas potencialmente mortales o mortales; no se debe tratar tales pacientes con Xeloda. Ninguna dosis ha sido demostrado ser segura en los pacientes con ausencia completa de la actividad de la DPD.

En los pacientes con deficiencia parcial de la DPD en los que se considere que los beneficios del tratamiento con Xeloda superan a los riesgos (teniendo en cuenta la idoneidad de un régimen alternativo de quimioterapia que no contenga una fluoropirimidina), se administrará el tratamiento con la máxima cautela, comenzando con una reducción sustancial de la dosis, vigilando posteriormente al paciente con frecuencia ajustando la dosis según las reacciones adversas.

En los pacientes con deficiencia de la DPD no diagnosticada que son tratados con capecitabina, pueden producirse reacciones adversas potencialmente mortales que se manifiestan como una sobredosis aguda. El tratamiento se suspenderá inmediatamente si se producen eventos adversos agudos de grado 2-4. La retirada permanente se planteara en función de la evaluación clínica del inicio, la duración y la gravedad de las reacciones observadas.

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

- Inserto versión CDS 12.0 de diciembre de 2014
- Información para prescribir versión CDS 12.0 de diciembre de 2014
- Modificación de las Contraindicaciones y Advertencias las cuales en adelante figurarán:

Contraindicaciones:

Xeloda está contraindicado en pacientes alérgicos a la capecitabina o cualquier otro de sus componentes. Xeloda está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones graves o inesperadas a las fluoropirimidinas o alérgicos al fluorouracilo. Xeloda no debe administrarse con la sorivudina o sus análogos químicamente afines, como la brivudina. Xeloda está contraindicado en los pacientes con insuficiencia renal grave. Las contraindicaciones del docetaxel se aplican también a la biterapia con xeloda y docetaxel.

Advertencias:

Deficiencia de la dihidropirimidina-deshidrogenasa (DPD): En raras ocasiones, Efectos secundarios graves e imprevistos (Por ejemplo: estomatitis, diarrea, inflamación de las mucosas, neutropenia y neurotoxicidad) asociados al 5-FU se han atribuido a una deficiencia de dihidropirimidina-deshidrogenasa (DPD). Los pacientes con una actividad baja o nula de DPD, una enzima que interviene en la degradación del fluorouracilo, tienen un riesgo elevado de sufrir reacciones

graves, potencialmente mortales o mortales causadas por el fluorouracilo. Los pacientes con ciertas mutaciones heterocigotas compuestas por el locus del gen DPYD que causan la ausencia completa de actividad de la DPD tienen el mayor riesgo de sufrir reacciones adversas potencialmente mortales o mortales; no se debe tratar tales pacientes con Xeloda. Ninguna dosis ha sido demostrado ser segura en los pacientes con ausencia completa de la actividad de la DPD.

En los pacientes con deficiencia parcial de la DPD en los que se considere que los beneficios del tratamiento con Xeloda superan a los riesgos (teniendo en cuenta la idoneidad de un régimen alternativo de quimioterapia que no contenga una fluoropirimidina), se administrará el tratamiento con la máxima cautela, comenzando con una reducción sustancial de la dosis, vigilando posteriormente al paciente con frecuencia ajustando la dosis según las reacciones adversas.

En los pacientes con deficiencia de la DPD no diagnosticada que son tratados con capecitabina, pueden producirse reacciones adversas potencialmente mortales que se manifiestan como una sobredosis aguda. El tratamiento se suspenderá inmediatamente si se producen eventos adversos agudos de grado 2-4. La retirada permanente se planteara en función de la evaluación clínica del inicio, la duración y la gravedad de las reacciones observadas.

**3.4.4. LAMICTAL TABLETAS DISPERSABLES 5 mg
LAMICTAL TABLETAS DISPERSABLES 25 mg
LAMICTAL TABLETAS DISPERSABLES 50 mg
LAMICTAL TABLETAS DISPERSABLES 100mg
LAMICTAL TABLETAS DISPERSABLES 200 mg**

Expediente : 215612/ 215610/ 19935908/ 215608/ 230133
Radicado : 2015171446 / 2016005549 / 2016005550 / 2016005552 / 2016005554
Fecha : 21/01/2016
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta dispersable contiene 5mg de Lamotrigina.
Cada tableta dispersable contiene 25mg de Lamotrigina.
Cada tableta dispersable contiene 50mg de Lamotrigina.
Cada tableta dispersable contiene 100mg de Lamotrigina.
Cada tableta dispersable contiene 200mg de Lamotrigina.

Forma farmacéutica: Tabletas dispersables.

Indicaciones: Epilepsia

Adultos (mayores de 12 años de edad) lamictal 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)

Lamictal 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 lamictal. Trastorno bipolar

Adultos (18 años de edad y mayores)

Lamictal está indicado para la prevención de los episodios del estado de ánimo en pacientes con trastorno bipolar, predominantemente al prevenir los episodios depresivos.

Contraindicaciones: Lamictal en tabletas y tabletas dispersables/masticables está contraindicado en individuos con

Hipersensibilidad conocida a la lamotrigina o a cualquier otro ingrediente de la preparación.

Precauciones y advertencias:

Exantema:

Se han recibido informes de reacciones cutáneas adversas, que generalmente han ocurrido en el lapso de las primeras ocho semanas después de iniciar el tratamiento con lamictal. La mayoría son exantemas leves y autolimitados, sin embargo, también se ha informado de exantemas serios que requirieron hospitalización y discontinuación de lamictal. Estos han incluido exantemas potencialmente fatales como el síndrome de stevensjohnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET).

En adultos reclutados en estudios que utilizaron las actuales recomendaciones posológicas de lamictal la incidencia de exantemas serios es aproximadamente 1 de 500 en pacientes epilépticos. Aproximadamente la mitad de estos casos fue notificada como SSJ (1 en 1000).

Durante pruebas clínicas en pacientes con trastorno bipolar, la incidencia de exantema serio es aproximadamente 1 en 1000.

El riesgo de exantema serio es mayor en niños que en adultos.

Los datos disponibles de un número de estudios sugieren que la incidencia de exantemas asociados con la hospitalización de niños epilépticos es de 1 en 300 a 1 en 100.

En los niños, la presentación inicial de un exantema se puede confundir con una infección, los médicos deben tomar en cuenta la posibilidad de una reacción farmacológica en los niños que desarrollen síntomas de exantema y fiebre durante las primeras ocho semanas de terapia.

Adicionalmente el riesgo global de exantema parece estar estrechamente asociado con:

- altas dosis iniciales de lamictal y exceder el escalamiento de dosis recomendado de la terapia con lamictal
- uso concomitante de valproato.

Se debe tener precaución al tratar pacientes con antecedentes de exantemas o alergias a otros fármacos antiepilépticos, ya que la frecuencia de exantemas no graves, después de administrar un tratamiento con lamictal, fue aproximadamente tres veces mayor en estos pacientes que en aquellos sin dichos antecedentes.

Todos los pacientes (adultos y niños) que desarrollen exantema deben ser evaluados rápidamente y retirar el lamictal de inmediato a menos que claramente el exantema no esté relacionado con el fármaco. Se recomienda que no se vuelva a iniciar el lamictal en pacientes que lo discontinuaron por causa de exantema asociado con el tratamiento previo con lamictal a menos que el beneficio potencial claramente supere el riesgo.

También se ha informado de exantema como parte de un síndrome de hipersensibilidad asociado con un patrón variable de síntomas sistémicos incluyendo fiebre, linfadenopatía, edema facial y anomalías sanguíneas y del hígado y meningitis aséptica. El síndrome muestra un amplio espectro en cuanto a la severidad clínica, y puede, en raras ocasiones, conducir a coagulación intravascular diseminada (cid) y fallo de múltiples órganos. Es importante notar que las manifestaciones precoces de hipersensibilidad (p.ej. Fiebre, linfadenopatía) pueden estar presentes aunque el exantema no sea evidente. De estar presentes estos signos y síntomas, se debe evaluar al paciente de inmediato y discontinuar lamictal de no poder establecerse una etiología alternativa.

En la mayoría de los casos, la meningitis aséptica fue reversible al retirar el fármaco, pero se presentó una recurrencia en ciertos casos al volver a exponer a los pacientes a lamotrigina. La nueva exposición ocasionó un rápido retorno de los síntomas, los cuales con frecuencia fueron más severos. No se debe reiniciar la administración de lamotrigina en pacientes que hayan suspendido su administración debido al desarrollo de meningitis aséptica asociada con un tratamiento previo con lamotrigina.

Riesgo de suicidio

Es posible que se presenten síntomas de depresión y/o trastorno bipolar en pacientes con epilepsia, además existen indicios de que los pacientes con epilepsia y trastorno bipolar están en alto riesgo de desarrollar suicidalidad.

De 25 a 50% de los pacientes con trastorno bipolar intentan suicidarse cuando menos una vez, además podrían experimentar un agravamiento de sus síntomas depresivos y/o el surgimiento de ideación y comportamientos suicidas (suicidalidad), independientemente si están o no tomando medicamentos para el trastorno bipolar, incluyendo lamictal.

Se han notificado casos de ideación y comportamiento suicidas en pacientes tratados con AEDS en diversas indicaciones, incluyendo epilepsia y trastorno bipolar. Además, un meta-análisis de estudios aleatorizados y controlados con placebo de AEDS (incluyendo lamotrigina) ha demostrado un pequeño incremento en el riesgo de ideación y comportamiento suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo, pero los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un incremento en el riesgo para la lamotrigina. Por lo tanto, los pacientes deben ser vigilados para descartar cualquier signo de ideación y comportamientos suicidas. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que busquen orientación médica si surgen signos de ideación o comportamiento suicidas.

Agravamiento en el trastorno bipolar:

Los pacientes recibiendo lamictal para el tratamiento de trastorno bipolar deben ser monitoreados estrechamente para detectar cualquier síntoma de agravamiento clínico (incluyendo la presentación de nuevos síntomas) y riesgo suicida, especialmente al inicio del tratamiento, o en los cambios de dosificación. Algunos pacientes, como son aquellos con historia de pensamiento o comportamiento suicidas, los adultos jóvenes, y aquellos que hayan presentado ideación suicida significativa antes de iniciar el tratamiento, pueden presentar un mayor riesgo de pensamientos o intentos suicidas, y deben estar bajo monitoreo cuidadoso durante el tratamiento.

Los pacientes (y quienes estén al cuidado de los pacientes) deben ser alertados acerca de la necesidad de vigilar cualquier agravamiento en su condición (incluyendo la presentación de nuevos síntomas) y/o la presentación de ideas / comportamiento o pensamientos de daño auto infringido y de que deben buscar consejo médico inmediatamente se presenten dichos síntomas.

Se debe tomar en cuenta la posibilidad de cambiar el régimen terapéutico, incluyendo la posibilidad de discontinuar la medicación, en aquellos pacientes que experimenten agravamiento clínico (incluyendo la presentación de nuevos síntomas) y/o la presentación de ideas / comportamiento suicida, particularmente si esos síntomas son graves, son de presentación abrupta, o no son parte de la sintomatología previa del paciente.

Anticonceptivos hormonales:

Efectos de los anticonceptivos hormonales sobre la eficacia de lamictal:

Se ha demostrado que una combinación de etinilestradiol/levonorgestrel (30 microgramos / 150microgramos) aumenta la eliminación de lamotrigina aproximadamente al doble

produciendo una disminución de los niveles de lamotrigina. Luego del ajuste, en la mayoría de los casos serán necesarias dosis más altas de mantenimiento de lamotrigina (hasta dos veces) para lograr una respuesta terapéutica máxima. En mujeres que aún no toman un inductor de la glucuronidación de lamotrigina y que toman un anticonceptivo hormonal que incluyen una semana de medicamento inactivo (p.ej., "semana libre de la píldora"), ocurrirán aumentos transitorios graduales en los niveles de lamotrigina durante la semana de medicamento inactivo. Estos aumentos serán mayores cuando se hacen aumentos en la dosis de lamotrigina en los días antes o durante la semana de medicamento inactivo. Para instrucciones de dosificación.

Los médicos deben hacer un manejo clínico apropiado de las mujeres que inician o interrumpen los anticonceptivos hormonales durante la terapia con lamictal y en la mayoría de los casos serán necesarios los ajustes a la dosis de lamotrigina.

No se han estudiado otros anticonceptivos orales y tratamientos de terapia de remplazo hormonal (TRH), aunque pueden afectar de manera similar los parámetros farmacocinéticos de la lamotrigina.

Efectos de lamictal sobre la eficacia de los anticonceptivos hormonales:

Un estudio de interacción en 16 voluntarios sanos ha demostrado que cuando se administra lamotrigina y un anticonceptivo hormonal (combinación etinilestradiol/levonorgestrel) en combinación, ocurre un aumento modesto en la eliminación de levonorgestrel y cambios en FSH y LH sérico. Se desconoce el impacto de estos cambios en la actividad ovulatoria de los ovarios. Sin embargo, no se puede excluir la posibilidad que estos cambios produzcan una disminución en la eficacia anticonceptiva en algunas pacientes que toman formulaciones hormonales junto con lamictal. Por tanto se debe instruir a las pacientes para que notifiquen oportunamente cualquier cambio en su patrón menstrual, p.ej., sangrado adelantado.

Efecto de la lamotrigina sobre los sustratos del transportador catiónico orgánico (oct 2):

La lamotrigina es un inhibidor de la secreción tubular renal mediante las proteínas del oct 2. Esto puede ocasionar una elevación en los niveles plasmáticos de ciertos fármacos que se excretan principalmente a través de esta vía. No se recomienda la co-administración de lamictal con sustratos del oct 2 con un índice terapéutico estrecho, p. Ej., no se recomienda dofetilida.

Dihidrofolatoreductasa:

La lamotrigina es un inhibidor débil de la dihidrofolatoreductasa, por ende existe una posibilidad de interferencia con el metabolismo del folato durante la terapia a largo plazo. Sin embargo, durante la dosificación prolongada en humanos, lamictal no indujo cambios significativos en la concentración de hemoglobina, volumen corpuscular medio, o

concentraciones de folato sérico o en glóbulos rojos hasta por 1 año o concentraciones de folato en glóbulos rojos hasta por 5 años.

Falla renal:

En estudios con dosis sencillas en sujetos con falla renal en etapa terminal, no se alteraron significativamente las concentraciones plasmáticas de lamotrigina. Sin embargo, es de esperar la acumulación del metabolito glucurónico, por tanto se debe tener precaución al tratar pacientes con fallo renal.

Pacientes que toman otras formulaciones que contienen lamotrigina:

Lamictal en tabletas y tabletas dispersables/masticables no se debe administrar a pacientes actualmente tratados con cualquier otra preparación que contenga lamotrigina sin consultar al médico.

Riesgo de trastornos de la densidad mineral ósea:

Existe 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.

Epilepsia:

Al igual que con otros fármacos, el retiro abrupto de lamictal puede provocar crisis de rebote. A menos que por problemas de seguridad (por ejemplo exantema) se requiera un retiro abrupto, la dosis de lamictal se debe disminuir gradualmente durante un periodo de dos semanas.

En la literatura se ha informado que las crisis severas incluyendo status epilépticos pueden conducir a rhabdomiólisis, disfunción de múltiples órganos y coagulación intravascular diseminada, algunas veces con resultados fatales. Han ocurrido casos similares asociados con el uso de lamictal.

Trastorno bipolar:

Niños y adolescentes (menores de 18 años de edad)

El tratamiento con agentes antidepresivos se asocia con un aumento en el riesgo de pensamiento y conducta suicida en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos. Aumento en el riesgo de pensamiento y conducta suicida en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos.

Embarazo

Los datos posteriores a la comercialización de varios registros prospectivos del embarazo han documentado los resultados en más de 8700 mujeres expuestas a la monoterapia con lamictal durante el primer trimestre de embarazo. En general, estos datos no sugieren

indicio alguno de aumentos sustanciales en el riesgo de malformaciones congénitas mayores. Aunque los datos obtenidos de un número limitado de registros han reportado un aumento en el riesgo de hendiduras bucales en casos aislados. En un estudio terminado de casos-control no se demostró incremento alguno en el riesgo de desarrollar hendiduras de paladar, en comparación con otros mal formaciones congénitas mayores observados después de la exposición a la lamotrigina.

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

- Reacciones adversas
- Inserto versión GDS42/IPI019 del 09 de Septiembre de 2015.
- Información para prescribir versión GDS42/IPI019 del 09 de Septiembre de 2015.

Nuevas reacciones adversas:

Trastorno bipolar

Las siguientes reacciones adversas fueron identificadas durante los estudios clínicos en trastorno bipolar se deben tomar en consideración conjuntamente con los observados en las secciones de estudios clínicos en epilepsia y de post-comercialización para un perfil de seguridad global de LAMICTAL.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Muy frecuente: Exantema.
Raro: Síndrome Stevens Johnson

Cuando se consideran todos los estudios sobre trastorno bipolar (controlados y no controlados) conducidos con LAMICTAL, ocurrieron exantemas en 12% de los pacientes con LAMICTAL. Mientras que en pruebas clínicas controladas con pacientes con trastorno bipolar, ocurrieron exantemas en 8% de los pacientes que tomaron LAMICTAL y en 6% de los pacientes que tomaron placebo.

Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuente: Cefalea
Frecuentes: Agitación, somnolencia, mareos.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Frecuente: Artralgia.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:

Frecuentes: Dolor, dolor de espalda

Post-comercialización:

Esta sección incluye reacciones adversas identificadas a lo largo de la vigilancia posterior a la comercialización para ambas indicaciones. Las siguientes reacciones adversas se deben tomar en consideración conjuntamente con los observados en las secciones de estudios clínicos en la epilepsia y de trastorno bipolar para un perfil de seguridad global de Lamictal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Raros: Alopecia

Trastornos psiquiátricos

Muy raros: Pesadillas.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Somnolencia, ataxia, cefalea, mareos.

Frecuentes: Nistagmo, temblor, insomnio.

Raros: Meningitis aséptica.

Muy raros: Agitación, inestabilidad, trastornos del movimiento, empeoramiento de la enfermedad de Parkinson, efectos extrapiramidales, coreoatetosis.

Se ha reportado que Lamictal puede empeorar síntomas parkinsonianos en pacientes con enfermedad de Parkinson pre-existente, y reportes aislados de efectos extrapiramidales y coreoatetosis en pacientes sin esta condición subyacente.

Trastornos oculares

Muy frecuentes: Diplopía, visión borrosa.

Raro: Conjuntivitis.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Náusea, vómito

Frecuentes: Diarrea

Epilepsia solamente

Trastornos del sistema nervioso

Muy raros: Aumento en la frecuencia de las convulsiones

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

- Inserto versión GDS42/IPI019 del 09 de Septiembre de 2015.
- Información para prescribir versión GDS42/IPI019 del 09 de Septiembre de 2015.
- Modificación de Reacciones adversas identificadas en los estudios clínicos relacionadas con trastorno bipolar y reacciones adversas identificadas postcomercialización las cuales en adelante figurarán:

Reacciones adversas:

Trastorno bipolar

Las siguientes reacciones adversas fueron identificadas durante los estudios clínicos en trastorno bipolar se deben tomar en consideración conjuntamente con los observados en las secciones de estudios clínicos en epilepsia y de post-comercialización para un perfil de seguridad global de LAMICTAL.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Muy frecuente: Exantema.
Raro: Síndrome Stevens Johnson

Cuando se consideran todos los estudios sobre trastorno bipolar (controlados y no controlados) conducidos con LAMICTAL, ocurrieron exantemas en 12% de los pacientes con LAMICTAL. Mientras que en pruebas clínicas controladas con pacientes con trastorno bipolar, ocurrieron exantemas en 8% de los pacientes que tomaron LAMICTAL y en 6% de los pacientes que tomaron placebo.

Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuente: Cefalea
Frecuentes: Agitación, somnolencia, mareos.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Frecuente: Artralgia.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:

Frecuentes: Dolor, dolor de espalda

Post-comercialización:

Esta sección incluye reacciones adversas identificadas a lo largo de la vigilancia posterior a la comercialización para ambas indicaciones. Las siguientes reacciones adversas se deben tomar en consideración conjuntamente con los observados en las secciones de estudios clínicos en la epilepsia y de trastorno bipolar para un perfil de seguridad global de Lamictal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Raros: Alopecia

Trastornos psiquiátricos

Muy raros: Pesadillas.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Somnolencia, ataxia, cefalea, mareos.

Frecuentes: Nistagmo, temblor, insomnio.

Raros: Meningitis aséptica.

Muy raros: Agitación, inestabilidad, trastornos del movimiento, empeoramiento de la enfermedad de Parkinson, efectos extrapiramidales, coreoatetosis.

Se ha reportado que Lamictal puede empeorar síntomas parkinsonianos en pacientes con enfermedad de Parkinson pre-existente, y reportes aislados de efectos extrapiramidales y coreoatetosis en pacientes sin esta condición subyacente.

Trastornos oculares

Muy frecuentes: Diplopía, visión borrosa.

Raro: Conjuntivitis.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Náusea, vómito

Frecuentes: Diarrea

Epilepsia solamente

Trastornos del sistema nervioso

Muy raros: Aumento en la frecuencia de las convulsiones

3.4.5. BRILINTA® 90 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20039341

Radicado : 2016005236

Fecha : 20/01/2016
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.S

Composición: Cada comprimido contiene 90 mg de Ticagrelor

Forma farmacéutica: Comprimido Recubierto

Indicaciones: Brilinta® está indicado para ser coadministrado con ácido acetilsalicílico (asa) para la prevención de episodios atero-trombóticos en pacientes adultos con síndromes coronarios agudos (angina inestable, infarto de miocardio con o sin elevación del segmento ST), lo cual incluye a los pacientes que reciben un tratamiento médico y aquellos sometidos a angioplastia coronaria percutánea o a una intervención de revascularización coronaria por puenteo vascular.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al ticagrelor o a alguno de los excipientes. Hemorragia patológica activa. Antecedentes de hemorragia intracraneana. Insuficiencia hepática grave.

Precauciones y advertencias: riesgo hemorrágico. Al igual que sucede con otros antiagregantes plaquetarios, el uso de Brilinta® en pacientes con un riesgo hemorrágico elevado debe ponderarse frente a los beneficios esperados en materia de prevención de episodios trombóticos. Cuando exista una indicación clínica, Brilinta® debe usarse con precaución en los siguientes grupos de pacientes, teniendo en cuenta los aspectos descritos a continuación: o pacientes propensos a sufrir hemorragias (por ejemplo por un traumatismo o una intervención quirúrgica recientes, por una hemorragia gastrointestinal activa o reciente o debido a insuficiencia hepática moderada). Brilinta® está contraindicado en pacientes con hemorragia patológica activa y en aquellos con antecedentes de hemorragia intracraneana o insuficiencia hepática grave. O pacientes tratados en forma concomitante con medicamentos que pueden aumentar el riesgo hemorrágico (por ejemplo, antiinflamatorios no esteroides [aine], fibrinolíticos y/o anticoagulantes orales en las 24 horas previas a la administración de brilinta®). Se carece de información sobre el beneficio hemostático de las transfusiones de plaquetas en asociación con Brilinta®; el ticagrelor presente en la circulación puede inhibir las plaquetas transfundidas. Dado que la coadministración de brilinta® y desmopresina no redujo el tiempo de sangrado de referencia, es improbable que la desmopresina sea eficaz para tratar hemorragias clínicas. El tratamiento con antifibrinolíticos (ácido aminocaproico o ácido tranexámico) y con el factor viia recombinante puede aumentar la hemostasia. Una vez identificada y controlada la causa de la hemorragia, podrá reanudarse el tratamiento con Brilinta®.

Cirugía. O antes de una intervención quirúrgica, el médico debe tomar en cuenta el perfil clínico de cada paciente para determinar el momento idóneo para suspender el tratamiento con Brilinta®, así como los beneficios y riesgos de continuar el tratamiento

antiplaquetario. O debido a la unión reversible de Brilinta[®], el restablecimiento de la agregación plaquetaria es más rápido que con el clopidogrel. En el estudio offset, la media de la inhibición de la agregación plaquetaria (IAP) conseguida con Brilinta[®] 72 horas después de la administración fue comparable a la observada 120 horas después de la administración del clopidogrel. La desaparición más rápida del efecto podría reducir el riesgo de complicaciones hemorrágicas, por ejemplo en los cuadros en los que es preciso interrumpir temporalmente el tratamiento antiplaquetario debido a una intervención quirúrgica o un traumatismo. O en los pacientes del estudio plato sometidos a una intervención de revascularización coronaria, Brilinta[®] se asoció con una incidencia de hemorragias abundantes similar a la observada con el clopidogrel en cada uno de los días posteriores a la suspensión del tratamiento, salvo en el día 1 en el que la incidencia de hemorragia abundante fue mayor con Brilinta[®]. O si se ha programado una cirugía y si no se desea el efecto antiplaquetario, el tratamiento con brilinta[®] debe suspenderse 5 días antes de la intervención.

Pacientes con insuficiencia hepática moderada: se recomienda precaución en caso de insuficiencia hepática moderada porque no se ha investigado el uso de brilinta[®] en este grupo de pacientes. Brilinta[®] está contraindicado en los pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes con un riesgo elevado de episodios bradicárdicos. A raíz de la observación de asistolias generalmente asintomáticas en un estudio clínico anterior, el estudio principal que evaluó la seguridad y la eficacia de brilinta[®] excluyó a los pacientes con un riesgo elevado de episodios bradicárdicos (por ejemplo, pacientes sin marcapasos con síndrome de disfunción del nodo sinusal, bloqueo auriculoventricular de grado 2 ó 3 o síncope asociado con bradicardia). En consecuencia, dada la experiencia clínica limitada, se recomienda precaución en estos pacientes.

Disnea. Se ha notificado disnea con Brilinta[®], generalmente de intensidad leve a moderada y que ha remitido sin necesidad de suspender el tratamiento, en alrededor del 13.8% de los pacientes. Aún no se ha dilucidado el mecanismo subyacente. En caso de aparición de disnea o de prolongación o recrudecimiento de una existente, se justifica una investigación completa y, si el paciente no tolera el tratamiento con brilinta[®], éste debe suspenderse.

Otros. Dado que en el estudio plato se observó una relación entre la dosis de mantenimiento de AAS y la eficacia relativa del ticagrelor con respecto al clopidogrel, no se recomienda coadministrar el ticagrelor con dosis de mantenimiento de aas elevadas (> 300 mg).

Debe evitarse la coadministración de Brilinta[®] con inhibidores potentes de la forma cyp3a4 (por ejemplo, ketoconazol, claritromicina, nefazadona, ritonavir y atazanavir) porque puede aumentar considerablemente la exposición a brilinta.

Suspensión del tratamiento los pacientes que deben suspender el tratamiento con Brilinta® corren un mayor riesgo de sufrir accidentes cardiacos. Debe evitarse la suspensión prematura del tratamiento. Si es preciso interrumpir temporalmente el tratamiento con Brilinta® a raíz de una reacción adversa, debe reanudarse a la brevedad posible cuando los beneficios esperados superen los riesgos asociados con la reacción adversa o una vez que se haya resuelto la reacción.

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

- Modificación de Precauciones y advertencias.
- Inserto: Fuente: Doc. ID-001614189 Versión 6.0, fecha de preparación de la versión Enero de 2016.
- Información para prescribir Clave 1-2016, fecha de preparación de la versión enero de 2016.

Nuevas precauciones y advertencias:

- Debido al riesgo incrementado de sangrado, úsese con precaución en pacientes propensos a sangrar y pacientes con administración concomitante de medicamentos que puedan aumentar el riesgo de sangrado.
- Si un paciente requiere someterse a una cirugía electiva y no se desea el efecto antiagregante, se debe suspender Brilinta 5 días antes de la cirugía.
- Úsese con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada y pacientes en riesgo de eventos bradicárdicos
- Se ha reportado disnea usualmente de intensidad leve a moderada que generalmente se resuelve sin necesidad de discontinuar el tratamiento, en pacientes tratados con Brilinta. Si un paciente reporta disnea nueva, prolongada o empeoramiento de la misma, esto debe ser investigado completamente y si no se tolera, el tratamiento con Brilinta debe ser suspendido.
- No se recomienda el Uso de Brilinta con dosis de mantenimiento de ASA por encima de 300 mg.
- Evitar la co-administración de Brilinta con inhibidores potentes CYP3A4 ya que la coadministración puede aumentar considerablemente la exposición a Brilinta.

- La discontinuación prematura incrementa el riesgo de eventos cardiacos. Si el tratamiento debe ser suspendido temporalmente, este debe re-iniciarse tan pronto como sea posible cuando los beneficios superen los riesgos.
- Se ha demostrado que los efectos antiplaquetarios de Brilinta® no se revierten con la transfusión de plaquetas

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

- **Inserto: Fuente: Doc. ID-001614189 Versión 6.0, fecha de preparación de la versión Enero de 2016.**
- **Información para prescribir Clave 1-2016, fecha de preparación de la versión enero de 2016.**
- **Modificación de Precauciones y advertencias las cuales en adelante figurarán:**

Precauciones y advertencias:

- **Debido al riesgo incrementado de sangrado, úsese con precaución en pacientes propensos a sangrar y pacientes con administración concomitante de medicamentos que puedan aumentar el riesgo de sangrado.**
- **Si un paciente requiere someterse a una cirugía electiva y no se desea el efecto antiagregante, se debe suspender Brilinta 5 días antes de la cirugía.**
- **Úsese con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada y pacientes en riesgo de eventos bradicárdicos**
- **Se ha reportado disnea usualmente de intensidad leve a moderada que generalmente se resuelve sin necesidad de discontinuar el tratamiento, en pacientes tratados con Brilinta. Si un paciente reporta disnea nueva, prolongada o empeoramiento de la misma, esto debe ser investigado completamente y si no se tolera, el tratamiento con Brilinta debe ser suspendido.**
- **No se recomienda el Uso de Brilinta con dosis de mantenimiento de ASA por encima de 300 mg.**
- **Evitar la co-administración de Brilinta con inhibidores potentes CYP3A4 ya que la coadministración puede aumentar considerablemente la exposición a Brilinta.**

- **La discontinuación prematura incrementa el riesgo de eventos cardiacos. Si el tratamiento debe ser suspendido temporalmente, este debe re-iniciarse tan pronto como sea posible cuando los beneficios superen los riesgos.**
- **Se ha demostrado que los efectos antiplaquetarios de Brilinta® no se revierten con la transfusión de plaquetas.**

3.4.6. BACTROBAN UNGUENTO

Expediente : 209410
 Radicado : 2016004843
 Fecha : 20/01/2016
 Interesado : GlaxoSmithKline S.A.

Indicaciones: Infecciones bacterianas localizadas de la piel, producidas por gérmenes gram. Positivo aerobios p.ej., impétigo, foliculitis y furunculosis.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a Bactroban® o a otros ungüentos que contengan polietilenglicol y a cualquiera de sus componentes.

Precauciones y advertencias:

En el caso infrecuente de una posible reacción de sensibilización o irritación local grave con el uso del producto, se deberá interrumpir el tratamiento, retirar el producto e instituir el tratamiento alternativo adecuado para la infección.

Como con otros productos antibacterianos, el uso prolongado puede provocar una proliferación de organismos insensibles.

Se ha presentado colitis pseudomembranosa con el uso de antibióticos, y su gravedad puede ir de leve a potencialmente mortal. Por lo tanto, es importante considerar su diagnóstico en pacientes que padezcan diarrea durante o después del uso de antibióticos. Si bien es poco probable que esto ocurra con mupirocina de aplicación tópica, en caso de diarrea prolongada o significativa, o de que el paciente experimente calambres abdominales, se deberá interrumpir de inmediato el tratamiento y examinar más al paciente.

Esta formulación del ungüento bactroban no es apropiada para:

Uso oftálmico
 Uso intranasal
 Uso junto con cánula y

En el lugar de la canulación venosa central

Evite el contacto con los ojos. En caso de contaminación, se deben lavar los ojos con mucha agua hasta que se hayan quitado los restos del ungüento.

Cuando bactroban se utiliza sobre la cara, se debe tener cuidado de evitar el contacto con los ojos.

Insuficiencia renal:

El polietilenglicol puede absorberse en las heridas abiertas y en la piel lesionada y es eliminado por los riñones.

Al igual que con cualquier otro ungüento que tiene como base polietilenglicol, bactroban no se debe utilizar cuando haya evidencia de insuficiencia renal moderada o grave.

Embarazo y lactancia:

Fertilidad:

No existen datos de los efectos de la mupirocina en la fertilidad de seres humanos. Estudios realizados en ratas no revelaron efectos en la fertilidad (ver información preclínica).

Embarazo:

No existen datos adecuados en seres humanos sobre el uso durante el embarazo. Estudios realizados en animales no indican toxicidad reproductiva (ver información preclínica).

Lactancia:

No se encuentran disponibles datos adecuados del uso durante la lactancia en seres humanos y animales.

Si se va a tratar un pezón agrietado, debe lavarse minuciosamente antes de amamantar.

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 sobredosis
- Modificación de propiedades farmacológicas.
- Inserto versión GDS16/IPI05 de 01 de Octubre de 2015.
- Información para prescribir versión GDS16/IPI05 de 01 de Octubre de 2015.

Nueva información de sobredosis:

Sobredosis

Actualmente existe experiencia limitada respecto a la sobredosis de BACTROBAN ungüento.

Tratamiento

No existe un tratamiento específico para una sobredosis de BACTROBAN ungüento. En caso de una sobredosis, el paciente debe recibir un tratamiento de apoyo con un monitoreo adecuado, según sea necesario. Se debe llevar a cabo un tratamiento más a fondo según se indique clínicamente, o de acuerdo con las recomendaciones del centro nacional de toxicología, donde esté disponible.

Nuevas propiedades farmacológicas:

Propiedades farmacológicas

Farmacodinámica

Mecanismo de acción

La mupirocina es un novedoso antibiótico producido a través de la fermentación de *Pseudomonas fluorescens*. La mupirocina inhibe la isoleucil ARN de transferencia sintetas, impidiendo así la síntesis bacteriana de proteínas. Debido a este mecanismo de acción particular y a su estructura química única, la mupirocina no muestra ninguna resistencia cruzada con otros antibióticos clínicamente disponibles.

La mupirocina tiene propiedades bacteriostáticas en concentraciones inhibitorias mínimas y propiedades bactericidas en las concentraciones más altas alcanzadas cuando se aplica localmente.

Efectos farmacodinámicos

Actividad

La mupirocina es un agente antibacteriano tópico que muestra actividad in vivo contra *Staphylococcus aureus* (incluso cepas resistentes a la metilina), *S. epidermidis* y especies de *Streptococcus β-hemolítico*.

El espectro de actividad in vitro incluye las siguientes bacterias:

Especies Comúnmente Susceptibles:

Staphylococcus aureus 1,2

Staphylococcus epidermidis 1,2

Estafilococos Coagulasa-negativos 1,2

Especies de *estreptococos* 1

Haemophilus influenzae

Neisseria gonorrhoeae

Neisseria meningitidis

Moraxella catarrhalis

Pasteurella multocida.

1 Se ha demostrado eficacia clínica en cultivos susceptibles en indicaciones clínicas aprobadas.

2 Incluyendo cepas productoras de beta-lactamasa y cepas resistentes a la meticilina

Especies Resistentes:

Especies de Corynebacterium

Enterobacteriaceae

Bastones Gram negativos no fermentadores

Especies de micrococcos

Anaerobios.

Puntos de corte para la susceptibilidad para Mupirocina (MIC) de *Staphylococcus* spp.

Susceptible: menor o igual a 1 microgramo/ml

Intermedio: 2 a 256 microgramos/ml

Resistente: mayor a 256 microgramos/ml

Mecanismos de Resistencia:

Se ha demostrado que la resistencia de bajo nivel en estafilococos (MICs de 8 a 256 microgramos/ml) se debe a cambios en la enzima nativa isoleucilARNtsintetasa. La resistencia de alto nivel en estafilococos (MICs mayor o igual a 512 microgramos/ml) se ha demostrado se debe a una distinta enzima isoleucilARNtsintetasa codificada por plásmido. La resistencia intrínseca en organismos Gram-negativos como *Enterobacteriaceae* podría deberse a pobre penetración a la pared bacteriana.

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

- Inserto versión GDS16/IPI05 de 01 de Octubre de 2015.
- Información para prescribir versión GDS16/IPI05 de 01 de Octubre de 2015.
- Modificación de información farmacológica relacionada con sobredosis y propiedades farmacológicas (Farmacodinamia) la cual en adelante figurará:

Sobredosis

Actualmente existe experiencia limitada respecto a la sobredosis de Bactroban ungüento.

Tratamiento

No existe un tratamiento específico para una sobredosis de Bactroban ungüento. En caso de una sobredosis, el paciente debe recibir un tratamiento de apoyo con un monitoreo adecuado, según sea necesario. Se debe llevar a cabo un tratamiento más a fondo según se indique clínicamente, o de acuerdo con las recomendaciones del centro nacional de toxicología, donde esté disponible.

Propiedades farmacológicas:

Farmacodinámica

Mecanismo de acción

La mupirocina es un novedoso antibiótico producido a través de la fermentación de *Pseudomonas fluorescens*. La mupirocina inhibe la isoleucil ARN de transferencia sintetas, impidiendo así la síntesis bacteriana de proteínas. Debido a este mecanismo de acción particular y a su estructura química única, la mupirocina no muestra ninguna resistencia cruzada con otros antibióticos clínicamente disponibles.

La mupirocina tiene propiedades bacteriostáticas en concentraciones inhibitorias mínimas y propiedades bactericidas en las concentraciones más altas alcanzadas cuando se aplica localmente.

Efectos farmacodinámicos

Actividad

La mupirocina es un agente antibacteriano tópico que muestra actividad in vivo contra *Staphylococcus aureus* (incluso cepas resistentes a la metilina), *S. epidermidis* y especies de *Streptococcus* β -hemolítico.

El espectro de actividad in vitro incluye las siguientes bacterias:

Especies Comúnmente Susceptibles:

Staphylococcus aureus^{1,2}
Staphylococcus epidermidis^{1,2}
 Estafilococos Coagulasa-negativos^{1,2}
 Especies de estreptococos¹
Haemophilus influenzae
Neisseria gonorrhoeae

Neisseriameningitidis
Moraxellacatarrhalis
Pasteurellamultocida.

¹Se ha demostrado eficacia clínica en cultivos susceptibles en indicaciones clínicas aprobadas.

²Incluyendo cepas productoras de beta-lactamasa y cepas resistentes a la meticilina

Especies Resistentes:

Especies de Corynebacterium
Enterobacteriaceae
Bastones Gram negativos no fermentadores
Especies de micrococos
Anaerobios.

Puntos de corte para la susceptibilidad para Mupirocina (MIC) de Staphylococcuspp.

Susceptible: menor o igual a 1 microgramo/ml

Intermedio: 2 a 256 microgramos/ml

Resistente: mayor a 256 microgramos/ml

Mecanismos de Resistencia:

Se ha demostrado que la resistencia de bajo nivel en estafilococos (MICs de 8 a 256 microgramos/ml) se debe a cambios en la enzima nativa isoleucil ARNt sintetasa. La resistencia de alto nivel en estafilococos (MICs mayor o igual a 512 microgramos/ml) se ha demostrado se debe a una distinta enzima isoleucilARNtsintetasa codificada por plásmido. La resistencia intrínseca en organismos Gram-negativos como Enterobacteriaceae podría deberse a pobre penetración a la pared bacteriana.

3.4.7. VIAGRA JET 50 MG TABLETAS MASTICABLES.

Expediente : 20100518
 Radicado : 2015137554
 Fecha : 2015/10/16

Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Citrato de sildenafil equivalente a sildenafil 50 mg

Forma farmacéutica: Tableta masticable

Indicaciones : Indicado en el tratamiento de la disfunción eréctil. Su uso requiere evaluación, diagnóstico, prescripción y supervisión médica. Esta leyenda debe aparecer en etiquetas y empaques del producto.

Contraindicaciones: Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de sus componentes, pacientes con predisposición a retinopatía pigmentosa. No administrar concomitantemente con nitratos. Administrar con cautela a pacientes con desordenes de coagulación, úlceras pépticas activas o enfermedad ocular hereditaria.

Precauciones: Viagra no está indicado para el tratamiento de la hipertensión pulmonar arterial. Viagra no está indicado para uso en niños menores de 18 años.

Solicitud: 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: Contraindicaciones, advertencias y precauciones e Información para prescribir basada en CDS versión 12.0 de 24 de Octubre de 2013, allegados por el interesado mediante escrito radicado 2015137554 del 16 de Octubre de 2015.

Tener en cuenta que si bien mediante radicado 2014005295 del 21/01/2014, el interesado solicitó modificación de los registros sanitarios Viagra 50 mg y Viagra 100 mg por aprobación de las contraindicaciones , advertencias y precauciones y la IPP versión 12.0 de 24 de Octubre de 2013, dicha modificación aún se encuentra en estudio y adicionalmente, la forma farmacéutica de estos productos es diferente de la del producto del asunto y por lo tanto en la IPP se incluye información nueva en la posología y en las propiedades farmacocinéticas referentes a la forma farmacéutica tableta masticable que requiere del estudio por parte de la sala.

Adicionalmente se solicita a la Honorable Sala conceptuar acerca de si el concepto emitido en el acta 3 de 2014 numeral 3.11.3 es extensivo para el producto Viagra JET 50 mg tabletas masticables, por cuanto la información presentada no se ajusta a lo conceptuado en dicha acta en lo referente a indicaciones , contraindicaciones , precauciones y advertencias.

Se comunica además, que en respuesta al auto emitido para el radicado 2014005295 del 21/01/2014, el interesado solicitó mediante radicado 14072724 del 30/07/2014 reconsideración del concepto emitido en el acta 03 de 2014, numeral 3.11.3., en cuanto

a la obligación de incluir la indicación de tratamiento crónico de hipertensión arterial pulmonar (indicación off-label) para el producto de la referencia, cuyo concepto ha sido aplazado según el acta 22 de 2014 numeral 3.11.2 y el acta 19 de 2015 numeral 3.4.29.

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:

Indicaciones:

Indicado en el tratamiento de la disfunción eréctil. Su uso requiere, evaluación diagnóstica, prescripción y supervisión médica.

Contraindicaciones: Pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la tableta y pacientes que reciben nitratos.

Advertencias: Pacientes con predisposición al priapismo, desordenes de coagulación, úlceras pépticas activas, enfermedad ocular hereditaria, pacientes con predisposición a retinopatía pigmentosa. Se ha informado de eventos cardiovasculares serios en asociación temporal con el uso de sildenafil y de riesgo de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica. El sildenafil tiene propiedades vasodilatadoras sistémicas que dan lugar a disminuciones transitorias de la presión arterial. En caso de una erección que perdure por más de 4 horas, el paciente debe buscar atención médica de inmediato. En caso de disminución repentina o pérdida de la audición, suspender el medicamento y buscar atención médica de inmediato.

Precauciones: Administrar con precaución en pacientes con deformidad anatómica del pene. Viagra no está indicado para el tratamiento de la hipertensión pulmonar arterial. Viagra no está indicado para uso en niños menores de 18 años.

Adicionalmente la Sala recomienda aprobar la Información Para Prescribir basada en CDS versión 12.0 de 24 de Octubre de 2013 allegados con radicado 2015137554 del 16 de Octubre de 2015.

3.4.8. DUROGESIC® 50 UG / H

Expediente: 58929

Radicado: 2015029724

Fecha: 2015/12/28

Interesado: Janssen Cilag S.A

Composición: Fentanil (8,4mg)
Forma farmacéutica: Transdermicos

Indicaciones: Analgésico narcótico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, depresión respiratoria, cianosis, alcoholismo agudo, presión intracraneal elevada, asma bronquial. Adminístrese con precaución en pacientes con hipotiroidismo, miastenia grave, insuficiencia adrenocortical, hipertrofia prostática o shock.

Solicitud: El grupo de Registros Sanitarios solicita la unificación de contraindicaciones , precauciones y advertencias ya que el producto de la referencia no tiene las aprobadas en el Acta No. 67 de 2012 numeral 3.2.15 y Acta No. 26 del 17 de mayo de 2013 numeral 3.12.10 para el producto FENTANILO TDS AMARIN que se ajustan Micromedex, el usuario indica que eso es para ese fabricante y no el de ellos y que la información farmacológica presentada corresponde a la versión de Julio 24 de 2013 la cual fue aprobada en acta 04 de 2014, numeral 3.14.27 mediante radicado No 2013136987 folio 10. Pero ellos en el material de empaque no colocan ver inserto solo las contraindicaciones que figuran actualmente.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustarse a lo conceptuado en el numeral 3.16.1 de la presente Acta.

3.4.9. CIALIS® 20 mg

Expediente : 19935680
Radicado : 2015090109 / 2015171791
Fecha : 2015/07/24
Interesado : Eli Lilly Interamerica INC

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 19 de 2015, numeral 3.4.20., en el sentido de allegar la interacción con el alcohol e incluirlo en el inserto y la información para prescribir, lo anterior con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Inserto versión CDS03OCT11v.2.015DEC15
- Información para prescribir versión CDS03OCT11v.2.015DEC15

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 19 de 2015, numeral 3.4.20., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto versión CDS03OCT11v.2.015DEC15 y la información para prescribir versión CDS03OCT11v.2.015DEC15 para el producto de la referencia.

3.4.10. CIALIS® 5 mg

Expediente : 20007296
 Radicado : 2015090098 / 2015171786
 Fecha : 2015/07/14
 Interesado : Eli Lilly Interamerica INC

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 19 de 2015, numeral 3.4.21, en el sentido de allegar la interacción con el alcohol e incluirlo en el inserto y la información para prescribir, lo anterior con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Inserto versión CDS03OCT11v.2.015DEC15
- Información para prescribir versión CDS03OCT11v.2.015DEC15

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 19 de 2015, numeral 3.4.21., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto versión CDS03OCT11v.2.015DEC15 y la información para prescribir versión CDS03OCT11v.2.015DEC15 para el producto de la referencia

3.5. MODIFICACIÓN DE CONDICIÓN DE VENTA

A) PRODUCTOS DE SINTESIS

3.5.1. BUCOXOL LIQUIDO 1.4 %

Expediente : 19959755
 Radicado : 2009068403
 Fecha : 2009/08/21

Interesado : Grupo Registros Sanitarios

Composición: Fenol liquido
Forma farmacéutica: Solución bucal

Indicaciones: Antisepticobucofaringeo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes. Contiene tartrazina que puede producir reacciones alérgicas, angioedema, asma, urticaria y shock anafiláctico.

Solicitud: El grupo de Registros sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del INVIMA, solicita a la Comisión revisora en Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, aclarar cuál es la condición de venta y Posología aceptada para los productos cuya composición corresponda a Fenol 1.4% solución bucal como único principio activo. Teniendo presente que a la fecha esta concentración fue aprobada para el producto BUCOXOL pero no se encuentra contemplado dentro del Listado de los medicamentos OTC con fecha de Noviembre de 2015. Adicionalmente aclarar si esta solución tópica bucal puede ser usada en niños menores de dos años y mujeres en estado de embarazo y lactancia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara los siguientes puntos para el producto de la referencia:

Condición de venta: Sin formula medica

Grupo etario: Mayores de 12 años. No usar en menores de 2 años, mujeres en embarazo y lactancia.

3.6. INFORMES DE SEGURIDAD

3.6.1 RADICADO 16001961

Fecha : 08/01/2015
Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evaluación y revisión de la alerta mundial del protocolo EVP-6124-016 y EVP-6124-017 radicado 15115983 y 15115985 con fecha 30/10/2015, en el sentido de indicar que el patrocinador notifico al INVIMA en el mes de septiembre la suspensión de los estudios clínicos relacionados con el programa de enfermedad de Alzheimer (ECP-6124-024, EVP-6124-025 y EVP-6124-026) en el que se evalúa la molécula de Encenicline (EVP-6124) a partir del 1 de Septiembre de 2015 por parte de la

Food and Drug Administration (FDA), adicionalmente informa que el 10 de septiembre de 2015 fue suspendido el estudio de extensión EVP-6124-017.

Una vez analizada la documentación allegada se considera que la información debe ser conocida y evaluada por la Sala Especializada de medicamentos y Productos Biológicos con el fin de definir si se requiere otras intervenciones adicionales a las ya requeridas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora acusa recibo de la suspensión de los estudios clínicos relacionados con el programa de enfermedad de Alzheimer (EVP-6124-024, EVP-6124-025 y EVP-6124-026).

Adicionalmente la Sala considera que no es necesario suspender el estudio en pacientes de esquizofrenia (EVP-6124-016) siempre y cuando se extremen las medidas en cuanto a los trastornos gastrointestinales especialmente colitis severa.

3.8. RECURSOS DE REPOSICIÓN

3.8.1 ORALTEK®

Expediente : 20083914
 Radicado : 2014135729 / 2015050617 / 2015140723
 Fecha : 23/10/2015
 Interesado : Inmunotek Colombia S.A.S.
 Fabricante : Inmunotek, S.L.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2015034947, emitido mediante Acta No. 14 de 2015 numeral 3.1.1.1., con el fin de que se revoque en el sentido de:

Aprobar: La evaluación farmacológica para el producto Oraltek®

Ordenar: La inclusión en Normas farmacológicas de los principios activos del producto Oraltek®

Aprobar: la información farmacológica contenida en el inserto allegado con radicado No. 2014135729 del 21/10/2014 para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que lo presentado corresponde a multiples prepaciones con diferente composición todas con el mismo nombre lo cual se presta a confusión, por lo anterior el interesado debe presentar los productos por separado. Por lo tanto la Sala ratifica el concepto emitido mediante Acta No. 14 de 2015, numeral 3.1.1.1.

3.8.2 ALXOID®

Expediente : 20083901
 Radicado : 2014135584 / 2015050616 / 2015140724
 Fecha : 23/10/2015
 Interesado : Inmunotek Colombia S.A.S.
 Fabricante : Inmunotek, S.L.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2015034946, emitido mediante Acta No. 14 de 2015 numeral 3.1.1.2., con el fin de que se revoque en el sentido de:

Aprobar: La evaluación farmacológica para el producto Alxoid®
 Ordenar: La inclusión en Normas farmacológicas de los principios activos del producto Alxoid®
 Aprobar: la información farmacológica contenida en el inserto allegado con radicado No. 2014135729 del 21/10/2014 para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que lo presentado corresponde a múltiples preparaciones con diferente composición todas con el mismo nombre lo cual se presta a confusión, por lo anterior el interesado debe presentar los productos por separado. Por lo tanto la Sala ratifica el concepto emitido mediante Acta No. 14 de 2015 numeral 3.1.1.2.

3.8.3. DULOXETINA SANDOZ 30 mg DULOXETINA SANDOZ 60 mg

Expediente : 20078029
 Radicado : 2014068194 / 2014160841 / 2015159701
 Fecha : 30/11/2015
 Interesado : Novartis de Colombia S.A
 Fabricante : Alembic Pharmaceuticals Limited

Composición:
 Duloxetina Sandoz 30 mg cápsulas de liberación retardada
 Duloxetina Sandoz 60 mg cápsulas de liberación retardada

Forma farmacéutica: Cápsula de liberación retardada

Indicaciones: Duloxetina es un Inhibidor de la Recaptura de Serotonina y Norepinefrina (IRSNs) indicado para el tratamiento de:

1. Trastorno Depresivo Mayor: implica un prominente y relativamente persistente (casi todos los días durante al menos 2 semanas) estado de ánimo deprimido o disfórico que normalmente interfiere con el funcionamiento diario, e incluye por lo menos 5 de los 9 síntomas siguientes: estado de ánimo depresivo, pérdida de interés en actividades habituales, el cambio significativo en el peso y/o apetito, insomnio o hipersomnia, agitación o retardo psicomotor, aumento de la fatiga, sentimientos de culpa o inutilidad, pensamiento lento o con problemas de concentración, o un intento de suicidio o ideación suicida.
2. Trastorno de Ansiedad Generalizada: ansiedad excesiva y preocupación que se presenta por lo menos durante 6 meses, difíciles de controlar y debe causar malestar o deterioro significativo de las actividades cotidianas. Debe estar asociada conal menos 3 de los 6 siguientes síntomas: inquietud o sensación de excitación o nerviosismo, fatigarse con facilidad, dificultad para concentrarse o tener la mente en blanco, irritabilidad, tensión muscular y/o trastornos del sueño.
3. Dolor Neuropático Periférico Diabético

Contraindicaciones: No tome Duloxetina si:

- Está en tratamiento con inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs). El uso de IMAOs dentro de los 5 días posteriores a la suspensión del tratamiento con Duloxetina está contraindicado debido a un mayor riesgo de síndrome serotoninérgico. El uso de Duloxetina dentro de los 14 días posteriores a la suspensión de IMAOs también está contraindicado.
- Está siendo tratado con linezolid o azul de metileno intravenoso.
- Está en tratamiento con inhibidores de CYP1A2 o tioridazina (agente antipsicótico). Sufre de glaucoma de ángulo cerrado no controlado. En ensayos clínicos, la Duloxetina se asoció con un mayor riesgo de midriasis, por lo tanto, su uso debe evitarse en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado no controlado.
- No tome Duloxetina si los anteriores aplican a su caso.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2015016290, mediante la cual se niega la solicitud de concesión de estudios farmacocinéticos para los productos de la referencia, en el sentido de indicar:

1. que de acuerdo a la norma compendial USP <1125> no se requiere validar la exactitud y fiabilidad; únicamente verificar su idoneidad bajo las condiciones de uso.

2. La ICH Q7, sección 12.80, establece expresamente que los métodos analíticos deben ser siempre validados, salvo que el método empleado esté incluido en la farmacopea relevante u otro estándar de referencia conocido
3. Según los estándares internacionales, si el método es oficial, no requiere ser validado, aunque si conviene demostrar que las condiciones reales de trabajo son las adecuadas para el cumplimiento de los estándares pertinentes. Aclaramos que el fabricante cuenta con reportes de validación de los métodos analíticos, que dan garantía de que las pruebas de disolución, bajo las condiciones reales de trabajo, son adecuadas.

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

3.9. MEDICAMENTOS VITALES NO DISPONIBLES

3.9.01. El 12 de Febrero de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016016795 del 16 de febrero del 2016 allegado por Boehringer Ingelheim S.A Para el producto Nintedanib 150 mg y 100 mg.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que no aportan;

1_Criterios mediante los cuales se han descartado otras causas conocidas de la enfermedad intersticial difusa, (o exposiciones ambientales domésticas u ocupacionales, enfermedades del tejido conjuntivo y toxicidad a fármacos)

2_Resultado de la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) y/o de la Biopsia pulmonar si procede

3_Describir los tratamientos que ha recibido, precisando dosis, duración y resultados

4- No informan la razón de no prescribir como medicamento vital no disponible una alternativa terapéutica que aprobó la Comisión revisora por cuanto se demostró la eficacia y seguridad en fibrosis pulmonar idiopática: Pirfenidona

Por lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que no está justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

Sin embargo frente a la orden judicial se debe obrar en concordancia. Sentencia T-053/05, Corte Constitucional)

3.9.02. El 04 de Marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016025237 del 01 de Marzo de 2016 allegado por Vitalchem S.A Para el producto Ataluren 250 mg

CONCEPTO: Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular. Para la solicitud de continuidad adjuntar resultados de la rehabilitación cardiopulmonar. Adicionalmente se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. De acuerdo a la Circular 600-1031-2016 desde 01/04/2016 sólo se reciben reportes por la plataforma de reporte en línea. Se recomienda revisar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.03. El 01 de Marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante Correspondencia el 04 de marzo 2016, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016010658 del 04 de marzo de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical para el producto EPINEFRINA 0,3 mg EPIPEN®

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, al allegar copia de la historia clínica legible e institucional, donde se registran las hospitalizaciones, los episodios de shock, la severidad de su cuadro y el manejo por medicina interna, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular, acompañado de las medidas recomendadas según historia clínica de no exposición a las sustancias que desencadenan su respuesta anafiláctica. Se

requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. De acuerdo a la Circular 600-1031-2016 desde 01/04/2016 sólo se reciben reportes por la plataforma de reporte en línea. Se recomienda revisar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.04. El 04 de Marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante Correspondencia 16019444 el 29 de Febrero de 2016, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016003073 del 15 de Enero de 2016 allegado por Strenuus Pharmaceutical Marketing Para el producto Pegilada 3750 UI

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, adjuntando el reporte de la sospecha de la RAM a la L Asparaginasa con su análisis, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.05. El 04 de Marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante Correspondencia 16019446 el 29 de Febrero de 2016, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016003068 del 15 de Enero de 2016 allegado por Srenuus Pharmaceutical Marketing Para el producto Asparaginasa Pegilada 3750 UI

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, informando sobre el

reporte de la presunta RAM y su análisis al uso de la L Asparaginasa, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.06. El 08 de Marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016027459 del 03 de Marzo de 2016 allegado por Nutrias S.A.S Para el producto Vincristina Liposomal 5 mg / 31ml.

CONCEPTO: Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para el manejo de Leucemia linfoblástica aguda de precursores B Cromosoma PH negativo, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se recomienda monitorización permanente durante el uso del producto solicitado y realizar el reporte sospecha de los eventos adversos asociados a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.07. El 04 de Marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016026872 del 02 de Marzo de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S Para el producto (Keytruda) Pembrolizumab 50 mg.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el

médico tratante donde se describan resultados de uso de Temozolamida y ampliar información sobre criterios para descartar uso de otras alternativas terapéuticas (VEMURAFENIB, IRINOTECAN)

3.9.08. El 04 de Marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016026206 del 02 de Marzo de 2016 allegado por Tecnofarma S.A Para el producto Enzalutamida 40 mg.

CONCEPTO: Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.09. El 04 de Marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016025096 del 02 de Marzo de 2016 allegado por Bristol Myers Squibb de Colombia S.A Para el producto Nivolumab 100 mg /10 ml.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar el reporte de estudios de Mutación de EGFR frente a la disponibilidad de medicamentos para adenocarcinoma de pulmón microcítico con mutación del EGFR. La carta debe contener información explícita del paciente y debe ser congruente con la prescripción médica (hay diferencias entre los soportes que adjuntaron)

3.9.10. El 04 de Marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico

frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016025539 del 02 de Marzo de 2016 allegado por Strenuus Pharmaceutical S.A Para el producto Asparaginasa Pegilada 3750 UI.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe reportar la RAM presentada por uso de L Asparaginasa y enviar el consecutivo que le asigna el programa Nacional de Farmacovigilancia. Se recuerda que de acuerdo con la Resolución 1403/2007 el reporte de los Eventos adversos es de carácter obligatorio y que según la Circular 600-1031-2016 desde 01/04/2016 se debe usar la plataforma de reporte en línea para lo que pueden consultar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos.

3.9.11. El 04 de Marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante Correspondencia 16018408 el 26 de Febrero de 2016, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016007161 del 25 de Enero de 2016 allegado por Strenuus Pharmaceutical Marketing Para el producto Pirferidona 267 mg.

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento. No han descartado el diagnóstico del paciente de una Fibrosis Pulmonar asociada a la exposición laboral, adicionalmente no disponen de tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) y/o Biopsia pulmonar que confirme el diagnóstico de Fibrosis Pulmonar idiopática, por lo tanto no se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular

3.9.12. El 04 de Marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016025828 del 01 de Marzo de 2016 allegado por Audifarma S.A Para el producto Enzalutamida 40 mg.

CONCEPTO: Para el paciente ya se había aprobado el uso de la Enzalutamida. La autorización se realizó a la empresa TECNOFARMA SA desde octubre de 2015 con el siguiente concepto: Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

Se requiere aclarar cuál fue el uso del tratamiento autorizado al paciente según oficio 2015001608

3.9.13. El 04 de Marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016025126 del 01 de Marzo de 2016 allegado por Audifarma S.A Para el producto Anakinra solución Inyectable, 100 mg/ 0,67 ml.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora se evidencia la tolerabilidad y respuesta favorable al medicamento solicitado. En virtud de lo anterior y por tratarse de una continuidad de tratamiento, la Sala considera que existe justificación suficiente para el uso del producto solicitado en este caso particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.14. El 04 de Marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016025098 del 29 de Marzo de 2016 allegado por Bristol Myers Squibb de Colombia S.A Para el producto Nivolumab 100 mg/ 10 ml

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe precisar en la carta de solicitud la información explícita del paciente y debe ser congruente con la prescripción médica (hay diferencias entre los soportes que adjuntaron) adicionalmente cuál es el plan de monitorización del paciente.

3.9.15. El 04 de Marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016025099 del 29 de Marzo de 2016 allegado por Bristol Myers Squibb de Colombia S.A Para el producto Nivolumab 100 mg/ 10 ml

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe precisar en la carta de solicitud la información explícita del paciente y debe ser congruente con la prescripción médica (hay diferencias entre los soportes que adjuntaron) adicionalmente cuál es el plan de monitorización del paciente.

3.9.16. El 08 de Marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016027662 del 03 de Marzo de 2016 allegado por Boehringer Ingelheim S.A Para el producto Nintedanib 150 mg y 100 mg.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible, institucional y actualizada, realizada por el médico tratante donde se precisen los criterios mediante los cuales se descartó la enfermedad autoinmune como causa de la enfermedad intersticial difusa, o exposiciones ambientales domésticas u ocupacionales (trabajó en empresa de Tabaco), enfermedades del tejido conjuntivo y toxicidad a fármacos

3.9.17. El 08 de Marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016027452 del 03 de marzo de 2016 allegado por H.B Human Vascuence para el producto Asparaginas Pegilada 3750 UI.

CONCEPTO: Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se recuerda que de acuerdo con la Resolución 1403/2007 el reporte de los Eventos adversos es de carácter obligatorio y que según la Circular 600-1031-2016 desde 01/04/2016 se debe usar la plataforma de reporte en línea para lo que pueden consultar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos.

3.9.18. El 08 de Marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016026207 del 02 de Marzo de 2016 allegado por Tecnofarma S.A Para el producto Enzalutamida 40 mg.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar la aclaración el estado de comercialización del producto solicitado, ya que la Enzalutamida figura con registro sanitario vigente INVIMA 2016M-0016850.

3.9.19. El 08 de Marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016026877 del 02 de Marzo de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical Para el producto Fludrocortisona 0,1 mg tableta.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describan las razones para no usar la opción terapéutica de Fludrocortisona como magistral, opción que estableció el Ministerio de Salud y protección Social con la Federación Médica Colombiana (FMC). Disponible en <https://www.minsalud.gov.co/salud/MT/Paginas/desabastecimiento.aspx> adicionalmente se sugiere revisar la disponibilidad del medicamento que comercializa MERCK, único titular de Registro Sanitario de Fludrocortisona tabletas x 0.1 mg a la fecha.

3.9.20. El 08 de Marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante Correspondencia 16121234 el 03 de Marzo de 2016, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016009906 del 29 de Enero de 2016 allegado por Strenuus Pharmaceutical Marketing S.A.S Para el producto Pirfenidona tableta 200 mg.

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento, al no aportar las evidencias de que se descartaron otras patologías que cursan con enfermedad intersticial difusa. En el acta 17/2015 numeral 3.1.1.2. En la Evaluación farmacológica de la pirfenidona se conceptuó que este medicamento está indicado para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) leve a moderada en adultos, por lo tanto no se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular

3.9.21. El 09 de Marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016028092 del 04 de Marzo de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S Para el producto Asparaginasa Pegilada 3750 UI.

CONCEPTO: Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente y reportaron al Programa Nacional de Farmacovigilancia la RAM asociada al uso de L Asparaginasa, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se recuerda que de acuerdo con la Resolución 1403/2007 el reporte de los Eventos adversos es de carácter obligatorio y que según la Circular 600-1031-2016 desde 01/04/2016 se debe usar la plataforma de reporte en línea para lo que pueden consultar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos.

3.9.22. El 09 de Marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016028377 del 04 de Marzo de 2016 allegado por Amgen Biotechnological S.A.S Para el producto (Blyncito) Blinatumomab 35 mcg / vial.

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar los criterios con los cuales descartaron el uso de otras alternativas terapéuticas disponibles en el país (Clofarabine, Asparaginasa por ejemplo) adicionalmente soportar con evidencia científica robusta la seguridad y eficacia del medicamento para este tipo de patología

3.9.23. El 09 de Marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016028397 del 04 de Marzo de 2016 allegado por Vitalchem S.A.S Para el producto Ataluren 250 mg.

CONCEPTO: Revisada la información allegada, se evidencia adecuada tolerancia y mejoría clínica con el uso del Ataluren, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.24. El 09 de Marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016028058 del 04 de Marzo de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S Para el producto Anagrelide 0,5 mg

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

interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico especialista tratante donde se describa:

- Precisar presentación del medicamento en la prescripción y en la carta de solicitud
- Análisis de los resultados obtenidos con el uso del medicamento autorizado en marzo de 2015 y en agosto de 2015
- Análisis del incremento de las plaquetas mientras disminuye la Hemoglobina y el hematocrito

3.9.25. El 09 de Marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016028303 del 04 de Marzo de 2016 allegado por Amgen Biotechnological S.A.S Para el producto (Blynicto) Blinatunomab 35 mcg / vial.

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar los criterios con los cuales descartaron el uso de otras alternativas terapéuticas disponibles en el país (Clofarabine, Asparaginasa por ejemplo) adicionalmente soportar con evidencia científica robusta la seguridad y eficacia del medicamento para este tipo de patología

3.9.26. El 09 de Marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016028459 del 02 de Marzo de 2016 allegado por Bristol Myers Squibb de Colombia S.A Para el producto Nivolumab 100 mg /10 ml

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

- Estudios que demuestren mejores tasas de respuesta e impacto en sobrevida libre de progresión con el uso del Nivolumab comparado con Docetaxel

- **Ampliar la información acerca de cuáles son las razones explícitas para no usar alternativas terapéuticas disponibles como irinotecam, paclitaxel, gemcitabine**

3.9.27. El 10 de Marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento el 07 de Marzo de 2016, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016012220 del 03 de Febrero de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S Para el producto Asparaginasa Pegilada 3750 UI.

CONCEPTO: Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso de la Asparaginasa Pegilada autorizada, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular.

3.9.28. El 10 de Marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento el 07 de Marzo de 2016, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016014078 del 08 de Febrero de 2016 allegado por Biomedical Pharma Ltda. Para el producto Cidofovir 375 mg/5 ml Solución inyectable.

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, la sala especializada de medicamentos y productos biológicos de la comisión revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, allegando los paraclínicos con que confirmaron el diagnóstico y estudios donde se encontraron beneficios del producto solicitado, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se requiere monitorización de la función renal e informar de los resultados obtenidos. En el caso de reacciones adversas: mediante la Circular 600-1031-2016 del mes de febrero de 2016 la Dirección de Medicamentos estableció que la información de los eventos adversos en Farmacovigilancia deben ser allegados a través de la plataforma de “reporte en línea” a partir del 01/04/2016.

3.9.29. El 09 de Marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016029818 del 08 de Marzo de 2016 allegado por Strenuus marketing S.A.S Para el producto Tolvaptan x 15 mg.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa:

- Los criterios para realizar diagnóstico de enfermedad renal poli quística
- Seguimientos de la evolución de la enfermedad
- Evidencia científica robusta sobre alternativas terapéuticas
- Copia de paraclínicos

3.9.30. El 14 de Marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016030509 del 09 de Marzo de 2016 allegado por H.B Human Bioscience S.A. Para el producto Daunorrubicina liposomal (Daunoxome) 50 mg (2 mg/ml)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar ampliación de la información clínica y paraclínica que soporte el no uso de los medicamentos disponibles en el país como la Doxorubicina Liposomal

3.9.31. El 14 de Marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016030510 del 09 de Marzo de 2016 allegado por H.B Human Bioscience S.A. Para el producto Daunorrubicina liposomal (Daunoxome) 50 mg (2 mg/ml)

CONCEPTO: Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior

la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular.

3.9.32. El 14 de Marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016031465 del 10 de Marzo de 2016 allegado por B.R Pharma International S.A.S Para el producto Lomitapide 5 mg (Juxtapid)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que los interesados deben allegar:

1. Resumen de Historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa cuáles son los beneficios, la tolerancia con el uso del medicamento Lomitapide autorizado en diciembre del 2015 por el INVIMA, ya que no hay claridad sobre el “uso compasivo” que describen en los soportes clínicos
2. Precisar cuáles son las metas terapéuticas con el uso del medicamento solicitado, cual es el plan de manejo con los resultados actuales y cuál es el plan de monitorización
3. Ampliar la información de la entrega del medicamento Lomitapide aprobado en diciembre de 2015

3.9.33. El 14 de Marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016030388 del 09 de Marzo de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S Para el producto Cloruro de potasio (k-por) 20 meq

CONCEPTO: Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.34. El 14 de Marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada

de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016031279 del 10 de Marzo de 2016 allegado por Audifarma S.A Para el producto L- Citrulina 100 g.

CONCEPTO: Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.35. El 16 de Marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento el 11 de Marzo de 2016, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016015649 del 24 de Febrero de 2016 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Clofazimine 100 mg.

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, allegando el resumen de Historia clínica con los manejos interdisciplinarios y conclusión del CERCET, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular

3.9.36. El 16 de Marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento el 11 de Marzo de 2016, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016007569 del 18 de Febrero de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S Para el producto Levotiroxina 125 mcg.

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, informando sobre la tolerancia y la respuesta clínica al uso del medicamento autorizado, por lo tanto se encuentra justificada la continuidad del medicamento en este caso en particular

3.9.37. El 16 de Marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante correspondencia 16025270 el 14 de Marzo de 2016, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016011588 del 02 de Febrero de 2016 allegado por H.B Human Bioscience S.A.S Para el producto L Asparaginasa Pegilada 3750 UI.

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evidencia que el formato reporte de sospecha de eventos adversos a medicamentos FOREAM F-FARM .31 no incluye análisis de causalidad y no describe reacción tipo alergia al medicamento L Asparaginasa que fue aplicada intramuscularmente. Según el FOREAM el dolor mejora con analgésicos y medios físicos. La Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico y seguimiento de leucemia linfocítica aguda y leucemia mieloide aguda en niños, niñas y adolescentes Centro Nacional de Investigación en Evidencia y Tecnologías en Salud CINETS Para uso de profesionales de salud. 2013 - Guía No. 9 establece que el uso de la Asparaginasa Erwiniana y Pegilada se recomienda en los casos de alergia a la E Coli por lo tanto no se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda revisar las otras vías de aplicación autorizadas para la L Asparaginasa y consultar el acta 04 de 2016 numeral 3.11.4. Publicadas en www.invima.gov.co – Sala especializada de medicamentos y productos Biológicos

3.9.38. El 16 de Marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante correspondencia 16025272 el 14 de Marzo de 2016, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016013883 del 08 de Febrero de 2016 allegado por H.B Human Bioscience S.A.S Para el producto L Asparaginasa Pegilada 3750 UI.

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento, de soportar el no uso de la alternativa terapéutica disponible en el país (L Asparaginasa), por lo tanto no se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. La Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico y seguimiento de leucemia linfocítica aguda y leucemia mieloide aguda en niños, niñas y adolescentes Centro Nacional de Investigación en Evidencia y Tecnologías en Salud CINETS Para uso de profesionales de salud. 2013 - Guía No. 9 establece que el uso de la

Asparaginasa Erwiniana y Pegilada se recomienda en los casos de alergia a la E Coli

3.9.39. El 17 de Marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016032531 del 11 de Marzo de 2016 allegado por Vitalchem S.A.S Para el producto Ataluren, granulado para suspensión 100 mg y 250 mg

CONCEPTO: Revisada la información allegada se evidencia tolerancia y adecuada respuesta con el uso del medicamento, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se requiere continuar con el seguimiento a las metas terapéuticas, monitorizar su cumplimiento y reportar al INVIMA en solicitudes para continuidad del medicamento. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.40. El 17 de Marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016032538 del 11 de Marzo de 2016 allegado por Vitalchem S.A.S Para el producto Ataluren, granulado para suspensión 100 mg y 250 mg.

CONCEPTO: Revisada la información allegada se evidencia buena tolerancia al medicamento. No se identifican reacciones adversas al uso. Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado la continuidad en el uso del producto solicitado en este caso particular. Se requiere continuar con la monitorización de parámetros objetivos que permitan evidenciar los beneficios del uso de este medicamento. Recordar la obligatoriedad del reporte de las sospechas de eventos adversos al Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos –INVIMA (Resolución 1403/2007).

3.9.41. El 17 de Marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016032538 del 11 de Marzo de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S Para el producto Vitamina B2, Riboflavina 100 mg capsula, coenzima q 10 60 mg.

CONCEPTO: Revisada la información allegada se evidencia buena tolerancia al medicamento. No se identifican reacciones adversas al uso. Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado la continuidad en el uso del producto solicitado en este caso particular. Se requiere continuar con la monitorización de parámetros objetivos que permitan evidenciar los beneficios del uso de este medicamento. Recordar la obligatoriedad del reporte de las sospechas de eventos adversos al Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos –INVIMA (Resolución 1403/2007).

3.9.42. El 17 de Marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016028232 del 04 de Marzo de 2016 allegado por Audifarma S.A.S Para el producto Dieta Libre de Metionina / Treonina/ Valina lata por 500g

CONCEPTO: Revisada la información allegada, se evidencia adecuada tolerancia y adecuada respuesta con el producto solicitado, pero no describen el uso dado al tratamiento autorizado para seis meses en diciembre de 2015, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ampliar información del uso del medicamento autorizado con el radicado 2015152562 oficio número 2015001846 a la empresa Nutricia Colombia Ltda. el 24/11/2015 y corregir la carta de solicitud, pues el nombre del paciente no corresponde con los soportes clínicos y documento de identidad allegados.

3.9.43. El 18 de Marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016033957 del 15 de

Marzo de 2016 allegado por Gestifarma S.A.S Para el producto Pirfenidona x 200 mg (Esbriet o Pirfenex).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible, institucional y actualizada, realizada por el médico tratante donde se precise:

- 1_ Criterios mediante los cuales se han descartado otras causas conocidas de la enfermedad intersticial difusa, (o exposiciones ambientales domésticas u ocupacionales, enfermedades del tejido conjuntivo y toxicidad a fármacos)
- 2_ Resultado de la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) y/o de la Biopsia pulmonar si procede
- 3_ Describir los tratamientos que ha recibido, precisando dosis, duración y resultados
- 4_ Resultados de las pruebas de función pulmonar ordenadas
- 5_ Clasificación de la severidad del cuadro clínico, estado funcional del paciente
- 6_ Corregir carta de solicitud. No coinciden nombre de paciente y soportes que adjuntan
- 7_ Soportar la prescripción que no corresponde a la aprobada en la evaluación farmacológica de la Pirfenidona

3.9.44. El 18 de Marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016033960 del 15 de Marzo de 2016 allegado por Gestifarma S.A.S Para el producto Pirfenidona x 200 mg (Esbriet o Pirfenex).

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

- 1_ Copia legible de resultado de la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) y de la Biopsia pulmonar enunciada en los antecedentes
- 2_ Copia legible de los resultados de las pruebas de función pulmonar ordenadas
- 3_ Resultados explícitos del uso de la Pirfenidona que según historia clínica recibe desde hace un año (valoración clínica y de paraclínicos antes y posterior al uso de este medicamento)
- 4- Corregir carta de solicitud. No coinciden nombre de paciente y soportes que adjuntan

3.9.45 El 07 de Marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante Correo electrónico el 04 de Marzo de 2016, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016006009 del 03 de marzo de 2016 allegado para el producto Lomitapide 20 mg.

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la información de plan de manejo frente a comportamiento de lípidos, monitorización de función hepática y de hallazgos en paraclínicos, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos en la plataforma de reporte en línea de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.46. El 14 de Marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión, los soportes para emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016030779 del 09 de Marzo de 2016 allegado por Nutricia Colombia Para el producto Aceite de Lorenzo

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa:

1. Criterios con que se diagnosticó la Adrenoleucodistrofia ligada a cromosoma X (Copia de los paraclínicos con que se confirmó el diagnóstico)
2. Con qué tipo o forma de la Adrenoleucodistrofia ligada a cromosoma X cursa el paciente
3. Descripción de la escala de evaluación con que se realiza el seguimiento clínico
4. Allegar copia de los resultados de los paraclínicos (incluye función hepática)
5. Describir cuales son los resultados del uso del aceite de Lorenzo en el paciente.

6.Cuál es el plan de manejo a largo plazo?

3.9.47. El 14 de Marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante Correspondencia 16026567 el 16 de Marzo de 2016, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016030508 del 09 de Marzo de 2016 allegado por Human BioScience para el producto Asparaginasa Pegilada (PEGASPARGASE®)

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, reportaron la presunta RAM al Programa Nacional de Farmacovigilancia, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.48. El 09 de Marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016028401 del 04 de Marzo de 2016 allegado por Vitalchem S.A.S Para el producto Ataluren 250 mg.

CONCEPTO: Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y mejoría clínica observable con el uso del medicamento autorizado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular. Se recomienda:

- 1- Cuantificación de los beneficios con medidas objetivas que permitan comparabilidad
- 2- Detección oportuna de los eventos adversos asociados para lo que cuentan con la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.49. El 14 de Marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016030558 del 09 de Marzo de 2016 allegado para el producto Vincristina Liposomal 5 mg / 31ml.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se precise la presencia o ausencia del cromosoma Philadelphia, ya que la indicación de la Vincristina pegilada que soportan, no aplicaría para el paciente que de acuerdo con el plan de análisis de la Historia Clínica cursa con Cromosoma Philadelphia positivo.

3.9.50. El 14 de Marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento mediante Correspondencia 16026567 el 16 de Marzo de 2016, solicita emitir concepto técnico frente a repuesta a requerimiento de la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016015443 presentado el 09 de Marzo de 2016 allegado por Tecnofarma S.A. Para el producto Pomalidomida (POMALYST®)

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, allegando la evidencia del reporte de la sospecha de RAM relacionada con el uso del medicamento Carfilzomib, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento solicitado en este caso en particular

3.9.51. El 16 de Marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento de la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016011571 del 14 de Marzo de 2016 allegado por Human BioScience para el producto Asparaginasa Pegilada (PEGASPARGASE®)

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evidencia que el formato reporte de sospecha de eventos adversos a medicamentos FOREAM F-FARM .31 no incluye análisis de causalidad y no describe reacción tipo alergia al

medicamento L Asparaginasa que fue aplicada intramuscularmente. La Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico y seguimiento de leucemia linfocítica aguda y leucemia mieloide aguda en niños, niñas y adolescentes Centro Nacional de Investigación en Evidencia y Tecnologías en Salud CINETS Para uso de profesionales de salud. 2013 - Guía No. 9 establece que el uso de la Asparaginasa Erwiniana y Pegilada se recomienda en los casos de alergia a la E Coli por lo tanto no se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda revisar las otras vías de aplicación autorizadas para la L Asparaginasa y consultar el acta 04 de 2016 numeral 3.11.4.

3.9.52. El 16 de Marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a requerimiento de la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016011571 del 14 de Marzo de 2016 allegado por Human BioScience para el producto Asparaginasa Pegilada (PEGASPARGASE®)

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evidencia que el formato reporte de sospecha de eventos adversos a medicamentos FOREAM F-FARM .31 no incluye análisis de causalidad y no describe reacción tipo alergia al medicamento L Asparaginasa que fue aplicada intramuscularmente. Según el FOREAM el dolor mejora con analgésicos y medios físicos. La Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico y seguimiento de leucemia linfocítica aguda y leucemia mieloide aguda en niños, niñas y adolescentes Centro Nacional de Investigación en Evidencia y Tecnologías en Salud CINETS Para uso de profesionales de salud. 2013 - Guía No. 9 establece que el uso de la Asparaginasa Erwiniana y Pegilada se recomienda en los casos de alergia a la E Coli por lo tanto no se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda revisar las otras vías de aplicación autorizadas para la L Asparaginasa y consultar el acta 04 de 2016 numeral 3.11.4 publicada en www.invima.gov.co – Sala especializada de medicamentos y productos Biológicos

3.9.53. El 16 de Marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016032535 del 11 de Marzo de 2016 allegado por Vitalchem S.A.S Para el producto Ataluren 250 mg.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe informar sobre el uso de los sachet (6 cajas de 30 sachet cada una x 125 mg y 42 cajas de 30 sachet cada una x 250 mg) autorizados con el oficio número 2015001926 del 03/12/2015 para tratamiento por 6 meses. Cuando los inicio y fecha de terminación.

3.9.54. El 16 de Marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016032541 del 11 de Marzo de 2016 allegado por Vitalchem S.A.S Para el producto Ataluren 250 mg.

CONCEPTO: Revisada la información allegada se evidencia buena tolerancia al medicamento y adecuada respuesta dada por mejoría en la marcha independiente y disminución de caídas, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado la continuidad en el uso del producto solicitado en este caso particular. Se requiere continuar con la monitorización de parámetros objetivos que permitan evidenciar los beneficios del uso de este y la detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recomienda revisar la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.55. El 14 de Marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016030561 del 09 de Marzo de 2016 allegado para el producto Vincristina Liposomal 5 mg / 31ml.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se precise la presencia o ausencia del cromosoma Philadelphia, criterios para descartar las alternativas terapéuticas existentes en el país

3.9.56. El 14 de Marzo de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto técnico frente a la respuesta al requerimiento de la solicitud de importación correspondiente al radicado 2015162905 del 02 de marzo de 2016 allegado por Audifarma S.A. para el producto CYTO-Q® Ubiquinol Liposomal

CONCEPTO: Una vez evaluada la documentación allegada, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento, ampliando la información de los indicadores clínicos y paraclínicos con los que monitorizan los resultados del uso del producto autorizado como parte integral de la atención prescrita a la paciente, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular.

3.10. DERECHOS DE PETICIÓN

3.10.1 TADALAFILO

Radicado : 16015323
 Fecha : 18/02/2016
 Interesado : Tecnoquímicas S.A.

El interesado solicita mediante derecho de petición a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora se le aclare lo siguiente:

1. ¿Bajo qué norma farmacológica se tramitaron los registros sanitarios Invima 2015M-0015966 e Invima 2015M-0015965?
2. ¿LAFRANCOL S.A.S. tramitó ante la Comisión Revisora la solicitud de evaluación farmacológica para el tadalafilo en sus concentraciones de 20 y 5 mg, en tabletas orodispersables? De ser así, solicito me indique en qué acta fue emitido el concepto.
3. ¿Se exigieron estudios de bioequivalencia para la concesión de los registros de los medicamentos referidos en la consideración sexta?
4. Considerando que no todos los trámites con principios activos idénticos se han exigido estudios de bioequivalencia ¿Qué fundamento tiene el criterio de la Comisión Revisora para exigir los estudios de bioequivalencia a unos laboratorios y a otros no?

Antecedentes:

Tadalafilo 5mg y 20mg tabletas orodispersables: Se encuentran en normas farmacológicas y no requieren estudios de bioequivalencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológica de la Comisión Revisora informa que tadalafilo de 5 mg y 20 mg en la forma farmacéutica de tableta orodispersable se encuentran incluidas en normas farmacológicas bajo la norma farmacológica 7.9.0.0.N40.

Adicionalmente la Sala aclara el concepto emitido mediante Acta No. 19 de 2015, numeral 3.1.5.5., numeral 3.1.5.5., en el sentido de indicar que debido a que no se encuentra dentro de los productos que la sala a clasificado como agentes de riesgo, no se requieren estudios de bioequivalencia para la aprobación del producto, por lo tanto se recomienda continuar con el proceso de aprobación del Registro Sanitario.

3.10.2 RADICADO 16015890

Fecha : 19/02/2016
Interesado : Eli Lilly Interamerica, Inc

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos biológicos de la Comisión Revisora evalúe y establezca lo siguiente:

1. Verifique y confirme si la caracterización biológica y fisicoquímica presentada del producto Teriparatida (origen ADN recombinante) (osteofortil) con expediente 20100066, incluye la caracterización de impurezas y demuestra que este es altamente similar en principio activo y que el producto no sufre interacciones problemáticas entre excipientes y péptidos.
2. Verifique y confirme si la caracterización funcional presentada del producto Teriaratida (origen ADN recombinante) (osteofortil) con expediente 20100066 ha demostrado que el producto es altamente similar al producto innovador en su capacidad de unirse al receptor correcto y aumentar el monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), esto teniendo en cuenta que tales atributos son críticos para producir eficacia. Adicionalmente, si éste producto tiene la misma secuencia de aminoácidos que el innovador, ya que diferencias aparentemente “mejores” en la secuencia de aminoácidos puede resultar en diferencias sustanciales en los atributos críticos de seguridad y eficacia del producto. Esto ha sido bien documentado en la literatura científica, específicamente en productos con la hormona paratiroidea.

3. Verifique y confirme si se presentaron estudios de unmunogenicidad por parte del producto Teriaratida (origen ADN recombinante) (osteofortil) con expediente 20100066 y si estos fueron hechos en humanos, por un periodo significativo de tiempo. Adicionalmente confirme si estos estudios son comparativos con el innovador y demuestran que el producto propuesto no representa más o mayores riesgos de reacciones inmunogénicas peligrosas en comparación con el innovador.
4. Verifique y confirme si para el producto Teriaratida (origen ADN recombinante) (osteofortil) con expediente 20100066 se aportaron estudios clínicos farmacocinéticos y farmacodinámicos comparativos en pacientes, que confirmen que el producto tiene una farmacocinética altamente similar al del innovador, puesto que los cambios en estos parámetros pueden afectar la eficacia.
5. Verifique y confirme si los estudios comparativos aportados, son para todas y cada una de las indicaciones aprobadas del producto Teriaratida (origen ADN recombinante) (osteofortil) con expediente 20100066, de acuerdo a los parámetros establecidos por la Comisión Revisora en las Actas 150 de 2015 y 53 de 2011 para otros productos de origen biotecnológico. Adicionalmente si estos estudios comparativos, tienen la suficiente casuística para considerar que el producto es altamente similar al innovador, teniendo en cuenta que el protocolo encontrado, del estudio Clinical Comparación of Efficacy and Safety of Two Teriparatide Formulations: Osteofortil® and Forteo®, muestra como objetivo primario: cambios en la Densidad Mineral Ósea a 6 meses y cuando hoy se encuentra ampliamente descrito en la literatura (Chen P et al J Bone Miner Res 21:1785-1790; 2006 y Sarkar Set al. J Bone Miner Res 17: 1-10; 2002) y en las guías de agencias regulatorias de referencia (EMA – CHMP Guideline In The Evaluation Productos In The Treatment Of Primary Osteoporosis) que este parámetro está muy débilmente relacionado con la reducción de fracturas (principal objetivo de la terapia para osteoporosis). De hecho, en algunos casos, tales como durante la terapia con Flúor, hay aumentos en sustancias en la Densidad Mineral Ósea, junto con un riesgo importante de fractura. Este fenómeno habla de la importancia de evaluar, no solamente este parámetro sino otros que puedan predecir de forma más apropiada, la reducción de fracturas. Constituyendo como una de las principales variables que debería ser evaluada: “la incidencia de pacientes con nuevas fracturas”, además de hacer el estudio por un año.
6. Verifique y confirme si dentro de la información post-comercialización hay información sobre reportes de farmacovigilancia o de la calidad de las actividades

de farmacovigilancia en el país de origen y en los países en donde pueda estar comercializado, incluyendo los resultados del Plan de Gestión de Riesgos y del Reporte Periódico de Seguridad.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora teniendo en cuenta que la solicitud de la referencia corresponde a una evaluación en trámite no es procedente su solicitud de verificación y confirmación de la información del producto de la referencia.

3.10.3 BERINERT

Expediente : 20094884
 Radicado : 16015600
 Fecha : 18/02/2016
 Interesado : Biotoscana S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar la indicación aprobada en el Acta No. 19 de 2015 numeral 3.1.1.2 dado que para dicho producto: “la seguridad y eficacia de Berinert para terapia profiláctica no ha sido establecida” tal y como está referenciado por la FDA de los Estados Unidos de América, con el fin de evitar el uso inadecuado de este medicamento en los pacientes colombianos que padecen de Angioedema Hereditario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 19 de 2015, numeral 3.1.1.2., en el sentido de indicar que la indicación es la siguiente y no como aparece en el acta mencionada:

Indicación:

- Tratamiento de Angioedema hereditario (AEH), tipos I y II

3.11. CONSULTA Y OTROS

3.11.1. Teniendo en cuenta diferentes solicitudes y consultas allegadas a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, se considera que los productos de síntesis que se encuentran incluidos en Normas Farmacológicas en la forma farmacéutica de polvo liofilizado para solución inyectable y desean obtener Registro Sanitario para la forma farmacéutica de

solución inyectable, o viceversa, en la misma concentración, se da por entendido que las dos formas farmacéuticas se encuentran incluidos en la misma Norma, y se puede proceder a la solicitud de Registros Sanitarios sin paso previo por la Sala.

3.11.2. NIVOLUMAB

Radicado : 16014344 / 16014345 / 16014346 / 16016666
Fecha : 15/02/2016 – 22/02/2016

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora comentarios en relación a la evidencia clínica recientemente publicada acerca del uso de Nivolumab en cáncer de pulmón de célula pequeña, melanoma metastásico y carcinoma de células renales.

Por otra parte manifiesta la preocupación ante un eventual retraso en la aprobación de este medicamento innovador en virtud de que actualmente y según los estándares de manejo internacionales, en el país se carece de una alternativa terapéutica adecuada para pacientes con melanoma metastásico o irreseccable, cáncer de pulmón de célula no pequeña tipo escamoso y carcinoma renal metastásico que han progresado a las alternativas disponibles en Colombia con las consecuencias clínicas y sociales que tendría este retraso.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora acusa recibo del informe allegado por el interesado.

Adicionalmente se informa que el principio activo se conceptuo en Acta No. 03 de 2016.

3.11.3. IMLYGIC®

Radicado : 16016000
Fecha : 19/02/2016
Interesado : Amgen Biotecnologica S.A.S

El interesado solicita a Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora autorice la inclusión en el listado de medicamentos vitales no disponibles a Talimogene Laherparepvec (Imlygic®) - Vial por 1mL en dos concentraciones: 1x10⁶ (1 millón) PFU/mL para dosis inicial únicamente y para todas las dosis subsecuentes 1x10⁸ (100 millones) PFU/mL para el Tratamiento local de lesiones cutáneas, subcutáneas y nodales irreseccables en pacientes con melanoma en estadios

IIIB y IIIC que no han respondido a las terapias disponibles o en quienes estas alternativas no son adecuadas.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que teniendo en cuenta que en el concepto emitido mediante Acta No. 17 de 2015, numeral 3.1.1.6., se recomendó negar el producto de la referencia, no puede incluirse en el listado de Medicamentos Vitales no disponibles.

3.11.4. RADICADO 15094225

Fecha : 09/09/2015
Interesado : Fabrifarma S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de los siguientes puntos:

- Para el trámite y obtención de un Registro Sanitario de medicamentos que contengan dentro de sus principios activos Bilis de Buey es necesario realizar evaluación farmacológica, teniendo en cuenta que es un activo que ya se encuentra aprobado en normas farmacológicas, cuenta con un amplio historial de uso ya que en el mercado se encuentran varios productos que lo contienen por ejemplo el Stamyl Grageas.
- Dado el caso que sea necesaria esta evaluación farmacológica, que documentación debe allegar y cuál sería la tarifa a pagar.

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

3.11.5. TRAMAL ® CAPSULAS TRAMAL ® 100 SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN TRAMAL ® INYECTABLE 50 MG TRAMAL ® GOTAS TRAMAL LONG ® 100 MG TABLETAS TRAMAL LONG ® 50 MG TABLETAS ADORLAN ® TABLETAS ZALDIAR ® TABLETAS

Expedientes: 19509, 19510, 19512, 19513, 26656, 19961424, 20011990, 19925329
 Radicado : 15123061 / 15128734
 Fecha : 19/11/2015
 Interesado : Grünenthal Colombia S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora reconsiderar el llamado a revisión de oficio emitido en el Acta No. 01 de 2015, numeral 3.14.40, en el cual se recomienda modificar la información de contraindicaciones, precauciones y advertencias para todos los productos que contienen Tramadol; allega información para prescribir vigente para los productos Tramal ®, Adorlan ® tabletas y Zaldiar ® Tabletas, soportes y argumentos pertinentes dando respuesta al llamado a revisión de oficio.

Adicionalmente, mediante radicado No. 15128734 el interesado presenta alcance con el fin de allegar una propuesta, en relación a la intención de unificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias y sección de manejo de maquinaria.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la información previamente aprobada para los productos de la referencia y debidamente justificada mediante radicado 15123061 se ajusta a lo solicitado al concepto emitido en la primera parte del Acta No. 01 de 2015 numeral 3.14.40 para el principio activo tramadol, por lo tanto recomienda dar por terminado el llamado a Revisión de Oficio para los productos de la referencia.

Adicionalmente en cuanto a la solicitud de modificar el llamado a revisión de oficio conforme lo indicado mediante radicado No. 15128734 la Sala ratifica el concepto emitido en la primera parte del Acta No. 01 de 2015 numeral 3.14.40.

3.12. ACLARACIONES Y CORRECCIONES

3.12.1. CARDIOASAWIN®

Expediente : 20011206
 Radicado : 2015133121

El Grupo de Apoyo a Salas Especializadas de la Comisión Revisora de la DMPB solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 26 de 2015 numeral 3.14.10 en el sentido de

indicar que el concepto emitido en Acta no. 19 de 2015, numeral 3.149, se hace extensivo para la información para prescribir, CCSI 2.0 LRC 5- agosto 2015. Revisión septiembre 2015 radicada mediante No. 2015133121.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 26 de 2015, numeral 3.14.10, en el sentido de especificar que el interesado debe conservar en la información para prescribir, CCSI 2.0 LRC 5- agosto 2015. Revisión septiembre 2015, las interacciones con los siguientes fármacos, por considerar que son de relevancia clínica: con litio, digoxina, barbitúricos, antagonistas de aldosterona, diuréticos de asa, corticoesteroides, otros AINEs, anticoagulantes orales, sulfonilureas, sulfonamidas y metotrexate.

3.12.2. BERINERT

Expediente : 20094884
Radicado : 2015082546

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 19 de 2015, numeral 3.1.1.2., en el sentido de indicar que la Norma Farmacológica para el producto de la referencia es 7.9.0.0.N100 y no como aparece en el acta mencionada.

3.12.3. ENTRESTO®

Expediente : 20088574
Radicado : 2015009496 / 2015089413

El grupo de Apoyo a Salas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos aclarar el concepto emitido en el Acta 19 de 2015 numeral 3.1.1.5., en el sentido de indicar la composición del producto y la equivalencia de acuerdo con las siguientes consideraciones.

En el Acta 19 de 2015 numeral 3.1.1.5. fue aprobado el producto ENTRESTO® en la norma farmacológica 7.3.0.0.N10, sin embargo la composición del producto no es clara, por tanto solicito aclaración a la composición del producto teniendo en cuenta las siguientes consideraciones:

- Fue aprobada la composición como: *"Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg, 100 mg y 200 mg de sacubitrilo valsartán sódico hidratado."*

- Según la información disponible del producto, sacubitrilo es diferente al valsartan, es decir que el producto presenta dos principios activos (sacubitrilo y valsartán).
- Los 50mg, 100 mg y 200 mg en cada comprimido corresponden a la cantidad de la combinación de los dos principios activos es decir de sacubitrilo y valsartán.
- Según la información allegada de la Agencia de Canadá, el producto se describe así:

Proprietary (Brand) Name of Drug Product	ENTRESTO™
Non-proprietary or Common Name of Drug Product	sacubitril and valsartan film-coated tablets
Non-proprietary or Common Name of Drug Substance (Medicinal Ingredient)	sacubitril and valsartan
Company (Manufacturer/Sponsor) Name	Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.
Dosage Form(s)	Film-coated tablets
Strength(s) ¹	24.3 mg sacubitril / 25.7 mg valsartan 48.6 mg sacubitril / 51.4 mg valsartan 97.2 mg sacubitril / 102.8 mg valsartan

¹ ENTRESTO™ is a **fixed-dose combination**. ENTRESTO™ contains a salt complex of the anionic forms of sacubitril and valsartan, sodium cations, and water molecules in the molar ratio of 1:1:3:2.5 respectively. Following oral administration, ENTRESTO™ dissociates into sacubitril (which is further metabolised to LBQ657) and valsartan.

- Si bien el producto contiene un complejo de las dos sustancias, los componentes que presentan la actividad farmacológica son: sacubitrilo y valsartán.
- De la misma forma en la composición del producto describen una equivalencia que no quedó expresada en el concepto. Así:

Ingredients	Amount (mg) per tablet			Function
	50 mg	100 mg	200 mg	
Tablet core				
LCZ696-ABA* (sacubitril valsartan sodium hydrate) (equivalent to LCZ696 free anhydrous acid)	56.551 (50 mg)	113.103 (100 mg)	226.206 (200 mg)	Active substance

- Igualmente en el certificado de producto farmacéutico de la Agencia Suiza se encuentra la composición así:

No. de este certificado: **15006311**

País exportador (certificador): **Suiza**

País importador (solicitante): **Colombia**

1. Nombre y forma farmacéutica del producto:
Entresto Film Coated Tablets 50mg

1.1. Principio(s) activo(s)² y cantidad(es) por unidad de dosis³:
Para la composición completa inclusive excipientes, ver anexo⁴: **Si**

LCZ696-ABA* (sacubitrilo/valsartán como complejo salino sódico de sacubitrilo y valsartán) 56,551 mg
(corresponde a de sacubitrilo/valsartán ácido libre anhidro)(50 mg)**

*sacubitrilo/valsartán sódico hidratado, forma cristalina A
**50 mg de LCZ696(sacubitrilo/valsartán) equivalen a 24,3 mg de sacubitrilo y 25,7 mg de valsartán.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 19 de 2015, numeral 3.1.1.5., en el sentido de indicar que la composición es la siguiente y no como aparece en el Acta mencionada:

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg equivalente a 24.3.6 mg de sacubitril/25.7 mg de valsartan

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg equivalente a 48.6 mg de sacubitril/51.4 mg de valsartan

Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg equivalente a 97.2 mg de sacubitril/102.8 mg de valsartan

Adicionalmente la Sala indica que la norma farmacológica para el producto de la referencia es 7.9.0.0.N70.

3.12.4. INMUFEN 250 mg CAPSULAS

Expediente : 20099011
Radicado : 2015123420

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido mediante Acta No. 23 de 2015, numeral 3.2.4., en el sentido de recomendar aprobar el inserto versión 01 para el producto de la referencia.

3.12.5. CIMAHER

Expediente : 20086153
Radicado : 2014157585

El Grupo de Apoyo a Salas Especializadas de la Comisión Revisora de la DMPB solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 27 de 2015, numeral 3.1.3.5., en el sentido de conceptuar sobre la Norma Farmacológica y el Inserto versión 02 noviembre 2014. allegado con radicado 2014157585 (folios 257-258).

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido mediante el Acta No. 27 de

2015, numeral 3.1.3.5., en el sentido de recomendar aprobar el inserto versión 02 noviembre 2014 y adicionalmente indicar que la Norma Farmacológica para el producto de la referencia es 6.0.0.0.N10

**3.12.6. NOVALGINA® 5 mL
NOVALGINA® Tabletas
NOVALGINA® Ampollas
NOVALGINA® Gotas
NOVALGINA® Jarabe**

Expediente: 54981 / 33232 / 33230 / 33231 / 33644.

Radicados: 2016008544 / 2016008545 / 2016008547 / 2016008548 / 2016008551

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, se permite aclarar, adicional a lo expuesto en Acta No. 03 de 2015, numeral 3.6.1., la siguiente posología, administración y grupo etario para todos los medicamentos que tengan el principio activo Dipirona.

Nueva Administración

En principio, la dosificación y ruta de administración dependen del efecto deseado y de la condición del paciente. En muchos casos, la administración oral es suficiente para alcanzar satisfactoriamente el resultado. Cuando se requiere un rápido inicio del efecto o cuando no está indicada la administración oral, se recomienda la administración intravenosa o intramuscular. En niños entre los 3 y los 11 meses de edad, la Dipirona (Metamizol) sólo debe administrarse por vía intramuscular.

Para todas las formas de dosificación, el efecto puede esperarse entre 30 y 60 minutos después de la administración. Dicho efecto generalmente persiste durante aproximadamente 4 horas.

Tabletas

Se recomienda que las tabletas sean tragadas sin masticar y con suficiente cantidad de líquido (aproximadamente ½ a 1 vaso).

Sólo aplica a la solución para inyección:

Para asegurar que la inyección pueda ser detenida al primer signo de reacción anafiláctica/ anafilactoide y para minimizar el riesgo de reacciones hipotensoras aisladas, en la administración parenteral es necesario que los pacientes estén acostados y sean mantenidos bajo estrecha supervisión médica. Las inyecciones intravenosas deben ser administradas muy lentamente, es decir, con una rapidez

que no exceda el mililitro (500 mg de Dipirona (Metamizol), por minuto con el fin de prevenir las reacciones hipotensoras.

Nueva Dosificación y grupo etario

Adultos

Dosis inicial 500 -1000 mg que se puede repetir hasta tres veces en el día, sin exceder el límite de 3-4 gr al día. (Adultos: 8 mg a 16 mg/Kg de peso)

Debe ser administrada por periodos cortos de tiempo y suspendida lo más rápidamente posible.

Niños

Se recomiendan dosis entre 10 y 12 mg/ kg y hasta 3 dosis/día.

En los pacientes con deterioro renal o hepático, se recomienda evitar dosis altas de Dipirona (Metamizol), puesto que la tasa de eliminación se reduce en estos pacientes. Sin embargo, para tratamientos a corto plazo no es necesaria la reducción de la dosis. No se ha obtenido experiencia alguna con respecto al tratamiento a largo plazo en los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

En pacientes ancianos y en pacientes con salud general deficiente se debe considerar un posible deterioro de la función renal y hepática.

Se recomienda que los pacientes diabéticos tomen tabletas o gotas en lugar de jarabe. Los carbohidratos contenidos en 5 ml de jarabe (1 cuchara dosificadora completa) corresponden a 3,6 g de glucosa.

3.12.7. ODONTOCAINA 3%

Expediente : 19935278
 Radicado : 2015002762
 Fecha : 15/01/2015
 Fecha C.R : 16/02/2015
 Titular : Productora y Comercializadora Odontológica New Stetic S.A.
 Interesado : Grupo Registro Sanitarios Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Cada cápsula de 1,8 mL contiene 54 mg mepivacaina clorhidrato.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Anestésico local para uso dental

Contraindicaciones: Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a los anestésicos locales de tipo amida.

El grupo de apoyo a Salas Especializadas solicita a la SEMPB de la Comisión revisora conceptuar acerca del cambio en la vía de administración del producto odontocaina 3% con composición de: parenteral a: Subcutánea para las técnicas de infiltración y bloqueo nervioso.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la vía de administración es como se encuentra en el Registro Sanitario: parenteral.

**3.12.8. OLMETECANLO 20 mg/5 mg
OLMETECANLO 40 mg/5 mg
OLMETECANLO 40 mg/10 mg**

Expediente : 20022570-20022571-20022567
Radicado : 16014705
Fecha : 16/02/2016
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 20 mg de Olmesartan Medoxomil y de amlodipino besilato equivalente 5 mg de amlodipino base.

Cada tableta recubierta contiene 40 mg de Olmesartan Medoxomil y de amlodipino besilato equivalente 5 mg de amlodipino base

Cada tableta recubierta contiene 40 mg de Olmesartan Medoxomil y de amlodipino besilato equivalente 10 mg de amlodipino base

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones: tratamiento de hipertensión solo o en combinación con otros agentes antihipertensivos tratamiento inicial en los pacientes que tienen probabilidades de necesitar varios agentes antihipertensivos para lograr sus objetivos de la presión arterial.

Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida a los principios activos, dihidropiridina o cualquier otro componente del producto. Embarazo, lactancia y niños menores de 18 años. No co-administrar aliskireno con Olmetecanlo® en pacientes con diabetes y/o en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 21 de 2015, numeral 3.4.10 con el fin de que se pronuncie acerca de la aprobación de la información para

prescribir basada en CDS versión 7.0 de Octubre 15 de 2014 ajustada, lo anterior con el fin de continuar con el proceso de aprobación para los productos de la referencia.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido mediante Acta No. 21 de 2015, numeral 3.4.10., en el sentido de recomendar aprobar la información para prescribir basada en CDS versión 7.0 de Octubre 15 de 2014 para los productos de la referencia.

3.12.9. KETOPROFENO

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2016, numeral 3.1.5.6., en el sentido de indicar que la posología debe ajustarse a la concentración de la presentación correspondiente, teniendo en cuenta que la presentación de la referencia no es la adecuada para el fraccionamiento.

Adicionalmente la Sala aclara que la indicación para esta concentración es como antiinflamatorio.

3.12.10. APRIX

Expediente: 19931777
Radicado: 2015138688

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2016 numeral 3.1.8.3., en el sentido de indicar que la dosificación y grupo etario es la siguiente y no como aparece en el acta mencionada:

Dosificación y Grupo Etario: Adultos y niños mayores de 12 años. En general, se recomienda, 1 tableta cada 6 horas. La dosis máxima diaria será 8 tabletas. La ingestión de los comprimidos puede ayudarse con un sorbo de agua u otro líquido no alcohólico. La posología se debe calcular por la dosis máxima permitida de codeína en adultos: 120 mg/día y de acetaminofén máxima 3 g/día ni sobrepasar los 500 mg por toma.

3.12.11. HEPAVAX - GENE TF 20 µg HEPAVAX - GENE TF 10 µg

Expediente : 19955183/19955184
Radicado : 2015027515

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido mediante Acta No. 10 de 2015, numeral 3.1.3.7., en el sentido de indicar que el concepto de dicha Acta aplica para los siguientes productos:

HEPAVAX - GENE TF 20 µg Expediente: 19955183
HEPAVAX - GENE TF 10 µg Expediente: 19955184

3.12.12. CERDELGA®

Expediente : 20092268
Radicado : 2015051191

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. Acta 03 de 2016 numeral 3.1.1.5., en el sentido de indicar lo siguiente y no como aparece en el Acta Mencionada:

La Sala considera que el principio activo eliglustat es una nueva entidad química a la luz del Decreto 2085 de 2002, sin embargo, recomienda en el momento de estudiar la protección tener en cuenta el literal c) del artículo 4 del Decreto 2085 de 2002.

3.12.13. REDOXON GOTAS 20%

Expediente : 1980705
Radicado : 2015086306

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 19 de 2015, numeral 3.4.19., en el sentido de indicar que se aprueba la información para prescribir versión 2.0 de Agosto de 2013 y no como aparece en el acta mencionada.

3.12.14. HAEMATE - P1000 U.I. HAEMATE – P500 U.I. HAEMATE – P250 U.I.

Expediente: 34338 / 34337 / 228404
Radicado: 2014155018

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido mediante Acta No. 04 de 2015, numeral 3.13.61., en el sentido de hacerlo extensivo a los productos HAEMATE – P 500 U.I. con expediente 34337 y HAEMATE – P 250 U.I. con expediente 228404

3.12.15. ZEMAIRA®

Expediente : 20088924
Radicado : 2015013463

CONCEPTO: La Sala Especializada de medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido mediante Acta No. 25 de 2015, numeral 3.1.3.13., en el sentido de indicar que el producto de la referencia se incluye en la Norma Farmacológica 16.7.0.0.N10.

**3.12.16. INHIBIDOR DE α -1 PROTEINASA POLVO PARA SOLUCION
INYECTABLE 500 mg / 20 mL
INHIBIDOR DE α -1 PROTEINASA POLVO PARA SOLUCION
INYECTABLE 1000 mg / 40 mL
INHIBIDOR DE LA ALFA1 – PROTEINASA HUMANA POLVO
LIOFILIZADO 1000 mg**

CONCEPTO: La Sala Especializada de medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara los conceptos emitidos mediante Acta No. 24 de 2008, numeral 2.6.7., y Acta No. 03 de 2011, numeral 3.9.26., en el sentido de indicar que la Norma Farmacológica para los productos de la referencia es 16.7.0.0.N10 y no como aparece en las Actas mencionadas.

Adicionalmente la Sala retira la Norma Farmacológica 8.2.7.0.N110.

**3.12.17. AFINITOR 2.5 mg TABLETAS
AFINITOR 5 mg TABLETAS
AFINITOR 10 mg TABLETAS**

**AFINITOR 2 mg TABLETAS DISPERSABLES
AFINITOR 3 mg TABLETAS DISPERSABLES
AFINITOR 5 mg TABLETAS DISPERSABLES**

Expediente : 20032740 / 20015216 / 20015207 / 20066492 / 20066493 / 20066491
Radicado : 2015153265 / 2015153314 / 2015153275 / 2015153276 / 2015153278 /
2015153280.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2016, numeral 3.3.8., en el sentido de indicar que las indicaciones para los productos de la referencia son las siguientes y no como aparece en el Acta mencionada:

**Afinitor 2.5 mg Tabletas
Afinitor 5 mg Tabletas
Afinitor 10 mg Tabletas**

Indicaciones:

- **Mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado y positividad de receptores hormonales (CM-RH+), en asociación con un inhibidor de la aromataasa después de una hormonoterapia.**
- **Pacientes con tumores neuroendocrinos (TNE) avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático.**
- **Pacientes con carcinoma avanzado de células renales (CCR), únicamente para pacientes que han fracasado en tratamiento con por lo menos una terapia anti-VEGF (inhibidor de tirosin quinasa o bevacizumab).**
- **Pacientes con complejo de esclerosis tuberosa (CET) asociado a un angiomiolipoma (AML) renal que no requiera cirugía inmediata.**
- **Pacientes con complejo de esclerosis tuberosa (CET) asociado a un astrocitoma subependimario de células gigantes (ASCG) que no requiera cirugía inmediata.**

**Afinitor 2 mg Tabletas Dispersables
Afinitor 3 mg Tabletas Dispersables
Afinitor 5 mg Tabletas Dispersables**

Indicaciones:

- Pacientes con complejo de esclerosis tuberosa (CET) asociado a un astrocitoma subependimario de células gigantes (ASCG) que no requiera cirugía inmediata.

Adicionalmente la Sala ratifica la aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Prospecto Internacional de Ref. No. 2015-PSB/GLC-0765-s de fecha de distribución 20 de julio de 2015.
- Declaración Sucinta (BSS) de Ref. No. 2015-PSB/GLC-0765-s de fecha de distribución 20 de julio de 2015

3.12.18. DESKETOPROFENO

Expediente: 20103779

Radicado: 2015169334

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.1.5.4., en el sentido de indicar que la composición del producto corresponde a “Cada cápsula blanda contiene dexketoprofeno trometamol equivalente a 25 mg dexketoprofeno base”, y no como aparece en el Acta mencionada.

312.19. VERAPAMILO 120 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 53290

Radicado : 2015091223 / 2015160284

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.2.24., en el sentido de indicar que el interesado no presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 19 de 2015, numeral 3.2.4., por

lo tanto recomienda negar el estudio presentado teniendo en cuenta que el valor de $C_{m\acute{a}x}$ se sale del intervalo establecido (80-125%).

3.12.20. ODIPIRIN GOTAS

Expediente : 20002854
Radicado : 2015067121

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en el Acta No. 18 de 2015, numeral 3.13.17., en el sentido de indicar que el interesado debe ajustar la dosificación del producto en referencia quedando así:

Dosis: aplicar 4 a 5 gotas en el oído externo afectado, repetir cada 2 horas si es necesario. En otitis media como anestésico tópico (de 1 año de edad en adelante), misma dosis.

Adicionalmente reitera que el interesado debe ajustarse a las contraindicaciones aprobadas en el Registro Sanitario.

3.12.21. KEYTRUDA®

Expediente : 20085509
Radicado : 2014152170 / 2015077375 / 2015169961

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 05 de 2016, numeral 3.8.5., en el sentido de corregir los siguientes puntos:

Composición: Cada vial contiene pembrolizumab 100 mg.

Forma farmacéutica: Solución inyectable para Infusión.

3.12.22. METFORMINA HCL 500 mg GLIBENCLAMIDA 2,5mg METFORMINA HCL 500 mg GLIBENCLAMIDA 5mg

Expediente : 19998514 / 19998500
Radicado : 2015153465/2015108256

Fecha : 18/11/2015
Interesado : Winthrop Pharmaceuticals de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 500 mg de metformina clorhidrato gránulos cd al 95% BH equivalente a metformina HCl y 2.5 mg de glibenclamida

Cada tableta recubierta contiene 500 mg de metformina HCl equivalente a 526,3 mg metformina HCl gránulos cd 95% y 5 mg de glibenclamida

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Terapia de segunda línea cuando la dieta, el ejercicio como tratamiento inicial no han logrado un control glicémico adecuado en pacientes con diabetes tipo 2.

Contraindicaciones: Enfermedad renal y disfunción renal, falla cardiaca congestiva que requiere tratamiento farmacológico, hipersensibilidad conocida a la metformina o glibenclamida, acidosis metabólica aguda cetoacidosis diabética.

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

- Sea conceptuado en Acta la aprobación de la información para prescribir fecha de revisión Julio de 2015, allegada mediante radicado 2015108256 de 20/08/2015, para su posterior aprobación a través de resolución.
- Sea aprobada mediante radicado Resolución la información prescriptiva versión Abril de 2015, allegada mediante radicado 2015047092 el 17/04/2015, teniendo en cuenta que fue conceptuada en el Acta No. 13 de 2015, numeral 3.14.16

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la información para prescribir fecha de revisión Julio de 2015, allegada mediante radicado 2015108256.

Adicionalmente la Sala ratifica el concepto emitido mediante Acta No. 13 de 2015, numeral 3.14.16.

3.12.23. TAZOCIN®

Expediente : 203143
Radicado : 2015151076

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2016, numeral 3.4.8., en el sentido de indicar que la información farmacológica del producto Tazocin® deben quedar como se describe a continuación y no como aparece en el acta mencionada:

Indicaciones:

La piperacilina/tazobactam está indicada para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos y niños mayores de 2 años de edad:

Adultos/adolescentes:

Neumonía severa incluyendo neumonía nosocomial y asociada a ventilación

Infecciones del tracto urinario con complicaciones (incluyendo pielonefritis)

Infecciones intraabdominales con complicaciones

Infecciones de la piel y tejidos blandos con complicaciones (incluyendo infección por pie diabético)

Tratamiento de pacientes con bacteremia asociada con, o con sospecha de estar asociada con, cualquiera de las infecciones mencionadas anteriormente.

Piperacilina/tazobactam se puede usar para el manejo de pacientes neutropénicos con fiebre con sospecha de origen infeccioso (bacteriano).

Niños (2-12 años de edad):

Infecciones intraabdominales con complicaciones

Piperacilina/tazobactam se puede usar para el manejo de niños neutropénicos con fiebre con sospecha de origen infeccioso (bacteriana).

Se deben considerar los lineamientos oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

Contraindicaciones:

Antecedentes de reacciones alérgicas a cualquiera de los β-lactámicos.

Hipersensibilidad a los principios activos, a cualquier otro agente antibacteriano tipo penicilina o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias:

Prescripción antibiótica adecuada:

La selección de piperacilina/tazobactam para el tratamiento de un paciente individual debe considerar la idoneidad de usar una penicilina semisintética de amplio espectro fundamentado en factores tales como la gravedad de la infección y la prevalencia de resistencia a otros agentes antibacterianos adecuados.

Reacciones grave de hipersensibilidad:

Antes de iniciar el tratamiento con piperacilina/tazobactam, se debe interrogar cuidadosamente con respecto a reacciones previas de hipersensibilidad a las penicilinas, a otros agentes beta lactámicos (por ejemplo cefalosporina, monobactam o carbapenem) y a otros alérgenos. Se han reportado reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente fatales (anafiláctica/anafilactoidea [incluyendo shock]) en pacientes que recibieron tratamiento con penicilinas incluyendo piperacilina/tazobactam.

Estas reacciones ocurren con mayor probabilidad en personas con antecedentes de sensibilidad a múltiples alérgenos. Las reacciones de hipersensibilidad graves requieren la interrupción del antibiótico y pueden requerir la administración de epinefrina y otras medidas de emergencia.

Colitis seudomembranosa:

La colitis seudomembranosa inducida por antibióticos puede manifestarse por diarrea severa persistente, que puede ser potencialmente fatal. El inicio de los síntomas de colitis seudomembranosa puede ocurrir durante o después del tratamiento antibacteriano. En estos casos, se debe suspender piperacilina/tazobactam.

Super infecciones:

El tratamiento con piperacilina/tazobactam puede generar la aparición de organismos resistentes que podrían causar super infecciones.

Leucopenia y neutropenia:

Se pueden presentar leucopenia y neutropenia, especialmente durante un tratamiento prolongado. Por lo tanto se debe efectuar la evaluación periódica de la función hematopoyética.

Sangrado:

En algunos pacientes que recibieron antibióticos beta lactámicos se presentaron manifestaciones hemorrágicas. Algunas veces estas reacciones se asociaron con

alteraciones de las pruebas de coagulación, tal como el tiempo de coagulación, la agregación plaquetaria y el tiempo de protrombina, y ocurren con mayor probabilidad en pacientes con insuficiencia renal. Si se presentan manifestaciones hemorrágicas, se debe suspender el antibiótico e establecer el tratamiento adecuado.

Convulsiones:

Al igual que con otras penicilinas, pueden presentarse complicaciones neurológicas en forma de convulsiones cuando se administran dosis mayores, especialmente en pacientes con alteración de la función renal.

Hipocaliemia:

Puede presentarse hipocaliemia en pacientes con disminución de las reservas de potasio o en aquellos que reciben medicamentos concomitantes que pueden disminuir los niveles de potasio; en estos pacientes es recomendable la determinación periódica de electrolitos.

Sodio:

Este medicamento contiene 54 mg de sodio por gramo, lo que debe considerarse en pacientes con dieta controlada de sodio.

Tazocin® puede causar reacciones cutáneas serias como síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, Reacción Adversa con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos y Pustulosis Exantemática Aguda Generalizada. En caso que las lesiones empeoren debe interrumpirse Tazocin®. El tratamiento deberá suspenderse en casos de colitis pseudomembranosa.

3.12.24. COAGIL VII®

Radicado : 16035526
 Fecha : 12/04/2016
 Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora indica que los siguientes radicados: 15102343 del 30/09/2015, 15103045 del 01/10/2015, 15109424 del 15/10/2015, 15113972 del 27/10/2015, 15085788 del 21/08/2015, 15128985 del 04/12/2015 y 16035526 del 12/04/2016, fueron conceptuados mediante Acta No. 04 de 2016, numeral 3.10.3., en el sentido de indicar que los siguientes radicados.

3.12.25. NICOTEARS®

Expediente: 20078038
Radicado : 2015071304

Composición: Cada mL de solución oftálmica contiene Dextran 70 1 mg + Hidroxipropilmetilcelulosa 3 mg

Forma farmacéutica: Solución Oftálmica

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en el Acta No. 03 de 2016, numeral 3.3.4., en el sentido de indicar que la Norma Farmacológica para el producto de la referencia es 11.3.12.0.N10.

3.12.26. 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 Pediavit 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 informa al interesado que se encuentra a la espera de una consulta presentada a la Sala Especializada de Productos Fitoterapéuticos y suplementos dietarios con respecto a la clasificación del producto de la referencia.

3.16. UNIFICACIÓN

3.16.1 FENTANIL

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Fentanil 12 mcgr/hora contiene 2,1 mg de fentanil y libera 12,5 mcgr/hora de fentanil. Fentanil 25 mcgr/hora contiene 4,2 mg de fentanil y libera 25 mcgr/hora de fentanil. Fentanil 50 mcgr/hora contiene 8,4 mg de fentanil y libera 50 mcgr/hora de fentanil. Fentanil 75 mcgr/hora contiene 12,6 mg de fentanil y libera 50 mcgr/hora de fentanil. Fentanil 100 mcgr/hora contiene 16,8 mg de fentanil y libera 100 mcgr/hora de fentanil con la forma farmacéutica parches transdérmicos
Composicion:

Cada parche de Fentanil 12¹ mcgr/hora contiene 2,1 mg de fentanil y libera 12,5 mcgr/hora de fentanil.

Cada parche de Fentanil 25 mcgr/hora contiene 4,2 mg de fentanil y libera 25 mcgr/hora de fentanil.

Cada parche de Fentanil 50 mcgr/hora contiene 8,4 mg de fentanil y libera 50 mcgr/hora de fentanil.

Cada parche de Fentanil 75 mcgr/hora contiene 12,6 mg de fentanil y libera 50 mcgr/hora de fentanil.

Cada parche de Fentanil 100 mcgr/hora contiene 16,8 mg de fentanil y libera 100 mcgr/hora de fentanil.

Forma farmacéutica: Parches transdermicos

Indicaciones: Analgésico Narcótico.

Adultos: Fentanil parches está indicado en dolor crónico intenso que sólo puede ser controlado adecuadamente con analgésicos opioides.

Niños: Fentanil parches está indicado en el control a largo plazo del dolor crónico intenso en adolescentes y niños mayores de 2 años que estén recibiendo terapia con opioides.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad conocida al fentanil o a cualquiera de los excipientes presentes en el parche.
- Grave deterioro del sistema nervioso central
- Dolor agudo o post-operatorio, ya que no se podría ajustar la dosis en un tiempo tan corto y se podría causar hipoventilación grave, la cual podría poner en peligro la vida del paciente.
- Depresión respiratoria grave.
- En pacientes con asma bronquial aguda o severa.
- En pacientes que hayan tenido o se sospeche ileo paralítico

Precauciones y advertencias:

Los pacientes que hayan experimentado reacciones adversas graves deben ser monitorizados durante al menos 24 horas después de la retirada del parche, o durante más tiempo, según los síntomas clínicos, debido a que las concentraciones de fentanil disminuyen gradualmente, tardando 17 horas como mínimo (rango 13-22) en reducir a un 50% su concentración.

Fentanil en parches debe mantenerse fuera de la vista y del alcance de los niños antes y después de su uso.

Los parches de Fentanil no se deben dividir, cortar, o dañar, ya que no existen datos disponibles sobre los parches cortados o divididos. No cortar los parches de Fentanil. Un parche que ha sido dividido, cortado o dañado de cualquier modo, no se debe utilizar.

Población pediátrica

Fentanil parches no se debe usar en paciente pediátricos sin tratamiento previo con opioides Independientemente de la dosis de Fentanil parche transdérmico utilizado se puede dar hipoventilación grave o que ponga en riesgo la vida del paciente.

Fentanil parches no se ha estudiado en niños menores de 2 años. Fentanil parches debe ser utilizado solo en niños con tolerancia a los opioides con 2 años o mayores Fentanil parches no se debe usar en niños menores de 2 años de edad.

Hay que tener precaución a la hora de elegir el lugar de aplicación del parche de Fentanil parches y supervisar atentamente la adhesión del parche, a fin de evitar la ingestión accidental por parte del niño.

Pacientes sin tratamiento previo con opioides y pacientes no tolerantes a los opioides

En casos muy raros, en pacientes sin tratamiento previo con opioides, el uso de parches de fentanil se ha asociado a depresión respiratoria significativa y/o mortal cuando se usó como tratamiento opioide inicial. En estos pacientes, al inicio del tratamiento existe la posibilidad de sufrir hipoventilación grave o que pongan en riesgo su vida incluso utilizando la dosis más baja de Fentanil. Por lo general, se recomienda el uso de Fentanil parches en pacientes que hayan demostrado ser tolerantes a los opioides.

Depresión respiratoria

Como ocurre con todos los opioides potentes, algunos pacientes pueden experimentar depresión respiratoria significativa con Fentanil parches; deben vigilarse estos efectos en los pacientes. La depresión respiratoria puede permanecer tras la retirada del parche de Fentanil parches. La incidencia de depresión respiratoria aumenta al aumentar la dosis de Fentanil parches. Los fármacos con actividad en el SNC pueden aumentar la depresión respiratoria.

Enfermedad pulmonar crónica

Fentanil parches puede tener efectos adversos mucho más graves en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica u otras enfermedades pulmonares. En dichos pacientes, los opioides pueden disminuir el impulso respiratorio y aumentar la resistencia de las vías aéreas.

Dependencia farmacológica y abuso potencial

Pueden desarrollarse tolerancia y dependencia física y psicológica tras la administración repetida de opioides. Es rara la adicción iatrogénica tras la administración de opioides.

Los pacientes con una historia previa de dependencia de drogas/abuso de alcohol tienen más riesgo de desarrollar dependencia y abuso al tratamiento opioide.

Los pacientes con riesgo elevado de abuso de opioides, pueden ser tratados adecuadamente con formulaciones opioides de liberación modificada; sin embargo estos pacientes requerirán un control de los síntomas del mal uso, abuso o adicción. Se puede abusar de Fentanil de manera similar a otros agonistas opioides. El abuso o mal uso intencionado de Fentanil parches puede causar sobredosis y/o muerte.

Hipertensión intracraneal

Fentanil Parches debe usarse con precaución en pacientes que puedan ser especialmente susceptibles a los efectos intracraneales de la retención de CO₂, como, por ejemplo, los que tengan evidencia de hipertensión intracraneal

aumentada, trastornos de la conciencia o coma. Fentanil parches debe emplearse con cuidado en pacientes con tumores cerebrales.

Enfermedades cardíacas

Fentanil puede producir bradicardia y debe, por tanto, administrarse con precaución en pacientes con bradiarritmias.

Los opioides pueden causar hipotensión, especialmente en pacientes con hipovolemia aguda. La hipotensión sintomática y/o hipovolemia subyacentes deben ser corregidas antes de iniciar el tratamiento con parches transdérmicos de fentanil.

Insuficiencia hepática

Dado que el fentanil se metaboliza a metabolitos inactivos en el hígado, la insuficiencia/alteración de la función hepática puede retrasar su eliminación. Deben observarse de cerca los pacientes con trastornos hepáticos que reciben Fentanil parches en busca de signos de toxicidad por fentanil, reduciendo la dosis de Fentanil parches si es necesario

Insuficiencia renal

La cantidad de fentanil que se excreta inalterada por el riñón es menor del 10% y, a diferencia de la morfina, no se conocen metabolitos activos que se eliminen por el riñón. Los datos obtenidos con fentanil intravenoso en pacientes con insuficiencia renal sugieren que el volumen de distribución de fentanil puede cambiar con la diálisis. Esto puede afectar a las concentraciones séricas. Si los pacientes con trastornos renales reciben Fentanil parches, deben ser vigilados con cuidado en busca de signos de toxicidad por fentanil, y debe reducirse la dosis si es necesario.

Fiebre/Aplicación de Calor Externo

Un modelo farmacocinético sugiere que las concentraciones de fentanil en suero pueden aumentar en aproximadamente un tercio si la temperatura de la piel aumenta a 40°C. Por tanto, los pacientes con fiebre deben de ser monitorizados en cuanto a efectos secundarios de opioides y se ajustará la dosis de Fentanil parches si es necesario. Existe un riesgo potencial de aumento de liberación del fentanil del parche, dependiente de la temperatura, que puede conducir a una posible sobredosis y muerte. Un ensayo clínico farmacológico llevado a cabo en voluntarios sanos adultos, ha mostrado que la aplicación de calor sobre el parche de Fentanil parches, aumentó los valores medios del AUC de fentanil hasta un 120% y los valores medios de la $C_{máx}$ en 61 %. Se debe advertir a los pacientes para que eviten exponer directamente, el lugar de la aplicación de Fentanil parches a fuentes fuertes de calor tales como: compresas calientes, mantas eléctricas, camas de agua caliente, lámparas de calor o bronceado, baños intensivos de sol, botellas de agua caliente, baños calientes prolongados, saunas y baños de aguas termales.

Síndrome serotoninérgico

Se recomienda precaución cuando se administra Fentanil parches conjuntamente con fármacos que afectan a los sistemas de neurotransmisores serotoninérgicos.

Se puede desarrollar síndrome serotoninérgico, que puede comprometer seriamente la vida del paciente, con el uso concomitante de medicamentos serotoninérgicos, tales como Inhibidores Selectivos de la Recaptación de la Serotonina (ISRS) e Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina y Norepinefrina (IRSN), y con fármacos que alteran el metabolismo de la serotonina (incluyendo los Inhibidores de la Monoaminoxidasa [IMAO]). Esto puede ocurrir en el intervalo de dosis recomendada.

El síndrome serotoninérgico puede incluir cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo, taquicardia, presión arterial lábil, hipertermia), anomalías neuromusculares (por ejemplo, hiperreflexia, incoordinación, rigidez), y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómitos, diarrea).

Si se sospecha de síndrome serotoninérgico, el tratamiento con Fentanil parches se debe interrumpir.

Interacciones con otros medicamentos

Interacción con los inhibidores del CYP3A4.

Exposición accidental debido a una transferencia del parche

La transferencia accidental de un parche de fentanil a la piel de una persona que no lo está utilizando (particularmente un niño), mientras comparte cama o hay un contacto físico cercano con una persona que lleve el parche, puede resultar en una sobredosis para la persona que no utiliza el parche. Se debe avisar a los pacientes que si accidentalmente ocurre una transferencia del parche, el parche se debe quitar inmediatamente de la piel de la otra persona.

Pacientes en edad avanzada

Los datos obtenidos en estudios con fentanilo intravenoso, indican que los pacientes ancianos pueden experimentar una reducción en el aclaramiento, una vida media del fármaco prolongada y pueden ser más sensibles al fármaco que los pacientes más jóvenes. En estudios con Fentanil parches, los pacientes ancianos presentaron una farmacocinética no muy diferente de la que presentaron pacientes jóvenes, aunque las concentraciones séricas tendieron a ser mayores. Los pacientes ancianos, caquéticos o debilitados que reciben Fentanil parches, deben ser vigilados con cuidado en busca de signos de toxicidad por Fentanil, y debe reducirse la dosis si es necesario.

Tracto gastrointestinal

Los opioides aumentan el tono y disminuyen las contracciones propulsivas del músculo liso del tracto gastrointestinal. La prolongación del tiempo del tránsito intestinal puede ser responsable del estreñimiento causado por el fentanil. Se debe aconsejar a los pacientes la toma de medidas para prevenir el estreñimiento y puede considerarse en algunas situaciones el uso de un laxante como profilaxis. Se debe utilizar precaución extra en pacientes con estreñimiento crónico. Si hay presencia o sospecha de ileo paralítico, se debe interrumpir el tratamiento con Fentanil parches.

Lactancia

Debido a que el Fentanil se excreta en la leche materna, se debe discontinuar la lactancia durante el tratamiento con Fentanil.

Pacientes con miastenia gravis

Reacciones no-epilépticas mioclónicas pueden ocurrir. Se debe tener precaución al tratar a pacientes con miastenia gravis.

Uso en deportistas:

El uso de parches de fentanil puede conducir a una prueba de dopaje positivo. El uso de parches de fentanil como agente de dopaje puede ser peligroso para la salud.

Uso concomitante con agonistas/ antagonistas mixtos

No se recomienda el uso concomitante con buprenorfina, nalbufina o pentazocina.

Dosificación: Vía transdérmica

Posología

Adultos

La dosis de Fentanil Parches requerida debe ajustarse individualmente y debe evaluarse regularmente tras cada administración.

1) Selección de la dosis inicial

La dosis inicial de fentanil Parches se fijará, tomando como base la dosis del opioide administrado previamente. Por lo general, se recomienda el uso de Fentanil en parches en pacientes que hayan demostrado tolerancia a los opioides. Otros factores a considerar, son las condiciones generales actuales y la situación médica del paciente, incluyendo peso corporal, edad, y grado de debilitamiento así como, grado de tolerancia a los opioides.

Adultos

Pacientes sin tratamiento previo con opioides

En pacientes que no hayan sido tratados previamente con opioides fuertes, la dosis de inicio normal no debería ser superior a 25 microgramos /hora.

Dado que la experiencia clínica con Fentanil Parches es limitada en pacientes sin tratamiento previo con opioides, es aconsejable en estos casos, administrar dosis bajas de opioides de liberación inmediata (por ej., morfina, hidromorfona, oxicodona, tramadol, y codeína) hasta alcanzar la dosis equianalgésica a Fentanil parches 25 . La dosis se puede ajustar posteriormente incrementándola o disminuyéndola, si fuese necesario, en incrementos de 12 ó 25 microgramos/hora, para alcanzar la dosis apropiada más baja de Fentanil parches dependiendo de la respuesta y necesidades analgésicas suplementarias.

Pacientes con tolerancia a opioides

En pacientes que han tolerado opioides, para convertir la dosis de opioides orales o parenterales a Fentanil parches, consultar Fentanil parches “Conversión en potencia equianalgésica”. La dosis se puede ajustar posteriormente incrementándola o disminuyéndola, si fuese necesario, en incrementos de 12 ó 25 microgramos/hora para alcanzar la dosis apropiada más baja de Fentanil Parches dependiendo de la respuesta y necesidades analgésicas suplementarias.

Tabla 1: Conversión de dosis a Fentanil parches

Analgésico en uso	(Dosis Diaria mcg/día)			
Morfina Oral	60–134	135–224	225–314	315–404
Morfina Intramuscular o intravenosa	10–22	23–37	38–52	53–67
Oxicodona oral	30–67	67.5–112	112.5–157	157.5–202
Codeina oral	150–447			
Hidromorfona oral	8–17	17.1–28	28.1–39	39.1–51
Hidromorfona intravenosa	1.5–3.4	3.5–5.6	5.7–7.9	8–10
Meperidina intramuscular	75–165	166–278	279–390	391–503
Metadona oral	20–44	45–74	75–104	105–134
Dosis Recomendada	25 mcg/hora	50 mcg/hora	75 mcg/hora	100 mcg/hora

Tanto en pacientes sin tratamiento previo con opioides, como en pacientes tolerantes a opioides, la evaluación inicial del efecto analgésico máximo de Fentanil parches, no puede realizarse antes de que el parche permanezca aplicado durante 24 horas. Este periodo de retraso es debido al incremento gradual de la concentración de Fentanil sérico en las 24 horas posteriores a la aplicación inicial del parche.

El tratamiento analgésico previo debe ser retirado gradualmente tras la aplicación inicial de la dosis hasta que se alcance un efecto analgésico con Fentanil parches.

2) Ajuste de dosis y mantenimiento del tratamiento

El parche debe sustituirse cada 72 horas. La dosis debe ser valorada individualmente hasta que se alcance equilibrio entre la eficacia analgésica y la tolerabilidad. En pacientes que experimentan una marcada disminución de eficacia en el periodo de 48-72 horas tras la aplicación, puede ser necesaria la sustitución del parche de Fentanil a las 48 horas.

Si la analgesia es insuficiente tras la aplicación inicial, puede aumentarse la dosis al cabo de 3 días.. El ajuste de la dosis, cuando sea necesario, de 25 microgramos/h hasta 75 microgramos/h debe realizarse de acuerdo a los siguientes pasos: 25 microgramos/h, 37 microgramos/h, 50 microgramos/h, 62 microgramos/h y 75 microgramos/h: posteriormente, los ajustes deberán ser realizados, normalmente, en incrementos de 25 microgramos/h, aunque deberán tenerse en cuenta las necesidades suplementarias de analgésicos (morfina oral 90 mg/día □ Fentanil parches 25 microgramos/hora) y la situación de dolor del paciente.

Puede usarse más de un parche de Fentanil para dosis mayores de 100 microgramos/hora. Los pacientes pueden precisar dosis suplementarias periódicas de algún analgésico de acción corta para el dolor irruptivo. Algunos pacientes pueden precisar métodos adicionales o alternativos de administración de opioides cuando la dosis de Fentanil parches supera los 300 microgramos/hora.

3) Interrupción del tratamiento

Si es necesario discontinuar el tratamiento con Fentanil parches, la sustitución por otros opioides debe ser gradual, empezando con una dosis baja y aumentando lentamente. Esto es debido a que las concentraciones de fentanil decaen gradualmente al retirar Fentanil parches tardando 17 horas como mínimo para disminuir la concentración de Fentanil al 50%. En general, la interrupción de la analgesia con opioides debe ser gradual para prevenir los síntomas de abstinencia.

Los síntomas de abstinencia de los opioides pueden aparecer en algunos pacientes después de la conversión o ajuste de la dosis.

No se deben utilizar la tabla 1 para convertir Fentanil parches a otras terapias para evitar una equivalencia incorrecta con la nueva dosis analgésica y potencialmente cause una sobredosis.

Uso en pacientes de edad avanzada

Los datos obtenidos en estudios con fentanil intravenoso, indican que los pacientes de edad avanzada pueden experimentar una reducción en el aclaramiento, una vida media del fármaco prolongada y pueden ser más sensibles al fármaco que los pacientes más jóvenes. En estudios con Fentanil parches, los pacientes de edad avanzada presentaron una farmacocinética no muy diferente de la que presentaron pacientes jóvenes, aunque las concentraciones séricas tendieron a ser mayores. Los pacientes de edad avanzada, caquéticos o debilitados, deben ser vigilados con cuidado en busca de signos de toxicidad por fentanil, y debe reducirse la dosis si es necesario

Población pediátrica

Los adolescentes desde los 16 años de edad deben seguir la posología de adultos. Los niños de 2 a 16 años deben seguir la siguiente posología:

Fentanil parches debe usarse únicamente en pacientes pediátricos de 2 a 16 años con tolerancia a los opioides, que ya estén recibiendo dosis equivalentes de al menos 30 mg de morfina por día. Para convertir las dosis de opioides orales o parenterales a Fentanil parches en pacientes pediátricos, se debe usar la tabla de conversión en potencia equianalgésica (Tabla 1) y la Tabla 4 de la dosis recomendada de Fentanil parches en base a la dosis diaria de morfina oral.

Tabla 2: Dosis de Fentanil parches recomendada en base a la dosis diaria de morfina¹

Morfina oral 24-horas (mg/día)	Dosis de Fentanil parches(mcgr/hora)
Para pacientes pediátricos ²	Para pacientes pediátricos ²
30-44	12
45-134	25

¹ En ensayos clínicos, estas proporciones de las dosis diarias de morfina vía oral se emplearon como base para la conversión a Fentanil parches.

² La conversión a dosis mayores de 25 microgramos/hora de Fentanil parches, es la misma para pacientes adultos que para pediátricos.

La información actualmente disponible de ensayos clínicos, para los niños que reciben más de 90 mg/día de morfina oral, es limitada. En los estudios pediátricos, la dosis necesaria de parches transdérmicos de fentanil, se calculó de una manera

conservadora: 30 mg a 45 mg de morfina vía oral por día o su dosis de opioide equivalente, fue substituido por un parche de Fentanil 12 microgramos/hora. Para niños se debe tener en cuenta que este programa de conversión sólo aplica al cambio de morfina oral (o su equivalente) a parches de Fentanil . El programa de conversión no se debe usar para convertir Fentanil parches en otros opioides, ya que se podría producir sobredosificación.

El efecto analgésico de la primera dosis de los parches de Fentanil parches no será el máximo durante las primeras 24 horas. Por lo tanto, después del cambio a Fentanil parches, durante las 12 primeras horas se debe dar al paciente la dosis analgésica normal que se estaba administrando anteriormente. En las 12 horas siguientes, estos analgésicos deberían ser administrados basados en la necesidad clínica.

Ya que el nivel máximo de fentanil se produce después de 12 a 24 horas de tratamiento, se recomienda la supervisión del paciente en cuanto a reacciones adversas, las cuales pueden incluir hipoventilación, durante al menos 48 horas después del inicio de tratamiento con Fentanil parches o durante el aumento de la dosis en la titulación.

Ajuste de dosis y mantenimiento del tratamiento.

Si el efecto analgésico de Fentanil parches es insuficiente, se debe administrar adicionalmente morfina u otro opioide de corta duración. Se puede decidir usar más parches dependiendo de las necesidades analgésicas adicionales y de la intensidad del dolor del niño. Los ajustes de dosis se deben hacer en incrementos de 12 microgramos/hora.

Forma de administración

Fentanil parches debe aplicarse en una zona de la piel sana irradiada y no irritada, en una superficie plana en el torso o en la parte superior de los brazos. La zona superior de la espalda es el lugar más recomendable para aplicar el parche en niños pequeños con el fin de evitar que ellos mismos puedan desprenderlo. Evitar que la zona tenga vello cortándolo, no afeitándolo y si requiere limpieza de la zona de aplicación se debe hacer con agua y sin otros agentes que puedan alterar o irritar la piel. La piel debe estar completamente seca antes de aplicar el parche. Se deben observar bien los parches antes de usarlos y no se deben usar si están cortados, divididos o dañados.

Fentanil parches debe aplicarse inmediatamente después de sacarlo de la bolsa sellada. El parche transdérmico debe presionarse firmemente en el lugar de la aplicación con la palma de la mano, durante aproximadamente 30 segundos, asegurándose de que el contacto es completo especialmente por los bordes. Después lávese las manos con agua.

Fentanil parches puede llevarse de forma continua durante 72 horas. El nuevo parche debe aplicarse en un lugar diferente de la piel después de haber retirado el anterior parche. Deben pasar varios días antes de colocar un nuevo parche en la misma área de la piel.

Reacciones adversas:

La seguridad de Fentanil parches se evaluó en pacientes adultos y pediátricos que participaron en 11 ensayos clínicos con Fentanil parches (tanto doble ciego [comparando con placebo o control activo] como estudios abiertos [sin grupo control o control activo]), en el tratamiento del dolor crónico oncológico o no oncológico. Estos pacientes recibieron al menos 1 dosis de Fentanil parches y se obtuvieron datos de seguridad. Atendiendo a los datos conjuntos de seguridad recopilados de estos ensayos clínicos, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (p. ej., incidencia =10%) fueron (% de incidencia): náuseas (35,7 %), vómitos (23,2 %), estreñimiento (23,1 %), somnolencia (15,0 %), mareo (13,1 %), y cefaleas (11,8 %).

Con presentación frecuente.(1/100 a \leq 1/10) Hipersensibilidad, Anorexia, Insomnio, Depresión, Ansiedad, Estado confusional, Alucinaciones, Temblor, Parestesia, Vértigo Palpitaciones, Taquicardia, Hipertensión, Disnea, Diarrea, Sequedad bucal, Dolor abdominal, Dolor abdominal superior, Dispepsia, Hiperhidrosis, Prurito, Exantema, Eritema Espasmos musculares, Retención urinaria, Fatiga, Edema periférico, Astenia, Malestar, Sensación de frío.

Poco frecuentes(\square 1/1.000 a $<$ 1/100) Agitación, Desorientación, Estado de euforia Hipoestesia, Convulsión (incluyendo convulsiones tónico-clónicas generalizadas), Amnesia, Disminución del nivel de consciencia, Pérdida de la consciencia Visión borrosa Bradicardia, Cianosis Hipotensión Depresión respiratoria, Dificultad respiratoria Íleo Eczema, Dermatitis alérgica, Trastorno de la piel, Dermatitis, Dermatitis de contacto Contracción muscular Disfunción eréctil, Disfunción sexual, Reacción en el lugar de aplicación, Fiebre y síntomas pseudogripales, Sensación de cambio de temperatura corporal, Hipersensibilidad en el lugar de aplicación, Síndrome de abstinencia.

Raras o no conocidas, Shock anafiláctico, Reacción anafiláctica, Reacción anafilactoide, apnea, hipoventilación,

Reacciones adversas en pacientes pediátricos

La seguridad de Fentanil parches se evaluó en pacientes pediátricos (<18 años) que participaron en 3 ensayos clínicos que evaluaban el control del dolor crónico o continuo de origen oncológico o no oncológico. Estos pacientes recibieron al menos 1 dosis de Fentanil parches y se obtuvieron datos de seguridad. Aunque los criterios de inclusión de los estudios pediátricos limitan dicha inclusión a pacientes con una edad mínima de dos años, en estos estudios 2 niños recibieron su primera dosis de Fentanil parches con 23 meses de edad.

Atendiendo a los datos de seguridad conjunta recogidos de estos 3 ensayos clínicos en pacientes pediátricos, las reacciones adversas notificadas más frecuentemente (p. ej., incidencia =10%) fueron (con % de incidencia): vómitos (33,9 %), náuseas (23,5 %), cefaleas (16,3 %), estreñimiento (13,5 %), diarrea (12,8 %) y prurito (12,8 %).

Como con otros analgésicos opioides, pueden aparecer, tolerancia, dependencia física, y dependencia psicológica, con el uso repetido de Fentanil Parches.

Es posible que en algunos pacientes aparezcan síntomas de abstinencia de los opioides (náuseas, vómitos, diarreas, ansiedad y temblores) tras la conversión de sus tratamientos previos con otros analgésicos opioides a Fentanil parches o si se interrumpe el tratamiento repentinamente.

Cuando las madres durante el embarazo usaron de forma crónica Fentanil parches, se han comunicado, en muy pocos casos, que los lactantes recién nacidos experimentaban síndrome de abstinencia neonatal.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El empleo concomitante de otros depresores del sistema nervioso central, incluidos los opioides, los sedantes, los hipnóticos, los anestésicos generales, las fenotiazinas, tranquilizantes, relajantes musculares, antihistamínicos sedantes y bebidas alcohólicas, puede producir efectos depresores aditivos; pueden producirse hipoventilación, hipotensión y sedación profunda, coma o muerte. Por tanto, el uso concomitante de alguno de estos fármacos con Fentanil Parches requiere un cuidado y atención especial al paciente.

Interacción con los inhibidores del CYP3A4:

Fentanil, un fármaco de aclaramiento elevado, es metabolizado de forma rápida y extensa principalmente por el CYP3A4.

El empleo concomitante de Fentanil parches con inhibidores del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) (p.ej. ritonavir, ketoconazol, itraconazol, fluconazol, voriconazol, troleandomicina, claritromicina, nefinavir, nefazodona, verapamilo, diltiazem, y amiodarona) puede producir un aumento de concentraciones plasmáticas de fentanil, las cuales, podrían aumentar o prolongar tanto los efectos terapéuticos, como los adversos, y pueden causar depresión respiratoria grave. En esta situación, es apropiado un especial cuidado y observación del paciente. Por lo tanto, no se recomienda el empleo concomitante de fentanil transdérmico e inhibidores CYP3A4, a no ser que el paciente esté monitorizado de forma constante. Los pacientes, sobre todo los que reciben Fentanil parches e inhibidores del CYP3A4, deben ser supervisados de signos de depresión respiratoria y realizar ajustes de dosis en caso necesario.

El uso concomitante con inductores del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, carbamacepina, fenobarbital, fenitoína) puede resultar en una disminución de las concentraciones plasmáticas de fentanil y una disminución del efecto terapéutico. Esto puede requerir un ajuste de dosis de fentanil transdérmico. Después de interrumpir el tratamiento con un inductor del CYP3A4, los efectos del inductor disminuyen gradualmente y puede resultar en un aumento de la concentración plasmática, la cual puede aumentar o prolongar los efectos terapéuticos y adversos, y puede causar una depresión respiratoria grave. En esta situación, se debe realizar una monitorización cuidadosa y un ajuste de dosis si se requiere.

Inhibidores de la Monoamino-oxidasa (IMAOs):

No se recomienda el empleo de Fentanil parches para pacientes que requieren la administración concomitante de un IMAO. Se han descrito interacciones severas e imprevisibles con IMAOs, implicando potenciación de efectos opiáceos o potenciación de efectos serotoninérgicos. Por lo tanto, Fentanil parches no debe utilizarse en el transcurso de los 14 días siguientes a la interrupción de tratamiento con IMAOs.

Uso concomitante con agonistas/ antagonistas mixtos

No se recomienda el uso concomitante con buprenorfina, nalbufina o pentazocina, ya que tienen alta afinidad por los receptores opioides con relativamente baja actividad intrínseca y por ello antagonizan parcialmente el efecto analgésico de fentanilo, pudiendo producir síntomas de abstinencia en pacientes con dependencia a opioides.

Medicamentos serotoninérgicos

La administración conjunta de fentanil con fármacos serotoninérgicos, tales como un Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Serotonina (ISRS) o un Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Serotonina y Norepinefrina (IRSN) o un Inhibidor de la Monoaminoxidasa (IMAO), puede aumentar el riesgo de síndrome serotoninérgico, un trastorno que puede comprometer seriamente la vida del paciente.

Fertilidad, embarazo y lactancia

No hay datos adecuados del uso de Fentanil parches en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado una cierta toxicidad reproductiva. El riesgo potencial para los seres humanos es desconocido, aunque se haya visto durante fases iniciales de gestación, que el fentanil como anestésico IV atraviesa la placenta. Con el uso crónico materno de Fentanil parches durante el embarazo, se ha notificado en lactantes recién nacidos síndrome de abstinencia neonatal. Fentanil parches no se debe utilizar durante el embarazo a menos que claramente sea necesario.

El uso de Fentanil parches durante el parto no se recomienda porque no debería usarse para el control del dolor agudo o post-operatorio (ver sección Contraindicaciones). Además, como el fentanil pasa a través de la placenta, el uso de Fentanil parches durante el parto puede causar depresión respiratoria en el recién nacido.

Fentanil es excretado en la leche humana y puede causar sedación y depresión respiratoria en el niño recién nacido/bebé. Por lo tanto, se debe discontinuar la lactancia durante el tratamiento con Fentanil parches y al menos 72 horas después de la retirada del parche. No se recomienda, por tanto, el uso de Fentanil parches en madres lactantes.

Condición de venta: Con fórmula Médica

Vía de administración: Transdérmica

3.16.2. BROMURO DE ROCURONIO

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo bromuro de rocuronio 10 mg /mL solución inyectable

Composición: Bromuro de rocuronio 10 mg /ml

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Bromuro de Rocuronio es un bloqueador neuromuscular no despolarizante indicado como adyuvante a la anestesia general para facilitar tanto la secuencia rápida y la intubación traqueal de rutina, y para proporcionar relajación del músculo esquelético durante la cirugía o ventilación mecánica.

Rocuronio también está indicado como coadyuvante en la unidad de cuidados intensivos (UCI) para facilitar la ventilación mecánica por periodos cortos de tiempo.

Contraindicaciones:

Bromuro de rocuronio está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al bromuro de rocuronio o al ión bromuro o a alguno de los excipientes, o a cualquier bloqueador neuromuscular.

Precauciones y advertencias:

No se recomienda mezclar Bromuro de rocuronio con fármacos cuya compatibilidad no esté demostrada. Sin embargo, si se comparte la misma vía de administración, deberá tenerse precaución y deberán seguirse algunas recomendaciones.

Dado que el bromuro de rocuronio provoca la parálisis de la musculatura respiratoria, la ventilación mecánica es necesaria en pacientes tratados con este fármaco hasta que se restaure la respiración espontánea adecuada. Al igual que ocurre con los demás fármacos bloqueantes neuromusculares, es importante prever las dificultades de la intubación, en particular cuando se utiliza en la inducción de secuencia rápida. En caso de que las dificultades de la intubación requieran la reversión inmediata del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio, debe considerarse la administración de sugammadex.

Al igual que con otros fármacos bloqueantes neuromusculares, se ha observado curarización residual con Bromuro de rocuronio. Para evitar complicaciones debidas a la curarización residual, se recomienda extubar sólo después de que el paciente se haya recuperado suficientemente del bloqueo neuromuscular. Los pacientes geriátricos (65 años o mayores) pueden tener un riesgo mayor de bloqueo neuromuscular residual. Deben considerarse también otros factores que puedan causar curarización residual tras la extubación en la fase postoperatoria (como las interacciones farmacológicas o el estado del paciente).

Si no se incluye en el protocolo clínico estándar, debe considerarse el uso de un agente reversor, tal como sugammadex o inhibidores de la acetilcolinesterasa, especialmente en aquellos casos en los que es más probable que ocurra la curarización residual.

Pueden aparecer reacciones anafilácticas tras la administración de fármacos bloqueantes

Neuromusculares. Deben tomarse siempre las precauciones oportunas para tratar estas reacciones.

Particularmente en el caso de anteriores reacciones anafilácticas a bloqueantes musculares, deben tomarse precauciones especiales ya que se ha informado de reacciones alérgicas cruzadas a bloqueantes musculares.

En general se ha observado bloqueo neuromuscular prolongado y/o debilidad muscular tras el uso prolongado de bloqueantes neuromusculares en la Unidad de Cuidados Intensivos. Para prevenir una posible prolongación del bloqueo neuromuscular y/o una sobredosificación es esencial que se monitorice la transmisión neuromuscular. Además, los pacientes deben recibir una analgesia y sedación adecuadas. Asimismo los bloqueantes neuromusculares deben administrarse en dosis cuidadosamente ajustadas a cada paciente por o bajo la supervisión de clínicos expertos familiarizados con sus acciones y con técnicas de monitorización neuromuscular apropiadas.

Se ha observado frecuentemente miopatía tras la administración prolongada de fármacos bloqueantes neuromusculares no despolarizantes en la Unidad de Cuidados Intensivos, en combinación con la terapia con corticosteroides. Por lo tanto, en el caso de pacientes que estén recibiendo fármacos bloqueantes neuromusculares y corticosteroides, debe limitarse el tiempo de uso del fármaco bloqueante neuromuscular tanto como sea posible.

Si se utiliza suxametonio (succinilcolina) para la intubación, debe retrasarse la administración de Bromuro de rocuronio hasta que el paciente se ha recuperado clínicamente del bloqueo neuromuscular inducido por el suxametonio.

Debido a que el bromuro de rocuronio se usa siempre junto a otros fármacos y debido a la posible aparición de hipertermia maligna durante la anestesia, incluso en ausencia de agentes desencadenantes conocidos, los clínicos deben estar familiarizados con los primeros síntomas, el diagnóstico de confirmación y el tratamiento de la hipertermia maligna antes de empezar la anestesia. En ensayos con animales se ha observado que el bromuro de rocuronio no es un factor desencadenante de la hipertermia maligna.

Dosificación:

Posología y administración

Al igual que con los demás fármacos bloqueantes neuromusculares, las dosis de bromuro de rocuronio deben individualizarse para cada paciente. Para definir la dosificación deben tenerse en cuenta: método anestésico a utilizar, duración prevista de la intervención quirúrgica, método de sedación a utilizar y la duración prevista de la ventilación mecánica, la posible interacción con otros medicamentos administrados concomitantemente, así como el estado del paciente. Se recomienda el empleo de una técnica de monitorización neuromuscular adecuada para evaluar el bloqueo neuromuscular y su recuperación.

Los anestésicos de inhalación potencian los efectos del bloqueo neuromuscular del bromuro de rocuronio. Sin embargo esta potenciación resulta clínicamente relevante en el transcurso de la anestesia, cuando los agentes volátiles han alcanzado las concentraciones tisulares requeridas para dicha interacción. En consecuencia, deben realizarse ajustes administrando dosis de mantenimiento inferiores en intervalos menos frecuentes o utilizando índices de perfusión inferiores de bromuro de rocuronio durante las intervenciones de larga duración (superiores a una hora) bajo anestesia por inhalación.

En pacientes adultos, las siguientes recomendaciones de dosificación pueden servir de pauta general para la intubación traqueal y la relajación muscular en intervenciones quirúrgicas de corta a larga duración, así como para su uso en la unidad de cuidados intensivos. Este medicamento es para un solo uso.

Intervenciones quirúrgicas

Intubación traqueal:

La dosis de intubación estándar en anestesia de rutina es de 0,6 mg de bromuro de rocuronio por kg de peso corporal, la cual proporciona condiciones de intubación adecuadas en casi todos los pacientes en 60 segundos. Se recomienda una dosis de 1,0 mg por kg de peso corporal de bromuro de rocuronio para facilitar las condiciones de intubación traqueal durante anestesia de inducción de secuencia rápida, la cual proporciona condiciones de intubación adecuadas en casi todos los pacientes en 60 segundos. Si se administra una dosis de 0,6 mg por kg de peso corporal de bromuro de rocuronio en inducción de anestesia de secuencia rápida se recomienda intubar al paciente 90 segundos después de la administración de bromuro de rocuronio.

Dosis de Mantenimiento:

La dosis de mantenimiento recomendada es de 0,15 mg de bromuro de rocuronio por kg de peso corporal. En el caso de utilización prolongada de anestésicos de inhalación la dosis debe reducirse a 0,075 – 0,1 mg de bromuro de rocuronio por kg de peso corporal. Las dosis de mantenimiento deben administrarse preferentemente cuando la transmisión neuromuscular alcance el 25% de recuperación, o cuando aparezcan 2 o 3 respuestas a la estimulación en tren de cuatro.

Perfusión continúa:

Si se administra bromuro de rocuronio por perfusión continua se recomienda administrar una dosis de carga de 0,6 mg de bromuro de rocuronio por kg de peso corporal y cuando el bloqueo neuromuscular comience a recuperarse, iniciar la administración por perfusión. La velocidad de perfusión debe ajustarse para mantener la respuesta de la transmisión neuromuscular al 10% de la altura de la respuesta control o para mantener 1 o 2 respuestas a la estimulación en tren de cuatro.

En adultos, el índice de perfusión requerido para mantener el bloqueo neuromuscular a este nivel se sitúa entre 0,3 – 0,6 mg/kg/h bajo anestesia intravenosa y entre 0,3 – 0,4 mg/kg/h bajo anestesia inhalatoria.

Es esencial una monitorización continua del bloqueo neuromuscular, dado que las velocidades de perfusión requeridas varían de un paciente a otro y con el método anestésico utilizado.

Dosificación en pacientes embarazadas:

En pacientes que van a someterse a una cesárea, se recomienda usar únicamente una dosis de 0,6 mg de bromuro de rocuronio por kg de peso corporal, debido a que la dosis de 1,0 mg/kg no ha sido investigada en este grupo de pacientes.

La reversión del bloqueo neuromuscular inducido por agentes bloqueantes neuromusculares puede estar inhibida o ser incompleta en pacientes que reciben sales de magnesio por toxemia del embarazo, debido a que las sales de magnesio intensifican el bloqueo neuromuscular. Por lo tanto, en este tipo de pacientes, la dosis de Bromuro de Rocuronio 10 mg/ml debe reducirse y ajustarse a la respuesta neuromuscular.

Dosificación en pacientes pediátricos:

La dosis recomendada para intubación en la anestesia de rutina y la dosis de mantenimiento en lactantes (28–23 meses), niños (2–11 años) y adolescentes (12–18 años), es similar a la de los adultos.

En perfusión continua en pediatría, las velocidades de perfusión son similares a las de los adultos, excepto en los niños. En niños, podrían ser necesarias velocidades de perfusión más altas. En niños, se recomiendan las mismas velocidades iniciales de perfusión que para los adultos, y deben ajustarse para mantener la respuesta de la transmisión neuromuscular al 10% de la altura de la respuesta control o mantener una o dos respuestas a la estimulación en tren de cuatro durante la intervención.

La experiencia con bromuro de rocuronio en la inducción de secuencia rápida en pacientes pediátricos es limitada. Por ello, no se recomienda el bromuro de rocuronio para facilitar las condiciones de intubación durante la inducción de secuencia rápida en pacientes pediátricos.

No existen datos que avalen las recomendaciones de uso de bromuro de rocuronio en niños recién nacidos (0 – 1 mes).

Dosificación en geriatría y en pacientes con enfermedades hepáticas y/o del tracto biliar y/o

Insuficiencia renal:

La dosis de intubación estándar en pacientes geriátricos y en pacientes con trastornos hepáticos y/o del tracto biliar y/o insuficiencia renal durante la anestesia de rutina, es de 0,6 mg de bromuro de rocuronio por kg de peso corporal. Debe considerarse la utilización de una dosis de 0,6 mg por kg de peso corporal en la técnica de inducción de secuencia rápida de la anestesia en aquellos pacientes donde se prevea una prolongación de la duración de acción, sin embargo, puede que no se obtengan condiciones adecuadas de intubación hasta que transcurran 90 segundos después de la administración de bromuro de rocuronio. Independientemente de la técnica anestésica usada, la dosis de mantenimiento

recomendada para estos pacientes es de 0,075 – 0,1 mg de bromuro de rocuronio por kg de peso corporal, y la velocidad de perfusión recomendada es de 0,3 – 0,4 mg/kg/h.

Dosificación en pacientes obesos y con sobrepeso:

Cuando Bromuro de Rocuronio 10 mg/ml se utiliza en pacientes con sobrepeso o obesos (definidos como pacientes cuyo peso corporal excede un 30% o más en relación a su peso corporal ideal), la dosis debe reducirse teniendo en cuenta una masa corporal magra.

Utilización en cuidados intensivos

Intubación traqueal

Para la intubación traqueal, deben utilizarse las mismas dosis que las descritas para intervenciones quirúrgicas.

Administración

Bromuro de rocuronio se administra por vía intravenosa, tanto mediante inyección en bolo como mediante perfusión continua.

Reacciones adversas:

En los ensayos clínicos, las reacciones adversas más comunes (2%) son hipotensión transitoria y hipertensión.

Las siguientes reacciones adversas se describen en advertencias y precauciones:

- La anafilaxia [véase Advertencias y precauciones]
- Parálisis residual [véase Advertencias y precauciones]
- Miopatía [véase Advertencias y precauciones]

Las reacciones adversas más frecuentes, no descritas anteriormente son dolor/reacción en el lugar de la inyección, cambios en las constantes vitales y bloqueo neuromuscular prolongado. Las reacciones adversas graves que se comunican más frecuentemente en la farmacovigilancia son “reacciones anafilácticas y anafilactoides” y los síntomas asociados.

Reacciones locales en la zona de la inyección

Durante la inducción de secuencia rápida, se ha descrito dolor en el lugar de inyección, especialmente en aquellos pacientes que no han perdido completamente la conciencia y en particular, cuando se utiliza propofol como fármaco inductor. En los estudios clínicos se ha observado dolor a la inyección en el 16% de los pacientes sometidos a inducción de secuencia rápida de la anestesia con propofol y en menos del 0,5% de los pacientes sometidos a inducción de secuencia rápida de la anestesia con fentanil y tiopental.

Población pediátrica

En un meta-análisis de 11 estudios clínicos en pacientes pediátricos (n= 704) tratados con bromuro de rocuronio (hasta 1 mg/kg) se observó la aparición de taquicardia como reacción adversa con una frecuencia del 1,4%.

Interacciones:

Efecto de otros fármacos sobre Bromuro de rocuronio

Efecto aumentado:

* Los anestésicos volátiles halogenados potencian el bloqueo neuromuscular del bromuro de rocuronio. El efecto sólo es aparente con la dosis de mantenimiento (ver también la sección 4.2). La reversión del bloqueo con inhibidores acetilcolinesterasa también puede ser inhibida.

* Tras intubación con suxametonio (succinilcolina).

* El uso concomitante prolongado de corticosteroides y Bromuro de rocuronio en la Unidad de Cuidados Intensivos puede dar lugar a la duración prolongada del bloqueo neuromuscular o miopatía.

* Otros fármacos:

- antibióticos: aminoglicósidos, lincosamidas y antibióticos polipéptidos, acilaminopenicilinas.

- diuréticos, quinidina y su isómero quinina, sales de magnesio, bloqueantes de los canales del calcio, sales de litio, anestésicos locales (lidocaína intravenosa, bupivacaína epidural) y administración aguda de fenitoína o fármacos betabloqueantes.

Se ha observado recurarización tras la administración postoperatoria de antibióticos aminoglicósidos, lincosamida, polipéptidos y acilaminopenicilinas, quinidina, quinina y sales de magnesio.

Efecto disminuido:

* Administración crónica previa de fenitoína o carbamazepina.

* Inhibidores de la proteasa (gabexato, ulinastatina)

Efecto variable:

* La administración de otros fármacos bloqueantes neuromusculares no despolarizantes en combinación con Bromuro de rocuronio puede atenuar o potenciar el bloqueo neuromuscular, dependiendo del orden de la administración y del bloqueante neuromuscular utilizado.

* El suxametonio (succinilcolina) administrado después de Bromuro de rocuronio puede potenciar o atenuar el efecto bloqueante neuromuscular del bromuro de rocuronio.

Efecto de Bromuro de rocuronio sobre otros fármacos

La combinación de Bromuro de rocuronio con lidocaína puede inducir un inicio más rápido de la acción de la lidocaína.

Población pediátrica

No se han realizado estudios de interacciones. Las interacciones anteriormente mencionadas para adultos y las advertencias y precauciones especiales de empleo también deben tenerse en cuenta en los pacientes pediátricos.

Condición de venta: Con Formula Facultativa

Vía de administración: Intravenosa

3.16.3 ISOTRETINOINA.

RADICADO: 2015045346

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con principio activo isotretinoína cápsulas de 10, 20 y 40mg:

Indicaciones: Tratamiento del acné quístico y acné conglobata

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Embarazo y lactancia. Insuficiencia hepática o renal. Hipervitaminosis A. Hiperlipemia. Es teratogénico.

Advertencias: Se recomienda controlar toda elevación clínicamente significativa de la trigliceridemia, ya que las concentraciones séricas de triglicéridos superiores a 800mg/dl se han asociado en ocasiones a pancreatitis aguda, que puede ser letal. Por este motivo, debe suspenderse el tratamiento con isotretinoína en caso de hipertrigliceridemia importante o síntomas de pancreatitis.

Precauciones: Debe ser manejado únicamente bajo supervisión y prescripción por médicos con experiencia en el uso de retinoides sistémicos y que conozcan el riesgo de teratogenia asociado al tratamiento con isotretinoína.

Para evitar toda exposición involuntaria a la isotretinoína, los pacientes tratados con el producto no deben donar sangre hasta un mes después de haber suspendido el tratamiento. Se recomienda controlar la función hepática antes de iniciar el tratamiento un mes después de haberlo iniciado, y posteriormente con periodicidad trimestral. Se han descrito elevaciones reversibles y pasajeras de las aminotransferasas hepáticas. Con frecuencia, estos cambios se encontraban dentro del intervalo normal, y los valores regresaron a sus valores iniciales sin necesidad de suspender el tratamiento. No obstante, si los valores de aminotransferasas superan los límites de la normalidad, puede ser necesario disminuir la dosis o suspender el tratamiento. También se aconseja supervisar la lipemia antes de empezar el tratamiento, al cabo de una mes de haberlo iniciado y a su término. Las concentraciones séricas de lípidos suelen normalizarse tras reducir la dosis o suspender el tratamiento. Las concentraciones séricas de lípidos también pueden normalizarse con medidas dietéticas. Se han descrito depresión, síntomas psicóticos y, en raras ocasiones, intento de suicidio en pacientes tratados con isotretinoína. Aunque no se ha establecido una relación causal, se prestará especial atención a los pacientes con antecedentes de depresión de un modo general, se vigilará la presencia de signos depresivos en todos los pacientes y, si es necesario, se adoptarán las medidas pertinentes para que reciban el tratamiento apropiado. Se han descrito alteraciones óseas-entre ellas, cierre

epifisario prematuro, tras la administración de dosis fuertes durante varios años para el tratamiento de trastornos de la queratinización además se pueden presentar reacciones de eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson y necrosis epidérmica tóxica se recomienda, por tanto, valorar minuciosamente para cada paciente el cociente de riesgo y beneficio. Pueden aparecer mialgias y artralgias, en ocasiones asociadas a una disminución de la tolerancia al ejercicio. Se han descrito casos aislados de elevación de la cpk sérica en pacientes tratados con isotretinoína, sobre todo si se realizaban ejercicios físicos importantes. Es posible que los anticonceptivos con microdosis de progesterona no sean adecuadas como método anticonceptivo durante el tratamiento con isotretinoína. Debe evitarse toda dermoabrasión agresiva durante el tratamiento con isotretinoína y los 5-6 meses siguientes, debido al riesgo de cicatrización hipertrófica en áreas atípicas. De igual manera, se evitará la depilación con cera durante el tratamiento y al menos hasta seis meses después, debido al riesgo de cicatrización o dermatitis. Durante el tratamiento, se han descrito algunos casos de disminución de la visión nocturna persistente ocasionalmente tras su finalización. Dado el comienzo repentino en algunos casos de esta alteración, se debería advertir a los pacientes que actúen con precaución si conducen vehículos o manejan máquinas de noche. Los trastornos de la visión han de vigilarse estrechamente. La xeroftalmía, las opacidades corneales, la disminución de la visión nocturna y las queratitis suelen desaparecer tras suspender el tratamiento. Dada la posibilidad de reaparición de las queratitis, se recomienda efectuar un seguimiento de los pacientes con xeroftalmía. En los pacientes con problemas visuales debe plantearse la posibilidad de retirar el producto y la remisión al especialista en oftalmología. Se han descrito casos aislados de hipertensión endocraneal benigna (seudotumor cerebral), en algunos de los cuales se estaban utilizando simultáneamente tetraciclinas. Se ha asociado a enteropatías inflamatorias (incluido ileítis regional) en pacientes sin antecedentes de trastornos intestinales. En caso de diarrea grave (hemorrágica), debería suspenderse inmediatamente el tratamiento. Rara vez se han descrito reacciones anafilácticas, y solo tras exposición previa a retinoides tópicos. Las reacciones cutáneas de tipo alérgicas son infrecuentes. Se han notificado casos graves de vasculitis alérgica, generalmente con púrpura (cardenales) de las extremidades y afectación extracutánea. En caso de reacciones alérgicas importantes es preciso interrumpir el tratamiento y vigilar estrechamente al paciente. Los pacientes de alto riesgo (diabetes sacarina, obesidad, alcoholismo o trastornos del metabolismo de los lípidos) tratados con isotretinoína pueden requerir controles más frecuentes de la lipidemia y la glucemia. En caso de diabetes, confirmada o presunta, se recomiendan controles frecuentes de la glucemia. Aunque no haya podido establecerse una relación con la isotretinoína, se han descrito elevación de la glucemia en ayunas y se han diagnosticado nuevos casos de diabetes durante el tratamiento.

Embarazo y lactancia: la isotretinoína es muy teratógena. El riesgo de anomalías congénitas cuando se toma isotretinoína oral durante el embarazo, en cualquier dosis y aunque sea por corto tiempo, es muy elevado. Potencialmente, todo feto expuesto corre este peligro.

Contraindicado en todas las mujeres fértiles, siempre que no se cumplan todas y cada una de las condiciones expuestas a continuación:

- Presenta acné quístico grave y resistente a los tratamientos convencionales.
- Entiende las prescripciones médicas y cabe fiarse de que las cumplirá.
- Ha sido informada por su médico de los peligros que comporta un embarazo durante el tratamiento y hasta un mes después de concluido.
- Además, se la ha advertido de los posibles fallos del método anticonceptivo.
- Confirma que ha entendido las medidas preventivas.
- Es capaz de aplicar las medidas anticonceptivas, que tiene carácter obligatorio.
- Aplica un método anticonceptivo eficaz e ininterrumpido durante un mes antes de empezar el tratamiento, a lo largo de todo éste y durante el mes siguiente a su conclusión.
- Dispone de una prueba de embarazo fiable con resultado negativo dentro de los 11 días previos al inicio del tratamiento. Se recomienda vivamente repetir mensualmente la prueba de embarazo mientras dure el tratamiento.
- No empieza el tratamiento hasta el segundo o tercer día de la siguiente menstruación normal.
- Para el tratamiento de recidivas, adopta idénticas medidas anticonceptivas eficaces e ininterrumpidas desde un mes antes de empezar el tratamiento hasta un mes después de haberlo terminado, así como la repetición periódica de la prueba del embarazo.
- Entiende perfectamente las precauciones y confirma su voluntad de llevar a cabo las medidas anticonceptivas del modo indicado. Debe recomendarse que sigan estas instrucciones mientras estén en tratamiento, incluso a las mujeres que en condiciones normales no siguen ningún método anticonceptivo debido a la esterilidad (excepto en caso de histerectomía) y a las que niegan mantener relaciones sexuales.

Para ayudar a médicos y pacientes a evitar el riesgo de exposición fetal a la isotretinoína, el fabricante debe reforzar las advertencias sobre el poder teratógeno del fármaco e insistir en la necesidad de que las mujeres en edad de procrear sigan un método anticonceptivo, eficaz;

- Hacer firmar formulario de información y consentimiento para las pacientes.
- Ofrecer guía de prescripción para el médico.

· **Lista de comprobación para el médico cuando recete a pacientes femeninas.**

La información sobre prevención del embarazo debe ofrecerse a los pacientes tanto oralmente como por escrito. Si, a pesar de estas precauciones, quedase embarazada la paciente en el curso del tratamiento con isotretinoína o durante el mes siguiente, existe para el feto un alto riesgo de gravísimas malformaciones (en particular del sistema nervioso central, del corazón y de los vasos sanguíneos grandes). Además, aumento el riesgo de aborto espontáneo de producirse un embarazo, médico y pacientes deben considerar juntos si conviene o no seguir adelante con el embarazo. Se conocen casos de gravísimas malformaciones fetales causadas por la toma de isotretinoína. Estas malformaciones consisten en hidrocefalia, microcefalia, anomalías del oído externo (micropinnae, acortamiento o ausencia del conducto auditivo externo), microoftalmía, anomalías cardiovasculares, deformidades faciales, trastornos morfológicos del timo, anomalías de la glándulas paratiroides y malformaciones cerebrales. Dado que la isotretinoína es muy lipófila, es alta la probabilidad de que pase a la leche materna. Ante el potencial de efectos adversos, debe evitarse su administración a madres lactantes.

Dosificación: Las capsulas se ingerirán con los alimentos, una o dos veces al día, Las capsulas deberán ingerirse con mucho líquido y sin masticarlas ni chuparlas.

Adultos: Se aconseja iniciar el tratamiento con una dosis de isotretinoína de 0.5mg/kg al día. El intervalo posológico varía entre 0.5 y 1.0mg/kg día en la mayoría de los casos, por eso es que se debe ajustar la dosis individualmente.

Insuficiencia Renal Grave: Los pacientes deben iniciarse con dosis más bajas (10mg/día) y luego se incrementara la dosis 1mg/kg/día o hasta que el paciente reciba la dosis máxima tolerada.

Niños: La isotretinoína no está indicada para tratar el acné prepuberal ni se recomienda para los pacientes menores de 12 años.

Reacciones adversas: La mayoría de los efectos adversos dependen de la dosis. Ahora bien, la relación entre riesgos y beneficios suele ser aceptable con la dosis recomendada, considerante la gravedad de la enfermedad.

Infecciones:

Muy raras: infección bacteriana por gran positivos (mucocutaneas)

Alteraciones hematolinfaticas:

Muy frecuentes: anemia, aumento de la velocidad de sedimentación, trombocitopenia, trombocitosis.

Frecuentes: neutropenia

Muy raras: linfadenopatias

Alteraciones del sistema inmunitario: reacción alérgica de la piel, reacciones anafilácticas, hipersensibilidad

Trastornos metabólicos y nutricionales

Raras: diabetes mellitus, hiperuricemia

Trastornos psiquiátricos:

Raros: depresión, exacerbación de la depresión, tendencias agresivas.

Muy raros: timidez, alteraciones de la conducta, trastorno psicótico, tentativa de suicidio, suicidio.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: cefalea

Trastornos oculares:

Muy frecuentes: blefaritis, conjuntivitis, sequedad ocular, irritación ocular.

Muy raros: visión borrosa, cataratas, ceguera para los colores, intolerancia a los lentes de contacto, opacidad corneal, disminución de la visión nocturna, queratitis, edema de la papila, fotofobia.

Trastornos del oído y del laberinto: alteraciones auditivas.

Trastornos vasculares:

Muy raros: vasculitis

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuentes: epistaxis, sequedad nasal, nasofaringitis

Muy raros: broncospasmo, ronquera

Trastornos digestivos:

Muy raros: colitis, ileitis, sequedad faríngea, hemorragia digestiva, diarrea hemorrágica, enfermedad inflamatoria intestinal, náuseas, pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares:

Frecuentes: aumento de las transaminasas

Alteraciones de piel y del tejido celular subcutáneo:

Muy frecuentes: queilitis, dermatitis, sequedad de la piel, descamación generalizada, prurito, erupción eritematosa, fragilidad de la piel.

Raras: alopecia

Muy raras: acné fulminante, empeoramiento del acné, eritema (facial), exantema, alteraciones capilares, hirsutismo, distrofia ungueal, reacción de fotosensibilidad, granuloma piógeno, hiperpigmentación cutánea, aumento de la sudoración.

Desconocidas: eritema multiforme, síndrome de Steven Johnson, necrosis epidérmica tóxica.

Trastorno músculo esquelético y del tejido conjuntivo:

Muy frecuentes: artralgias, mialgias, dolor de espalda,

Muy raros: artritis, calcinosis, fusión prematura de la epífisis, exostosis, disminución de la densidad ósea, tendinitis

Trastornos renales y urinarios:

Muy raros: glomerulonefritis

Alteraciones analíticas:

Muy frecuentes: aumento de triglicéridos en sangre, disminución de lipoproteínas de alta densidad,

Frecuentes: aumento de colesterol en sangre, aumento de la glucemia, hematuria, proteinuria.

Muy raros: aumento de la creatin fosfokinasa en sangre.

El aceite de soja puede ocasionar en raras ocasiones reacciones alérgicas.

Interacciones: Ha de evitarse el tratamiento simultaneo con isotretinoína y vitamina A, ya que podrán intensificarse los síntomas de hipervitaminosis A.

Condicion de venta: Con Formula Facultativa

Vía de administración: Oral

3.16.4. BUTIL BROMURO DE HIOSCINA:

RADICADO: 2015021380

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con principio activo butil bromuro de hioscina grageas: 10mg, Tableta 20 mg, 10 mg, solución oral 10mg/mL, solución inyectable 20 mg/ampolla (1 mL).

Composición: Hioscina Butil Bromuro Grageas: 10mg, Tableta 20mg, 10mg, solución oral 10mg/ml, solución inyectable 20mg/ampolla (1 mL)

Forma farmacéutica: Tableta Cubierta (Gragea) 10mg, solución oral 10mg/mL, tabletas 20, 10mg, solución inyectable 20 mg/ampolla (1mL).

Indicaciones: Antiespasmódico del tracto gastrointestinal y genitourinario.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, hipertrofia prostática, glaucoma, íleo paralítico o estenosis pilórica, administrar con precaución a pacientes con taquicardia.

Retención urinaria por cualquier patología uretro-prostatica, Estenosis mecánicas del tracto gastrointestinal, Megacolon, Miastenia gravis.

Precauciones y advertencias: En caso de que el dolor abdominal grave y de origen desconocido persista o empeore, o se presente con síntomas como fiebre, náuseas, vómitos, cambios en las defecaciones, dolor abdominal con la palpación, disminución de la tensión arterial, desmayo o presencia de sangre en heces, debe consultar a su médico inmediatamente.

Debido al riesgo potencial de complicaciones anticolinérgicas, debe administrarse con precaución en pacientes susceptibles de padecer glaucoma de ángulo

estrecho, taquicardia, obstrucciones intestinales o urinarias, así como en caso de hipertrofia prostática con retención urinaria.

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Fertilidad, embarazo y lactancia: Los datos sobre el uso de butilbromuro de hioscina en mujeres embarazadas son limitados.

Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos en referencia a la toxicidad reproductiva.

No existen datos suficientes sobre la eliminación de Hioscina Butil Bromuro y sus metabolitos a través de la leche humana.

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Hioscina Butil Bromuro durante el embarazo y la lactancia.

No se han realizado estudios de los efectos sobre la fertilidad humana.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

La administración de Hioscina Butil Bromuro puede producir efectos adversos tales como confusión, visión borrosa por parálisis de la acomodación, somnolencia, etc., que pueden afectar la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si presentan estos síntomas.

Dosificación: Salvo prescripción facultativa diferente, la dosis recomendada para adultos y niños mayores de 6 años es de 1 a 2 comprimidos recubiertos, 3 a 5 veces al día. No debe excederse la dosis diaria máxima de 100 mg para adultos y niños mayores de 6 años.

Adultos y adolescentes mayores de 12 años: 1-2 ampollas (20-40 mg) mediante inyección intravenosa lenta, intramuscular o subcutánea, varias veces al día.

La dosis diaria máxima no debe sobrepasar los 100 mg.

La duración óptima del tratamiento sintomático depende de la indicación. No se ha establecido un límite para la duración del tratamiento. Hioscina Butil Bromuro no debe administrarse de forma continuada o durante periodos de tiempo largos sin conocer la causa del dolor abdominal.

Población pediátrica

En niños mayores de 6 años se puede administrar 10mg 3 veces al día por vía oral.

Niños y lactantes: en casos graves: 0,3-0,6 mg/kg de peso corporal, administrados mediante inyección intravenosa lenta, intramuscular o subcutánea, varias veces al día.

La dosis diaria máxima no debe sobrepasar 1,5 mg/kg de peso corporal.

Debido a la dosis no está indicado en niños menores de 6 años.

Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática.

Reacciones adversas: Muchas de las reacciones adversas pueden ser asociadas a las propiedades anticolinérgicas de Hioscina Butil Bromuro, que por lo general son leves y autolimitadas.

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Trastorno del Sistema Inmunológico:

Poco frecuentes: Reacciones cutáneas, urticaria, prurito.

Trastornos Cardiacos:

Poco frecuentes: taquicardia

Trastornos Gastrointestinales:

Poco frecuentes: sequedad de boca

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Poco frecuentes: dishidrosis (alteración de la secreción de sudor)

Trastornos renales y urinarios:

Raras: Retención urinaria.

Trastornos Neurológicos:

Raras: Agitación, inquietud, alucinaciones, delirio, aumento del riesgo de convulsiones en pacientes epilépticos.

Trastornos oculares:

Raras: Anisocoria

Interacciones:

Hioscina Butil Bromuro puede potenciar el efecto anticolinérgico de medicamentos como los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos, antihistamínicos, antipsicóticos,

quinidina, amantadina, disopiramida y otros anticolinérgicos (por ejemplo tiotropio, ipratropio y compuestos similares a atropina).

El tratamiento concomitante con antagonistas dopaminérgicos, tales como la metoclopramida, puede dar como resultado la disminución del efecto de ambos fármacos sobre el tracto gastrointestinal.

Puede potenciar los efectos taquicárdicos de los fármacos beta-adrenérgicos y alterar el efecto de otros fármacos, como la digoxina.

El efecto sedante de hioscina puede ser mejorada por el alcohol u otros depresores del SNC

Condición de venta: **Oral: Sin formula facultativa.**
Inyectable: Con formula facultativa

Vía de administración: Oral, Intravenosa, Intramuscular, Subcutánea.

3.16.8 MIDAZOLAM

La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo midazolam solución inyectable 1mg/mL, 5 mg /mL

Composición: Cada ampolla contiene midazolam 1mg/mL y 5 mg /mL.

Forma farmacéutica: solución inyectable

Indicaciones:

Dormicum es un inductor del sueño de corta acción, indicado de la siguiente manera:

En adultos:

- Sedación consciente antes y durante procedimientos diagnósticos o terapéuticos, con o sin anestesia local.
- Anestesia
 - o Premedicación antes de la indicción de la anestesia.
 - o Inducción de la anestesia.
 - o Componente sedante en la anestesia combinada.
- Sedación en las unidades de cuidados intensivos (UCI)

En niños

- Sedación consciente antes y durante procedimientos diagnósticos o terapéuticos, con o sin anestesia local.
- Anestesia
 - o Premedicación antes de la indicción de la anestesia.
- Sedación en las unidades de cuidados intensivos (UCI)

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a las benzodiacepinas o a cualquiera de sus componentes.

Precauciones y Advertencias: Advertencias: Insuficiencia respiratoria, psicosis y depresión grave, embarazo y lactancia. Evítese conducir vehículos y ejecutar actividades que requieran ánimo vigilante.

Dosificación:

Posología y forma de administración

Midazolam es un potente sedante que requiere ajuste de la dosis y administración lenta. Se recomienda encarecidamente adaptar la dosis para obtener sin problemas el grado deseado de sedación según las necesidades clínicas, el estado físico, la edad y los fármacos concomitantes. En el caso de los adultos mayores de 60 años, los pacientes debilitados o con enfermedades crónicas y los pacientes pediátricos hay que determinar con precaución la dosis y tener en cuenta los factores de riesgo relacionados con cada paciente. En la tabla siguiente se muestran las dosis habituales. En el texto situado a continuación de la tabla se facilitan más detalles.

Indicación	Adultos <60 años	Adultos ? 60 años / debilitados o con enfermedades crónicas	Niños
Sedación consciente	IV Dosis inicial: 2-2,5 mg Dosis de ajuste: 1 mg Dosis total: 3,5-7,5 mg	IV Dosis inicial: 0,5-1 mg Dosis de ajuste: 0,5-1 mg Dosis total: <3,5 mg	IV para pacientes de 6 meses-5 años Dosis inicial: 0,05-0,1 mg/kg Dosis total: < 6 mg IV para pacientes de 6-12 años Dosis inicial: 0,025-0,05 mg/kg Dosis total: <10 mg rectal >6 meses 0,3-0,5 mg/kg IM 1-15 años 0,05-0,15 mg/kg
Premedicación de la anestesia	IV 1-2 mg repetidos IM 0,07-0,1 mg/kg	IV Dosis inicial: 0,5mg Escalado de dosis lento, según necesidad IM 0,025-0,05 mg/kg	rectal >6 meses 0,3-0,5 mg/kg IM 1-15 años 0,08-0,2 mg/kg
Inducción de la anestesia	IV 0,15-0,2 mg/kg (0,3-0,35 sin premedicación)	IV 0,05-0,15 mg/kg (0,15-0,3 sin premedicación)	No indicado en niños
Componente sedante en la anestesia combinada	IV dosis intermitentes de 0,03-0,1 mg/kg de perfusión continua de 0,03-0,1 mg/kg/h	IV dosis inferiores a las recomendadas para adultos < 60 años	No indicado en niños

Sedación en la UCI	<p>IV Dosis inicial: 0,03-0,3 mg/kg en incrementos de 1-2,5 mg Dosis de mantenimiento: 0,03-0,2 mg/kg/h</p>	<p>IV para recién nacidos < 32 semanas de gestación 0,03 mg/kg/h IV para recién nacidos > 32 semanas y niños de hasta 6 meses 0,06 mg/kg/h IV para pacientes > 6 meses de edad Dosis inicial: 0,05-0,2 mg/kg Dosis de mantenimiento: 0,06-0,12 mg/kg/h</p>
--------------------	---	---

Posología Para La Sedación Consciente:

Para la sedación consciente antes de una intervención diagnóstica o quirúrgica se administrará midazolam por vía IV. La dosis debe individualizarse y adaptarse, y no debe administrarse en una inyección rápida en una sola embolada. El inicio de la sedación puede variar individualmente según el estado físico del paciente y las circunstancias detalladas de la posología (p. ej., velocidad de administración, cantidad de dosis). Si es necesario, pueden administrarse dosis posteriores con arreglo a las necesidades individuales. El medicamento empieza a actuar aproximadamente 2 minutos después de la inyección. Se obtiene un efecto máximo en un plazo de 5 a 10 minutos.

Adultos:

La inyección IV de midazolam debe administrarse con lentitud a una velocidad de aproximadamente 1 mg en 30 segundos.

En el caso de los adultos menores de 60 años, la dosis inicial es de 2 a 2,5 mg, administrada 5 a 10 minutos antes de comenzar el procedimiento. Puede administrarse más dosis de 1 mg según las necesidades. Se ha observado que las dosis totales medias varían entre 3,5 y 7,5 mg. No suele ser necesaria una dosis total mayor de 5 mg.

En el caso de los adultos de más de 60 años y los pacientes debilitados o con enfermedades crónicas, la dosis inicial debe reducirse a 0,5 – 1,0 mg, administrada 5-10 minutos antes de comenzar el procedimiento. Pueden administrarse más dosis de 0,5 a 1 mg según las necesidades. Debido a que en estos pacientes el pico efectivo puede alcanzarse más lentamente, el midazolam adicional debe ajustarse

lenta y cuidadosamente. Habitualmente, no es necesaria una dosis total superior a 3,5 mg.

Niños:

Administración IV: la dosis de midazolam debe ajustarse con lentitud hasta obtener el efecto clínico deseado. La dosis inicial de midazolam debe administrarse durante 2 o 3 minutos. Se deben esperar de 2 a 5 minutos más para comprobar con exactitud el efecto sedante antes de iniciar el procedimiento o repetir la dosis. Si se necesita más sedación, hay que continuar ajustando la posología con pequeños incrementos hasta conseguir el grado de sedación apropiado. Los lactantes y los niños menores de 5 años pueden necesitar dosis considerablemente mayores (mg/kg) que los niños mayores y los adolescentes.

- **Pacientes pediátricos menores de 6 meses:** los niños menores de 6 meses son particularmente vulnerables a la obstrucción de las vías respiratorias y la hipoventilación. Por este motivo, no se recomienda el uso para sedación consciente en los niños menores de 6 meses.
- **Pacientes pediátricos de 6 meses a 5 años de edad:** dosis inicial de 0,05 a 0,1 mg/kg. Puede ser necesaria una dosis total de hasta 0,6 mg/kg para conseguir la sedación deseada, pero la dosis total no debe exceder de 6 mg. Las dosis superiores pueden asociarse con sedación prolongada y riesgo de hipoventilación.
- **Pacientes pediátricos de 6 a 12 años:** dosis inicial de 0,025 a 0,05 mg/kg. Puede ser necesaria una dosis total de hasta 0,4 mg/kg que no exceda de 10 mg. Las dosis superiores pueden asociarse con sedación prolongada y riesgo de hipoventilación.
- **Pacientes de 12 a 16 años:** la dosis debe ser la misma que para los adultos.

Administración rectal: la dosis total de midazolam suele variar entre 0,3 y 0,5 mg/kg. La administración rectal de la solución de la ampolla se realiza mediante un aplicador de plástico fijado en el extremo de la jeringa. Si el volumen que se ha de administrar es demasiado pequeño, se puede añadir agua hasta un volumen total de 10 ml. La dosis total debe administrarse de una vez, y hay que evitar la administración rectal repetida.

No se recomienda el uso para niños menores de 6 meses, pues apenas se dispone de datos de esta población.

Administración IM: las dosis empleadas varían entre 0,05 y 0,15 mg/kg. Habitualmente, no es necesaria una dosis total superior a 10,0 mg. Esta vía solo se

debe utilizar en casos excepcionales. Es preferible la administración rectal, pues la inyección IM es dolorosa.

En el caso de los niños que pesen menos de 15 kg no se recomiendan las soluciones de midazolam con concentraciones mayores de 1 mg/ml. Las concentraciones superiores deben diluirse hasta 1 mg/ml.

Posología Para La Anestesia:

Premedicación:

La premedicación con midazolam administrado poco antes de un procedimiento produce sedación (inducción al sueño o letargo y disminución del miedo) y pérdida de memoria preoperatoria. El midazolam también se puede administrar en combinación con anticolinérgicos. Para esta indicación, el midazolam debe administrarse IV o IM profunda en una gran masa muscular 20 a 60 minutos antes de la inducción de la anestesia, o preferentemente por vía rectal en el caso de los niños (ver a continuación). Es obligatorio una continua y estrecha monitorización de los pacientes después de administrar la premedicación, por la variabilidad de la sensibilidad interindividual y la posibilidad de síntomas de sobredosis.

Adultos:

Para la sedación prequirúrgica y para disminuir el recuerdo de los acontecimientos preoperatorios, la dosis recomendada para los adultos de estado físico I y II de ASA y menores de 60 años es 1-2 mg IV repetidos en caso necesario o de 0,07 a 0,1 mg/kg administrados IM. La dosis debe reducirse e individualizarse cuando el midazolam se ha de administrar a adultos mayores de 60 años, debilitados o con enfermedades crónicas. La dosis IV inicial recomendada es de 0,5 mg y debe ser ajustada lentamente según necesidad. Se recomienda administrar una dosis IM de 0,025 a 0,05 mg/kg. En el caso de administración concomitante con narcóticos, la dosis de midazolam debe reducirse. La dosis habitual es de 2 a 3 mg.

Pacientes pediátricos:

Recién nacidos y niños de hasta 6 meses de edad:

El uso en niños menores de 6 meses no está recomendado debido a que los datos disponibles son limitados.

Niños de más de 6 meses de edad:

Administración rectal: La dosis total de midazolam, habitualmente de 0,3 a 0,5 mg/kg, debe administrarse 15 a 30 minutos antes de la inducción de la anestesia. La administración rectal de la solución de la ampolla se realizará mediante un aplicador de plástico fijado en el extremo de la jeringa. Si el volumen que se ha de administrar es demasiado pequeño, puede añadirse agua hasta un volumen total de 10 ml.

Administración IM: como la inyección IM es dolorosa, esta vía solo se utilizará en casos excepcionales. Se prefiere la administración rectal. Sin embargo, se ha demostrado que una dosis de 0,08 a 0,2 mg/kg de midazolam administrado IM resulta eficaz e inocua. En el caso de los niños de 1 a 15 años se requieren dosis proporcionalmente superiores a las de los adultos en relación con el peso corporal.

En el caso de los niños que pesen menos de 15 kg no se recomiendan las soluciones de midazolam con concentraciones superiores a 1 mg/ml. Las concentraciones mayores deben diluirse hasta 1 mg/ml.

Inducción:

Adultos:

Cuando se emplea midazolam para la inducción de la anestesia antes de haber administrado otros anestésicos, la respuesta individual es variable. La dosis debe adaptarse al efecto deseado con arreglo a la edad y el estado clínico del paciente. Cuando se utiliza midazolam antes o en combinación con otros fármacos por vía IV o en inhalación para la inducción de la anestesia, se debe reducir significativamente la dosis inicial de cada medicamento, a veces a niveles tan bajos como el 25% de la dosis inicial usual. El nivel deseado de anestesia se consigue mediante un ajuste gradual. La dosis de inducción IV de midazolam debe administrarse lentamente en incrementos. Hay que inyectar cada incremento de no más de 5 mg durante 20 a 30 segundos, dejando 2 minutos entre los incrementos sucesivos.

- En adultos menores de 60 años premedicados, una dosis IV de 0,15 a 0,2 mg/kg suele ser suficiente.
- En adultos no premedicados menores de 60 años, la dosis puede ser mayor (0,3 a 0,35 mg/kg IV). Si es necesaria una inducción completa, pueden aplicarse incrementos de aproximadamente el 25% de la dosis inicial del paciente. En vez de ello, la inducción puede completarse con anestésicos inhalados. En los casos resistentes puede emplearse una dosis total de hasta 0,6 mg/kg para la inducción, pero dosis tan elevadas pueden prolongar la recuperación.
- En adultos mayores de 60 años premedicados, en pacientes debilitados o con enfermedades crónicas, la dosis debe reducirse significativamente, por ejemplo por debajo de 0,05 – 0,15 mg/kg administrados IV, en más de 20-30 segundos y dejando 2 minutos para que haga efecto.

- Los adultos no premedicados mayores de 60 años suelen necesitar más midazolam para la inducción; se recomienda una dosis inicial de 0,15 a 0,3 mg/kg. Los pacientes no premedicados con enfermedades generales graves u otros procesos debilitantes suelen requerir menos midazolam para la inducción. Habitualmente, una dosis inicial de 0,15 a 0,25 mg/kg.

Componente Sedante En La Anestesia Combinada:

Adultos:

Midazolam se puede administrar como un componente sedante en anestesia combinada mediante pequeñas dosis IV intermitentes (entre 0,03 y 0,1 mg/kg) o perfusión continua IV (entre 0,03 y 0,1 mg/kg/h), normalmente en combinación con analgésicos. La posología y los intervalos entre las dosis varían de acuerdo con la reacción de cada paciente.

En el caso de los adultos mayores de 60 años y los pacientes debilitados o con enfermedades crónicas, son necesarias dosis de mantenimiento menores.

Sedación En Las Unidades De Cuidados Intensivos:

El grado deseado de sedación se alcanza mediante ajuste gradual del midazolam, seguido de perfusión continua o embolada intermitente, con arreglo a las necesidades clínicas, el estado físico, la edad y los fármacos concomitantes.

Adultos:

Dosis inicial IV. Se deben administrar 0,03 a 0,3 mg/kg con lentitud en incrementos. Cada incremento de 1 a 2,5 mg debe inyectarse durante 20 a 30 segundos, dejando 2 minutos entre los incrementos sucesivos. En el caso de los pacientes con hipovolemia, vasoconstricción e hipotermia, debe reducirse u omitirse la dosis inicial. Cuando el midazolam se administra con analgésicos potentes, estos deben aplicarse primero, de forma que los efectos sedantes del midazolam se puedan adaptar sin problemas al margen de la sedación causada por el analgésico.

Dosis de mantenimiento IV: Las dosis pueden variar entre 0,03 y 0,2 mg/kg/h. En el caso de los pacientes con hipovolemia, vasoconstricción o hipotermia se debe reducir la dosis de mantenimiento. Hay que evaluar con regularidad el grado de sedación. Con una sedación prolongada puede aparecer tolerancia, lo que implicaría la necesidad de aumentar la dosis.

Recién nacidos y niños de hasta 6 meses de edad:

Midazolam debe administrarse en una perfusión IV continua, empezando con 0,03 mg/kg/h (0,5 µg/kg/min) en el caso de los recién nacidos con un periodo de gestación <32 semanas o 0,06 mg/kg/h (1 µg/kg/min) para los recién nacidos con un periodo de gestación >32 semanas y niños de hasta 6 meses.

No se recomiendan dosis de choque intravenosas para niños prematuros, recién nacidos y niños de hasta 6 meses. La perfusión puede realizarse con mayor rapidez

durante las primeras horas para establecer las concentraciones plasmáticas terapéuticas. Es necesario revisar atentamente y con frecuencia la velocidad de perfusión, sobre todo después de las primeras 24 horas, a fin de administrar la mínima dosis eficaz posible y reducir las posibilidades de acumulación del fármaco.

Es necesario vigilar atentamente la frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno.

Niños de más de 6 meses de edad:

En el caso de los pacientes pediátricos intubados y ventilados se debe administrar con lentitud una dosis inicial de 0,05 a 0,2 mg/kg IV durante al menos 2 o 3 minutos para establecer el efecto clínico deseado. El midazolam no debe administrarse como una dosis intravenosa rápida. Tras la dosis inicial se debe proceder a una perfusión IV continua de 0,06 a 0,12 mg/kg/h (1 a 2 µg/kg/min). Si es necesario, se puede aumentar o disminuir la velocidad de perfusión (generalmente un 25% de la velocidad de perfusión inicial o posterior), o pueden administrarse dosis IV complementarias de midazolam para incrementar o mantener el efecto deseado.

Al iniciar la perfusión de midazolam a pacientes con afectación hemodinámica, hay que ajustar la dosis inicial habitual en pequeños incrementos y vigilar al paciente para descartar inestabilidad hemodinámica, por ejemplo, hipotensión. Estos pacientes son también vulnerables a los efectos depresores respiratorios del midazolam y requieren una vigilancia cuidadosa de la frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno.

En el caso de los lactantes prematuros, los recién nacidos y los niños que pesen menos de 15 kg no se recomiendan las soluciones de midazolam con concentraciones superiores a 1 mg/ml. Las concentraciones mayores deben diluirse hasta 1 mg/ml.

Uso En Poblaciones Especiales:

Insuficiencia renal:

En pacientes con afectación renal (aclaramiento renal <10ml/min) la farmacocinética del midazolam libre tras la administración de una dosis única intravenosa es similar a la de los voluntarios sanos. Sin embargo, después de una perfusión prolongada a los pacientes en las Unidades de Cuidados Intensivos, la duración media del efecto sedante en la población con insuficiencia renal se vio considerablemente incrementada debido a la acumulación del a-hidroimidazolam glucurónico.

No existen datos específicos en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento renal inferior a 30ml/min) tratados con midazolam para la inducción a la anestesia.

Insuficiencia hepática:

La afectación hepática reduce el aclaramiento del midazolam IV con el consiguiente aumento de la vida media. Por lo tanto los efectos clínicos son mayores y más prolongados. La dosis necesaria de midazolam debe reducirse y debe realizarse una adecuada monitorización de los signos vitales.

Reacciones adversas:

El midazolam debe utilizarse solamente cuando se disponga de equipos de reanimación adecuados (edad del paciente, tamaño de los instrumentos), dado que su

Administración I.V. puede reducir la contractilidad del miocardio y provocar apnea. En raras ocasiones se han presentado graves efectos secundarios cardiorrespiratorios, consistentes en depresión de la respiración, apnea, parada respiratoria o parada cardíaca. Estas reacciones potencialmente mortales son más probables cuando se administra el preparado en inyección demasiado rápida o en una dosis.

En caso de sedación consciente practicada por una persona no anestesista, se recomienda encarecidamente revisar las directrices más recientes.

Premedicación

Cuando se utiliza el midazolam como premedicación, es obligatorio vigilar adecuadamente al paciente, dado que cada persona tiene una sensibilidad distinta y pueden producirse síntomas de sobredosis.

Pacientes de alto riesgo

Especial precaución requiere la administración de midazolam a pacientes de alto riesgo:

- Adultos mayores de 60 años
- Pacientes en estado crítico
- Pacientes con alguna insuficiencia:
 - insuficiencia respiratoria
 - insuficiencia renal
 - insuficiencia hepática
 - insuficiencia cardíaca

Estos pacientes de riesgo elevado requieren dosis más bajas (Posología y forma de administración) y deben permanecer en vigilancia continua para poder detectar todo signo precoz o alteración de las funciones vitales.

Criterios para el alta

Después de recibir Dormicum, los pacientes deben recibir el alta del hospital o consultorio sólo si lo recomienda el médico y siempre en compañía de otra

persona. Es recomendable que, tras recibir el alta, el paciente vaya acompañado hasta su casa.

Tolerancia (habitación)

Se ha descrito cierta pérdida de la eficacia de Dormicum tras su uso para la sedación prolongada en las unidades de cuidados intensivos (UCI).

Síntomas de abstinencia

Dado que el riesgo de síntomas de abstinencia es mayor cuando se suspende bruscamente el tratamiento, especialmente tras una sedación prolongada (2 – 3 días), se recomienda reducir la dosis gradualmente. Se han descrito los siguientes síntomas de abstinencia: cefalea, mialgia, ansiedad, tensión, inquietud, confusión, irritabilidad, insomnio de rebote, cambios del estado de ánimo, alucinaciones y convulsiones.

Amnesia

El midazolam causa amnesia anterógrada. La amnesia de larga duración puede originar problemas en los pacientes ambulatorios, que deben regresar a sus domicilio tras la intervención.

Reacciones paradójicas

Tras la administración de midazolam se han observado reacciones paradójicas como agitación, movimientos involuntarios (convulsiones tónicas o clónicas y temblor muscular), hiperactividad, hostilidad, arrebatos de ira, agresividad, excitación paroxística y agresiones. Estas reacciones pueden producirse con dosis altas y cuando la inyección se administra con rapidez. Se han notificado casos aislados de estas reacciones en niños y, con dosis I.V. altas, en ancianos.

Eliminación alterada del midazolam

La eliminación del midazolam puede estar alterada en los pacientes tratados con inhibidores o inductores de la CYP3A4, por lo que podría ser necesario ajustar en consonancia la dosis de midazolam (véase 2.4.4 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

La eliminación también puede experimentar un retardo en los pacientes con disfunción hepática o un gasto cardíaco reducido y en los neonatos (véase 2.5 Uso en poblaciones especiales).

Prematuros:

Dado el alto riesgo de apnea, se aconseja extremar las precauciones al sedar a prematuros de menos de 36 semanas gestacionales sin intubación traqueal. Debe evitarse la inyección rápida en prematuros de menos de 36 semanas gestacionales. Es preciso vigilar estrechamente la frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno.

Pacientes pediátricos menores de 6 meses:

Los niños menores de 6 meses son especialmente vulnerables a la obstrucción de las vías respiratorias y la hipoventilación. Por ello, tiene una importancia fundamental que los incrementos de la dosis hasta el efecto clínico deseado sean pequeños y que se vigile estrechamente la frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno.

Uso concomitante de alcohol o depresores del SNC

Evítese la administración concomitante de Dormicum con alcohol o depresores del SNC. Un uso concomitante tal podría incrementar los efectos clínicos de Dormicum, incluidos posiblemente sedación grave, así como depresión respiratoria o cardiovascular clínicamente importante.

Antecedentes de alcoholismo o drogadicción

Debe evitarse el uso de Dormicum en pacientes con antecedentes de alcoholismo o drogadicción.

Otros

El uso de benzodiacepinas en pacientes con antecedentes de alcoholismo o drogadicción exige precaución.

Como con cualquier otro fármaco depresor del SNC o de acción miorrelajante, es preciso extremar las precauciones cuando se administre midazolam a pacientes con miastenia grave.

Interacciones:

Interacciones farmacocinéticas

El midazolam se metaboliza casi exclusivamente por medio de la enzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4). Los inhibidores y los inductores de la CYP3A pueden incrementar y reducir las concentraciones plasmáticas y, consecuentemente, los efectos farmacodinámicos del midazolam. No se ha demostrado que otros mecanismos distintos a la modulación de la actividad de la CYP3A originen interacciones farmacocinéticas con el midazolam clínicamente importantes. Sin embargo, el desplazamiento agudo de la unión a la albúmina constituye una posibilidad teórica de interacción farmacológica con fármacos que alcancen concentraciones séricas terapéuticas considerablemente altas, como se ha conjeturado con el ácido valproico (véase más abajo). No se ha descrito ninguna alteración farmacocinética de otros fármacos por el midazolam.

Se recomienda vigilar estrechamente los efectos clínicos y las constantes vitales del paciente durante el uso del midazolam, teniendo en cuenta que sus efectos clínicos podrían ser mayores y más duraderos tras la coadministración de un inhibidor de la CYP3A. En función de la magnitud del efecto inhibidor de la CYP3A, la dosis de midazolam puede reducirse en gran medida. Por el contrario, la administración de un inductor de la CYP3A puede requerir una dosis mayor de midazolam para obtener el efecto deseado.

En caso de inducción e inhibición irreversible de la CYP3A (denominada “inhibición suicida”), el efecto sobre la farmacocinética de midazolam podría persistir entre varios días y algunas semanas tras la administración del inhibidor de la CYP3A.

Ejemplos de inhibidores suicidas de la CYP3A son: antibacterianos (p. ej. claritromicina, eritromicina, isoniacida), fármacos contra el VIH (p. ej. inhibidores de la proteasa, delavirdina), antihipertensivos (p. ej. verapamilo, diltiazem), esteroides sexuales y moduladores de los receptores de esteroides (p. ej.

gestodeno, raloxifeno) y diversos constituyentes vegetales (p.ej. bergamota, pomelo [toronja]). Al contrario que otros inhibidores suicidas (véase listado más abajo), el etinilestradiol / norgestrel utilizado como anticonceptivo oral y el zumo de pomelo (200 ml) no alteraron de forma importante las concentraciones plasmáticas del midazolam administrado I.V. La potencia inhibidora / inductora de los fármacos es variada. El antifúngico ketoconazol, un inhibidor muy potente de la CYP3A, incrementa unas 5 veces la concentración plasmática del midazolam I.V. El tuberculostático rifampicina pertenece a los inductores más potentes de la CYP3A y su coadministración con midazolam I.V. se traduce en un descenso de la concentración plasmática de éste en un 60%.

El modo de administración del midazolam también influye en la magnitud del cambio farmacocinético debido a modulación de la CYP3A:

a) Con la administración intravenosa del midazolam cabe esperar una alteración de las concentraciones plasmáticas menor que tras la administración oral, dado que la modulación de la CYP3A no sólo afecta al aclaramiento sistémico, sino también a la biodisponibilidad oral del midazolam.

b) No existen estudios que hayan evaluado el efecto de la modulación de la CYP3A sobre la farmacocinética del midazolam tras la administración rectal e intramuscular. Dado que tras la administración rectal el fármaco elude en parte el hígado y que la expresión de CYP3A en el colon es menor que en el tubo digestivo alto, se supone que la alteración de las concentraciones plasmáticas de midazolam por modulación de la CYP3A será menor con la administración rectal que con la oral. Dado que con la administración intramuscular el fármaco penetra directamente en la circulación sistémica, cabe prever que el efecto de la modulación de la CYP3A sea similar al del midazolam intravenoso.

c) En consonancia con los principios farmacocinéticos, los estudios clínicos han puesto de manifiesto que, tras una dosis única I.V. de midazolam, el cambio en el efecto clínico máximo debido a la modulación CYP3A será leve, al tiempo que la duración del efecto podría prolongarse. Sin embargo, tras la administración prolongada de midazolam, tanto la magnitud como la duración del efecto aumentarán si existe inhibición de la CYP3A.

A continuación se expone una lista con ejemplos de interacciones farmacocinéticas entre medicamentos tras la administración intravenosa de midazolam. Es importante señalar que cualquier fármaco con efectos moduladores de la CYP3A in vitro e in vivo tiene el potencial de alterar las concentraciones plasmáticas de midazolam y, por lo tanto, sus efectos. La lista recoge los datos de los estudios de interacciones farmacológicas con midazolam oral en el caso de que, para el fármaco coadministrado no existan datos sobre midazolam intravenoso. Sin embargo, como se mencionó más arriba, cabe esperar que la alteración de las concentraciones plasmáticas sea menor con el midazolam intravenoso que con la formulación oral.

Inhibidores de la CYP3A

Antifúngicos azólicos

- El ketoconazol elevó 5 veces la concentración plasmática del midazolam intravenoso, mientras que la semivida terminal se incrementó aproximadamente 3 veces. La coadministración de ketoconazol, fuerte inhibidor de la CYP3A, y midazolam parenteral debe realizarse en una unidad de cuidados intensivos o un entorno similar que permita una estrecha vigilancia clínica y un tratamiento médico adecuado en caso de depresión respiratoria o sedación prolongada. Se considerará el escalonamiento y el ajuste posológicos, sobre todo si se administra más de una dosis I.V. única de midazolam.

- Tanto el fluconazol como el itraconazol elevaron 2 – 3 veces la concentración plasmática de midazolam intravenoso, a la vez que aumentó la semivida terminal del itraconazol y el fluconazol 2,4 y 1,5 veces, respectivamente.

- El posaconazol aumentó al doble, aproximadamente, la concentración plasmática de midazolam intravenoso.

Macrólidos

- La eritromicina incrementó la concentración plasmática de midazolam intravenoso de 1,6 – 2 veces, a la vez que aumentó 1,5 – 1,8 veces la semivida terminal del midazolam.
- La claritromicina elevó hasta 2,5 veces la concentración plasmática del midazolam, a la vez que aumentó 1,5 – 2 veces la semivida terminal.

Información adicional sobre midazolam oral

- Roxitromicina: Los efectos de la roxitromicina sobre la farmacocinética del midazolam son menores que los de la eritromicina y la claritromicina. Tras la administración oral, la concentración plasmática de midazolam aumentó alrededor de un 50% frente a 4,4 y 2,6 veces con eritromicina y claritromicina, respectivamente. El ligero efecto, alrededor del 30%, sobre la semivida terminal del midazolam indica que los efectos de la roxitromicina sobre el midazolam intravenoso podrían ser leves.

Inhibidores de la proteasa del VIH

Saquinavir y otros inhibidores de la proteasa del VIH: En coadministración con lopinavir potenciado con ritonavir, la concentración plasmática de midazolam intravenoso aumentó 5,4 veces, a la vez que se incrementó en grado similar la semivida terminal. Si se coadministra midazolam parenteral con inhibidores de la proteasa del VIH, el entorno del tratamiento debe corresponder a la descripción más arriba para el ketoconazol (bajo Antifúngicos azólicos).

Antagonistas del receptor 2 de histamina

- La cimetidina elevó en un 26% la concentración plasmática en equilibrio.

Bloqueadores del calcio

- Diltiazem: Una dosis única de diltiazem elevó alrededor de un 25% la concentración plasmática de midazolam intravenoso y la semivida terminal se prolongó alrededor de un 43%.

Información adicional sobre midazolam oral

· El verapamilo y el diltiazem incrementaron en 3 y 4 veces, respectivamente, la concentración plasmática de midazolam oral. La semivida terminal del midazolam aumentó en un 41% y un 49%, respectivamente.

Otros fármacos / Hierbas

· La atorvastatina presentó un aumento de la concentración plasmática de midazolam I.V. de, aproximadamente, 1,4 veces en comparación con el grupo de referencia.

Información adicional sobre midazolam oral

· La fluvoxamina supuso un ligero aumento de la concentración plasmática de midazolam oral (28%), mientras que la semivida terminal se duplicó.

· La nefazodona elevó 4,6 veces la concentración plasmática de midazolam oral, con un aumento de la semivida terminal de 1,6 veces.

· El aprepitant aumentó en función de la dosis la concentración plasmática de midazolam oral, con un incremento aproximado de 3,3 veces tras 80 mg/día, a la vez que elevó la semivida terminal cerca de 2 veces.

· La clorzoxazona disminuyó la proporción del metabolito a-hidroximidazolam generado por la CYP3A respecto del midazolam, lo que indica un efecto inhibitor de la CYP3A por parte de la clorzoxazona.

· La bicalutamida sólo tuvo efectos ligeros sobre el midazolam oral, es decir, un aumento del 27% de la concentración plasmática.

· El sello de oro (*Hydrastis canadensis*) disminuyó la proporción del metabolito a-hidroximidazolam generado por la CYP3A respecto del midazolam en un 40% aproximadamente, lo que indica un efecto inhibitor de la CYP3A.

Inductores de la CYP3A

· Tras 7 días con 600 mg/día de rifampicina, la concentración plasmática de midazolam intravenoso disminuyó en un 60%. La semivida terminal se redujo en un 50 – 60%.

Información adicional sobre midazolam oral

· Carbamazepina y fenitoína: La administración repetida de carbamazepina o fenitoína se tradujo en un descenso de la concentración plasmática de midazolam oral de hasta un 90% y un recorte de la semivida terminal de alrededor del 60%.

· Efavirenz: El aumento de 5 veces de la proporción del metabolito a-hidroximidazolam generado por CYP3A respecto del midazolam confirma el efecto inductor de la CYP3A del efavirenz.

Hierbas y alimentos

· El extracto de raíz de equinacea púrpura redujo la concentración plasmática de midazolam I.V. en un 20%, y la semivida, en un 42% aproximadamente.

· El hipérico (hierba de San Juan) disminuyó la concentración plasmática de midazolam en un 20 – 40%, y la semivida terminal, en un 15 – 17%.

Desplazamiento agudo de la unión a proteínas

· Ácido valproico: En una de las publicaciones se expone el desplazamiento de la unión a proteínas del midazolam por el ácido valproico como posible mecanismo de interacción farmacológica. La importancia clínica de este estudio se considera

limitada por cuestiones metodológicas. Sin embargo, debido a la alta concentración plasmática terapéutica del ácido valproico, no puede excluirse el desplazamiento de la unión a proteínas del midazolam en la administración de dosis únicas, lo que se traduce en un efecto clínico del midazolam más patente.

Interacciones farmacodinámicas

La coadministración de midazolam con otros sedantes / hipnóticos, como el alcohol, probablemente se traduzca en mayores efectos sedantes / hipnóticos. Entre los ejemplos se cuentan los opiáceos/opioides (utilizados como analgésicos, antitusivos o tratamientos sustitutivos), antipsicóticos, otras benzodiazepinas utilizadas como ansiolíticos o hipnóticos, barbitúricos, propofol, ketamina, etomidato; antidresivos sedantes, antihistamínicos y antihipertensivos de acción central. El midazolam disminuye la concentración alveolar mínima de los anestésicos inhalatorios. La coadministración de midazolam con depresores del SNC, el alcohol inclusive, puede conllevar una potenciación de los efectos sobre la sedación, la respiración y la hemodinámica; por ello, han de vigilarse adecuadamente las constantes vitales. El alcohol ha de evitarse totalmente en los pacientes tratados con midazolam.

Condición de venta: Con fórmula médica

Vía de administración: Intravenosa o intramuscular

3.16.8. IBUPROFENO 600 mg, 800 mg

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 23 de 2015, numeral 3.16.2., en el sentido de indicar que la siguiente unificación aplica para todos los productos con principio ibuprofeno 600, 800 mg tableta, capsula, tableta de liberación prolongada, y no como aparece en el Acta mencionada:

Composición: 600, 800 mg de ibuprofeno

Forma farmacéutica: tableta, capsula, tableta de liberación prolongada

Indicaciones: analgésico, antiinflamatorio no esteroide.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al ibuprofeno, a los salicilatos o a otros antiinflamatorios no esteroides. Niños menores de 12 años. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a los AINEs, úlcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal o cualquier otro sangrado y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa. Tercer trimestre de embarazo. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min). Falla cardíaca severa. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario).

Precauciones y advertencias:

Consulte a su médico antes de administrar el medicamento si usted tiene: asma, una enfermedad del corazón, hipertensión, una enfermedad renal, si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE)

El ibuprofeno puede causar reacciones alérgicas en pacientes con alergia al ácido acetilsalicílico y a otros analgésicos o aines.

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

Suspenda la administración y consulte a su médico si nota una reacción alérgica que incluya: enrojecimiento de la piel, rash o ampollas si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o heces negras.

Adminístrese con precaución a pacientes con desordenes de la coagulación, falla renal o que estén recibiendo anticoagulantes cumarínicos.

Los pacientes con hipertensión no controlada, falla cardiaca congestiva e isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebro-vascular, deberán ser tratados con ibuprofeno luego de una cuidadosa evaluación.

Se recomienda empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por periodos cortos de tiempo

Adminístrese con precaución en mayores de 60 años ya que sufren mayor incidencia de reacciones adversas a los aines, concretamente hemorragias y perforaciones gastrointestinales, que pueden ser mortales, pacientes con insuficiencia hepática moderada, cirrosis hepática, insuficiencia renal leve o moderada.

A menos que sea prescrito por un profesional del cuidado de la salud, detenga la administración y consulte si el dolor empeora o persiste por más de 10 días, o si la fiebre empeora o persiste por más de 3 días. Manténgase fuera del alcance de los niños.

Evítese tomar este producto simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol (consumo habitual moderado: 3 o más bebidas al día)

Se debe evitar la administración concomitante de ibuprofeno y otros aines, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (cox-2), debido al incremento del riesgo de ulceración y sangrado gastrointestinal.

En pacientes con antecedentes isquémicos que estén en tratamiento antiagregante plaquetario con ácido acetil salicílico de liberación rápida, es debe espaciar la toma de los dos medicamentos, con el fin de evitar la atenuación del efecto antiagregante del ácido acetilsalicílico.

Durante el tratamiento con aines, se han notificado hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones (que pueden ser mortales) en cualquier momento del mismo, con o sin síntomas previos de alerta y con o sin antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves previos. El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de aines, en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si eran úlceras complicadas con hemorragia o perforación y en los pacientes de edad avanzada. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la dosis menor posible. Se recomienda prescribir a estos pacientes tratamiento concomitante con agentes

protectores (p.e. Misoprostol o inhibidores de la bomba de protones); dicho tratamiento combinado también debería considerarse en el caso de pacientes que precisen dosis baja de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que puedan aumentar el riesgo gastrointestinal.

Se debe tener una precaución especial con aquellos pacientes que reciben tratamientos concomitantes que podrían elevar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal como los anticoagulantes orales del tipo dicumarínicos (por ejemplo warfarina), los medicamentos antiagregantes plaquetarios del tipo ácido acetilsalicílico, los corticoides orales y de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).

Los aines deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de colitis ulcerosa o de enfermedad de CROHN, pues podrían exacerbar dicha patología

Se ha observado en algunos casos retención de líquidos tras la administración de ibuprofeno tras la administración de ibuprofeno por lo que debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca o hipertensión.

Como con otros aines, la administración por largo tiempo de ibuprofeno tiene incidencia en la necrosis renal papilar y otros cambios patológicos renales. También se ha observado toxicidad renal en pacientes en los cuales las prostaglandinas renales tienen un papel compensatorio en el mantenimiento de la perfusión renal. Los pacientes con el mayor riesgo a esta reacción son aquellos con función renal afectada, falla cardíaca, disfunción hepática, aquellos que toman diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y ancianos. Ante la suspensión del tratamiento con aines, usualmente se presenta la recuperación del estado pretratamiento.

Ensayos clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de ibuprofeno, particularmente a altas dosis (2400 mg diariamente) y en tratamientos en prolongados lapsos de tiempo, puede estar asociado a un pequeño incremento del riesgo de eventos tromboticos arteriales (por ejemplo, infarto o falla del miocardio). No obstante, estudios epidemiológicos no sugieren que las bajas dosis de ibuprofeno (ejemplo < 1200 mg/día) están asociados con el incremento del riesgo del infarto en el miocardio. Se debe evaluar riesgo beneficio en caso de presentar hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas, así mismo en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos.

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa síndrome de Stevens-Johnson, y necrólisis epidérmica tóxica con una frecuencia muy rara en asociación con la utilización de aines, más frecuentes al inicio del tratamiento. Si se sospecha dichas reacciones se debe suspender de inmediato y consultar.

en caso de deshidratación, debe asegurarse una ingesta suficiente de líquido. Debe tenerse especial precaución en niños con una deshidratación grave, por ejemplo

debida a diarrea. Existe riesgo de insuficiencia renal especialmente en niños y adolescentes deshidratados.

Se debe utilizar con precaución cuando se administra a pacientes que padecen o tienen antecedentes de asma, rinitis crónica o enfermedades alérgicas.

Los aines pueden enmascarar los síntomas de las infecciones.

Se ha observado meningitis aséptica con el tratamiento de ibuprofeno, más probable en pacientes con lupus eritematoso sistémico, enfermedad del colágeno, y en pacientes sin patología crónica, se debe tener precaución.

En los pacientes sometidos a tratamientos de larga duración con ibuprofeno se deben controlar como medida de precaución la función renal, la función hepática, la función hematológica y los recuentos hemáticos.

En pacientes sometidos a cirugía mayor se requiere estricto control médico

Durante el tratamiento a largo plazo con dosis elevadas de analgésicos, pueden producirse dolores de cabeza que no deben tratarse con dosis más elevadas del medicamento.

Se desconoce el papel del ibuprofeno en el empeoramiento de la varicela por lo que no se recomienda su uso.

En pacientes con porfiria intermitente aguda debe evaluarse el estricto riesgo beneficio.

Se han observado en raras ocasiones alteraciones oftalmológicas. Es recomendable en caso de presentarse, interrumpir el tratamiento y asistir al médico.

Embarazo: primer y segundo trimestre de la gestación: existe riesgo aumentado de aborto y malformaciones cardíacas, gastrosquisis, riesgo que aumenta con la dosis y duración del tratamiento. Se debe evaluar estricto riesgo beneficio, y la dosis debe reducirse lo máximo posible.

Tercer trimestre de la gestación: todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a toxicidad cardio-pulmonar (con cierre prematuro del ductus arterioso e hipertensión pulmonar), disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligo-hidramnios, posible prolongación del tiempo de hemorragia, incluso a dosis muy bajas, inhibición de las contracciones uterinas, que puede producir retraso o prolongación del parto. El ibuprofeno está contraindicado en el tercer trimestre de embarazo.

Fertilidad: puede disminuir la fertilidad por efecto de la inhibición de la ciclooxigenasa y alteraciones en la ovulación. Efecto es reversible con la suspensión del tratamiento.

Lactancia: no se recomienda el uso de ibuprofeno durante la lactancia debido al riesgo potencial de inhibir la síntesis de prostaglandinas en el neonato.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: los pacientes que experimenten mareo, vértigo, alteraciones visuales u otros trastornos del sistema nervioso central mientras estén tomando ibuprofeno, deberán abstenerse de conducir o manejar maquinaria.

Dosificación:**600/800 mg**

Tomar siempre la dosis menor que sea efectiva. Tomar el medicamento después de las comidas o con leche si se notan molestias digestivas. Se puede minimizar la aparición de reacciones adversas si se utilizan las menores dosis eficaces durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas.

Adultos:

En adultos y adolescentes de 14 a 18 años se tomará un comprimido (600 mg) u 800mg cada 12 horas, dependiendo de la intensidad del cuadro y de la respuesta al tratamiento.

La dosis máxima diaria es de 3200 mg en adultos. En adolescentes de 12 a 18 años es de 1.600 mg.

La dosis diaria no debe exceder 3200 mg al día. .

En caso de dosificación crónica, ésta debe ajustarse a la dosis mínima de mantenimiento que proporcione el control adecuado de los síntomas.

En procesos inflamatorios la dosis diaria recomendada es de 1.200 - 1.800 mg de ibuprofeno al día, administrados en varias dosis. La dosis de mantenimiento suele ser de 800 - 1.200 mg. La dosis máxima diaria no debe exceder de 3200 mg al día.

En procesos dolorosos de intensidad leve a moderada, la dosis diaria recomendada es de 800 - 1.600 mg, administrados en una o dos dosis en el día, dependiendo de la intensidad del cuadro y de la respuesta al tratamiento.

Población pediátrica

No se recomienda el uso de este medicamento en niños ni adolescentes menores de 12 años, ya que la dosis de ibuprofeno que contiene no es adecuada para la posología recomendada en estos pacientes.

Pacientes de edad avanzada: se requiere la dosis mínima efectiva y seguimiento, solo se debe aumentar hasta evaluar tolerancia.

Insuficiencia renal: se debe reducir la dosis en insuficiencia renal leve a moderada. Está contraindicado en insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática: los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada deben iniciar dosis reducidas y ser vigilados cuidadosamente. Está contraindicado en insuficiencia hepática grave.

Tabletas mg de acción retardada:

Adultos: Dos tableta de 600 mg (u 800 mg), tomados en una sola dosis diaria, o 1 tab tableta cada 12 horas, preferiblemente por la noche antes de acostarse (1200 o 1600 mg al día). Los comprimidos deben tragarse enteros acompañados de algún líquido. Dosis máxima de 3200 mg

Insuficiencia renal: en pacientes con disfunción renal leve o moderada el médico debe monitorizar los niveles plasmáticos del fármaco y puede estar indicado el empleo en otras presentaciones que no sean de liberación prolongada. En insuficiencia renal grave está contraindicado.

Reacciones adversas:

Trastornos gastrointestinales: poco frecuentes: estomatitis ulcerosa. Raros: esofagitis, estenosis esofágica, exacerbación de enfermedad diverticular, colitis hemorrágica inespecífica, perforación. Muy raro: pancreatitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: frecuentes: erupción cutánea. Poco frecuentes: urticaria, prurito, purpura (incluida la purpura alérgica). Muy raros: reacciones ampollas incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, alopecia, reacciones de fotosensibilidad y vasculitis alérgica. Excepcionalmente, pueden tener lugar infecciones cutáneas graves y complicación en tejido blando durante la varicela.

Trastornos del sistema inmunológico: poco frecuentes: angioedema, rinitis, rinitis, broncoespasmo, asma, taquicardia, hipotensión y shock. Muy raros: lupus eritematoso sistémico.

Trastorno del sistema nervioso: frecuentes: fatiga o somnolencia, cefalea, mareo. Raros: parestesia. Muy raro: meningitis aséptica. En la mayor parte de los casos en los que se ha comunicado meningitis aséptica con ibuprofeno, el paciente sufría alguna forma de enfermedad autoinmune (como lupus eritematoso sistémico u otras enfermedades del colágeno) lo que suponía un factor de riesgo. Los síntomas de meningitis aséptica observados fueron rigidez en cuello, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, fiebre o desorientación.

Trastornos psiquiátricos: poco frecuentes: insomnio, ansiedad, intranquilidad. Raros: reacción psicótica, nerviosismo, irritabilidad, depresión, confusión o desorientación

Trastornos del oído y del laberinto: frecuente: vértigo. Poco frecuente: tinnitus. Raros: trastornos auditivos.

Trastornos oculares: poco frecuentes: alteraciones visuales. Raros: ambliopía tóxica reversible

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: puede prolongarse el tiempo de sangrado. Los raros casos observados de trastornos hematológicos corresponden a trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, pancitopenia, agranulocitosis, anemia aplásica o anemia hemolítica.

Trastornos cardíacos y vasculares: predisposición de pacientes con hipertensión o trastornos renales a sufrir retención hídrica. Se ha notificado edema, hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca en asociación con aine. Estudios sugieren que el uso de ibuprofeno, especialmente en dosis altas (2400 mg/día) se puede asociar con un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos trombóticos arteriales (infarto, o ictus). Podría aparecer hipertensión o insuficiencia cardíaca (especialmente en ancianos)

Trastornos renales y urinarios: se han reportado casos de nefritis intersticial, síndrome nefrótico e insuficiencia renal.

Trastornos hepatobiliares: en raros casos se ha observado lesión hepática, anomalías de la función hepática, hepatitis e ictericia con ibuprofeno racémico.

Trastornos generales:

En muy raros casos podría verse agravadas las inflamaciones asociadas a infecciones.

Interacciones:

En general, los aines deben emplearse con precaución cuando se utilizan con otros fármacos que pueden aumentar el riesgo de ulceración gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal o disfunción renal.

Se han notificado interacciones con los siguientes medicamentos:

Anticoagulantes: los aines pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes tipo dicumarínico

Antiagregantes plaquetarios: aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal. Los aines no deben combinarse con ticlopidina debido al riesgo de un efecto aditivo en la inhibición de la función plaquetaria.

Corticoides: pueden también aumentar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinales

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): pueden también aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal.

Otros aines: debe evitarse el uso simultáneo con otros aines, pues la administración de diferentes aines puede aumentar el riesgo de úlcera gastrointestinal y hemorragias.

Acido acetilsalicílico: los datos experimentales sugieren que el ibuprofeno puede inhibir el efecto de las dosis bajas del ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de forma concomitante.

Metrotexate: puede producirse aumento del nivel plasmático y toxicidad del metrotexate, debe evitarse el uso de ibuprofeno con el uso de metrotexate en dosis elevadas. En dosis bajas debe ser estrechamente vigilados los valores hemáticos, y se debe evaluar frecuentemente la función renal en vigilancia del deterioro, de predominio en adulto mayor.

Hidantoínas y sulfamidas: los efectos tóxicos de estas sustancias podrían verse aumentados.

Litio: deberá evitarse su administración conjunta, a menos que se monitoricen los niveles de litio. Debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis de litio.

Mifepristona: teóricamente se puede producir una disminución de la eficacia de este medicamento debido a las propiedades antiprostaglandínicas de los aines. Las evidencias limitadas sugieren que la coadministración de un aine el mismo día de la administración de la prostaglandina no tiene influencia negativa sobre los efectos de la mifepristona o la prostaglandina en la maduración cervical o la contractilidad uterina y no reduce la eficacia clínica en la interrupción del embarazo.

Digoxina: los aines pueden elevar los niveles plasmáticos de digoxina, aumentando así el riesgo de toxicidad por digoxina.

Glucósidos cardíacos: los aines pueden exacerbar la insuficiencia cardíaca, reducir la tasa de filtración glomerular y aumentar los niveles de los glucósidos cardíacos.

Pentoxifilina: en pacientes que reciben tratamiento con ibuprofeno en combinación con pentoxifilina puede aumentar el riesgo de hemorragia, por lo que se recomienda monitorizar el tiempo de sangrado.

Probenecid y sulfonpirazona: podrían provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de ibuprofeno; podría exigir ajustar la dosis de ibuprofeno.

Antibióticos quinolonas: los pacientes que toman aines y quinolonas pueden tener un mayor riesgo de desarrollar convulsiones.

Sulfonilureas: los aines podrían potenciar el efecto de las sulfonilureas. Se han notificado casos raros de hipoglucemia en pacientes tratados con sulfonilureas que recibían ibuprofeno.

Ciclosporina, tacrolimus: su administración simultánea con aines puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad debido a la reducción de la síntesis renal de prostaglandinas. En caso de administrarse concomitantemente, deberá vigilarse estrechamente la función renal.

Antihipertensivos (incluidos los inhibidores de la ECA, los betabloqueantes y los diuréticos): los fármacos antiinflamatorios del tipo aine pueden reducir la eficacia de los antihipertensivos, como los inhibidores de la ECA, los betabloqueantes y los diuréticos. El tratamiento simultáneo con aines e inhibidores de la ECA puede asociarse al riesgo de insuficiencia renal aguda.

Los diuréticos también pueden incrementar el riesgo de nefrotoxicidad de los aines, como consecuencia de una reducción del flujo sanguíneo renal. Como ocurre con otros aines, el tratamiento concomitante con diuréticos ahorradores de potasio podría ir asociado a un aumento de los niveles de potasio, por lo que es necesario vigilar los niveles plasmáticos de este ion.

Trombolíticos: podrían aumentar el riesgo de hemorragia.

Zidovudina: puede aumentar el riesgo de toxicidad hematológica cuando los aines se administran con zidovudina. Existe un mayor riesgo de hemartrosis y hematomas en hemofílicos VIH (+) que reciben tratamiento concomitante con zidovudina e ibuprofeno.

Aminoglucósidos: los aines pueden disminuir la excreción de los aminoglucósidos.

Extractos de hierbas: ginkgo biloba puede potenciar el riesgo de hemorragia con los aines.

Alimentos: la administración de ibuprofeno junto con alimentos retrasa la velocidad de absorción

Colestiramina: la administración concomitante de ibuprofeno y colestiramina puede reducir la absorción de ibuprofeno en el tracto gastrointestinal, aunque la relevancia clínica es desconocida.

Inhibidores del cyp2c9: la administración de ibuprofeno con inhibidores del cyp2c9 puede incrementar la exposición a ibuprofeno (sustrato del cyp2c9). Se debe considerar una reducción de la dosis de ibuprofeno cuando se administre un

potente inhibidor del cyp2c9 de forma concomitante, especialmente cuando se administren dosis altas de ibuprofeno tanto con voriconazol como con fluconazol. Interacciones con pruebas de diagnóstico:

- Tiempo de hemorragia (puede prolongarse durante 1 día después de suspender el tratamiento).
- Concentración de glucosa en sangre (puede disminuir).
- Aclaramiento de creatinina (puede disminuir)
- Hematocrito o hemoglobina (puede disminuir)
- Concentraciones sanguíneas de nitrógeno ureico y concentraciones séricas de creatinina y potasio (puede aumentar).
- con pruebas de función hepática: incremento de valores de transaminasas

Condición de venta: con formula facultativa

Vía de administración: oral

3.16.9. IBUPROFENO 200 y 400 mg

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 23 de 2015, numeral 3.16.2., en el sentido de indicar que la siguiente unificación aplica para todos los productos con principio ibuprofeno 200 mg, 400 mg de ibuprofeno capsula, tableta, granulado, y no como aparece en el Acta mencionada:

Composición: 200 y 400 mg de ibuprofeno

Forma farmacéutica: capsula, tableta, granulado 200 y 400 mg.

Indicaciones: analgésico, antipirético,

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al ibuprofeno, a los salicilatos o a otros antiinflamatorios no esteroides. Niños menores de 12 años. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a los aines, úlcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal o cualquier otro sangrado y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa. Tercer trimestre de embarazo. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min). Falla cardíaca severa. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario).

Precauciones y advertencias:

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales. Suspenda la administración y consulte a su médico si nota una reacción alérgica que incluya: enrojecimiento de la piel, rash o ampollas si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o heces negras.

Consulte a su médico antes de administrar el medicamento si usted tiene: asma, una enfermedad del corazón, hipertensión, una enfermedad renal, si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (aine). La administración concomitante con ácido acetil-salicílico aumenta el riesgo de úlcera gastrointestinal y las complicaciones relacionadas.

Ensayos clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de ibuprofeno, particularmente a altas dosis (2400 mg diariamente) y en tratamientos en prolongados lapsos de tiempo, puede estar asociado a un pequeño incremento del riesgo de eventos tromboticos arteriales (por ejemplo, infarto o falla del miocardio). No obstante, estudios epidemiológicos no sugieren que las bajas dosis de ibuprofeno (ejemplo < 1200 mg/día) están asociados con el incremento del riesgo del infarto en el miocardio.

Se recomienda empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por periodos cortos de tiempo.

Adminístrese con precaución en mayores de 60 años ya que sufren una mayor incidencia de reacciones adversas a los AINEs y concretamente hemorragias y perforación gastrointestinales, que pueden ser mortales; pacientes con insuficiencia hepática moderada, cirrosis hepática, insuficiencia renal leve o moderada. A menos que sea prescrito por un profesional del cuidado de la salud, detenga la administración y consulte si el dolor empeora o persiste por más de 10 días, o si la fiebre empeora o persiste por más de 3 días. Manténgase fuera del alcance de los niños.

Adminístrese con precaución en desordenes de la coagulación, enfermedad cardiovascular, falla renal o que estén recibiendo anticoagulantes cumarínicos.

Se debe tener una precaución especial con aquellos pacientes que reciben tratamientos concomitantes que podrían elevar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal como los anticoagulantes orales cumarínicos (por ejemplo warfarina), los medicamentos antiagregantes plaquetarios del tipo ácido acetilsalicílico, los corticoides orales y de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

No se debe sobrepasar la dosis máxima de 1200 mg

Se han notificado hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones (que pueden ser mortales) en cualquier momento del mismo, con o sin síntomas previos de alerta y con o sin antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves previos. Pacientes con riesgo o manifestaciones de alteraciones gastrointestinales por el uso de aines, pueden presentar reacciones adversas serias o fatales gastrointestinales incluyendo hemorragia. Se debe administrar con precaución y con control médico. Cuando ocurre sangrado gastrointestinal o úlceras, en pacientes que reciben ibuprofeno, se debe suspender el tratamiento y consultar a su médico.

El ibuprofeno puede causar reacciones alérgicas en pacientes con alergia al ácido acetilsalicílico y a otros analgésicos o aines.

Se ha observado en algunos casos retención hidrosalina tras la administración de ibuprofeno tras la administración de ibuprofeno por lo que debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca o hipertensión.

Como con otros aines, la administración por largo tiempo de ibuprofeno tiene incidencia en la necrosis renal papilar y otros cambios patológicos renales. También se ha observado toxicidad renal en pacientes en los cuales las prostaglandinas renales tienen un papel compensatorio en el mantenimiento de la perfusión renal. En estos pacientes, la administración de un AINE puede causar una reducción dosis-dependiente en la formación de prostaglandinas y secundariamente, en el flujo sanguíneo renal, lo cual puede precipitar una descompensación renal manifiesta. Los pacientes con el mayor riesgo a esta reacción son aquellos con función renal afectada, falla cardíaca, disfunción hepática, aquellos que toman diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y ancianos. Ante la suspensión del tratamiento con aines, usualmente se presenta la recuperación del estado pretratamiento.

Los pacientes con hipertensión no controlada, falla cardíaca congestiva e isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebro-vascular, deberán ser tratados con ibuprofeno luego de una cuidadosa evaluación.

El ibuprofeno al igual que otros aines puede prolongar el tiempo de hemorragia por lo que debe ser utilizado con precaución en pacientes con alteraciones de la coagulación sanguínea o en tratamiento con anticoagulantes.

Debe administrarse con precaución en pacientes con colitis ulcerativa, o enfermedad de Crohn, debido a que podría exacerbar estas patologías.

En pacientes con antecedentes isquémicos que estén en tratamiento antiagregante plaquetario con ácido acetil salicílico de liberación rápida, se debe espaciar la toma de los dos medicamentos, con el fin de evitar la atenuación del efecto antiagregante del ácido acetilsalicílico.

En caso de deshidratación debe asegurarse una ingesta de líquidos. En especial en niños con una deshidratación grave, el ibuprofeno puede actuar como factor desencadenante de una insuficiencia renal.

En pacientes con porfiria intermitente aguda debe evaluarse el estricto riesgo beneficioso.

Se ha observado meningitis aséptica con el tratamiento de ibuprofeno, más probable en pacientes con lupus eritematoso sistémico, enfermedad del colágeno, y en pacientes sin patología crónica, se debe tener precaución.

Se han observado en raras ocasiones alteraciones oftalmológicas. Es recomendable en caso de presentarse, interrumpir el tratamiento y asistir al médico.

No se debe tomar ibuprofeno al mismo tiempo que otros antiinflamatorios al mismo tiempo, si se requiere debe ser bajo estricto control médico.

Los aines pueden producir una elevación de los parámetros de la función hepática. Se desconoce el papel del ibuprofeno en el empeoramiento de la varicela por lo que no se recomienda su uso.

En pacientes sometidos a cirugía mayor se requiere estricto control médico

No se recomienda el uso de ibuprofeno en pacientes con consumo habitual de alcohol moderado (3 o más bebidas al día).

Interferencias con pruebas diagnósticas:

- **Tiempo de hemorragia: hasta 1 día después de suspender el tratamiento.**
- **Concentración de glucosa en sangre: puede disminuir**
- **Aclaramiento de creatinina: puede disminuir**
- **Hematocrito o hemoglobina: puede disminuir**
- **Concentraciones sanguíneas de nitrógeno ureico, creatinina y potasio: pueden aumentar.**
- **Pruebas de función hepática: incremento de valores de transaminasas.**
- **Sorbitol: los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.**

Embarazo, Lactancia y fertilidad:

Existe riesgo aumentado de aborto, malformación cardíaca y gastrosquisis después de utilizar inhibidores de la síntesis de prostaglandinas al principio del embarazo, en relación con la dosis y duración. No se deberá administrar ibuprofeno durante el primer y segundo trimestre del embarazo a menos que sea estrictamente necesario.

Al feto: en el tercer trimestre de embarazo: Está contraindicado.

- **Toxicidad cardio-pulmonar con cierre prematuro del ductus arterioso persistente e hipertensión pulmonar**
- **Disfunción renal, que puede progresar a falla renal con oligohidramnios.**

Madre: al final del embarazo:

- **Posible prolongación del tiempo de sangrado y efecto antiagregante, que puede producirse incluso a dosis muy bajas, inhibición de contracciones uterinas, que daría lugar a un retraso o prolongación del parto.**

Lactancia: el ibuprofeno aparece en muy pequeñas concentración en leche materna, se debe evaluar riesgo beneficio.

Fertilidad: Puede disminuir la fertilidad por efecto de la inhibición de la ciclooxigenasa y alteraciones en la ovulación. Efecto es reversible con la suspensión del tratamiento.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinas: debe ser utilizado con precaución en pacientes que requieran atención, y se haya observado somnolencia, vértigo o depresión durante el tratamiento.

Las tabletas contienen lactosa, por lo que las personas con las raras condiciones hereditarias de intolerancia a la galactosa, déficit de lactasa o mala absorción de glucosa-galactosa no deben utilizar este medicamento.

Posología:

200 mg: Adultos y niños mayores de 12 años: superior a 40 kg: 1 cap. de 200 mg cada 6 a 8 horas sin superar 1200 mg en 24 horas.

400mg: Adultos y niños mayores de 12 años: superiores a 40 kg: 1 cap. de 400 mg cada 6 a 8 horas. No se debe superar 1200 mg de ibuprofeno (3 capsulas) en 24 horas.

Tomar con alimentos, si persiste el dolor por más de 5 días, fiebre por más de 3 días, o empeoran con otros síntomas se debe suspender y consultar.

Mayores de 65 años: se debe ajustar la dosis por el médico tratante.

Insuficiencia renal, hepática o cardiaca: reducir la dosis. Administrar con precaución y con seguimiento médico

Reacciones adversas:

Trastornos cardiacos: muy raros: insuficiencia cardiaca

Trastornos de la sangre y sistema linfático: raro: leucopenia. Muy raro: trombocitopenia, anemia aplásica y anemia hemolítica.

Trastornos del sistema nervioso: frecuentes: cefalea. Muy raros: meningitis aséptica

Trastornos oculares: poco frecuentes: alteraciones visuales (visión borrosa, disminución espontánea, disminución de la agudeza visual o cambios en la percepción del color que remiten de forma espontánea). Raro: ambliopía tóxica.

Trastorno del oído y del laberinto: frecuentes: tinnitus. Poco frecuentes: alteraciones auditivas

Trastornos gastrointestinales: frecuentes: dispepsia, pirosis, diarrea, náuseas, vómito. Poco frecuentes: hemorragias (melenas, hematemesis), úlcera gástrica o duodenal. Raros: perforaciones gastrointestinales.

Trastornos renales y urinarios: raros: toxicidad renal, al igual que con otros AINES, tras el tratamiento prolongado con ibuprofeno se ha observado en algunos casos, nefritis aguda intersticial con hematuria, proteinuria y ocasionalmente síndrome nefrótico, falla renal aguda, azoemia, hematuria, necrosis papilar renal.

Trastorno de la piel y tejido subcutáneo: muy raros: eritema cutáneo.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Raro: rigidez de cuello.

Trastornos vasculares: raros: edema. Muy raros: hipertensión.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: frecuentes: cansancio.

Trastornos del sistema inmunológico: las reacciones anafilácticas o anafilactoides ocurren normalmente en pacientes con historia de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico y a otros antiinflamatorios no esteroideos.

Reacciones de hipersensibilidad: frecuentes: exantemas y picores. Poco frecuentes: asma, rinitis, urticaria y reacciones alérgicas. Raras: broncoespasmo en pacientes predispuestos, disnea, angioedema. Muy raras: síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme y necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos hepatobiliares: raros: hepatotoxicidad, ictericia, alteración de la función.

Trastornos psiquiátricos: poco frecuentes: somnolencia, insomnio, ligera inquietud. Raros: reacciones de tipo psicótico y depresión.

Interacciones:

Efecto potenciado de los anticoagulantes orales, debe controlarse el tiempo de protrombina durante la primera semana, así como prever un posible ajuste de dosis del anticoagulante en caso de tratamiento concomitante prolongado.

Los AINES pueden reducir la eficacia de los antihipertensivos, incluidos los IECAS o betabloqueantes. El tratamiento conjunto con Inhibidores de la ECA puede asociarse al riesgo de insuficiencia renal aguda.

El ibuprofeno no se debe utilizar en asociación con otro antiinflamatorio, tanto esteroideo como no esteroideo, ya que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas.

El ibuprofeno puede inhibir el efecto de dosis bajas de ácido acetil salicílico sobre la agregación plaquetaria en uso concomitante, sin embargo no se ha concluido.

El uso concomitante con baclofeno puede potenciar la toxicidad del baclofeno.

La administración con ciclosporina o tacrolimus puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad debido a la reducción de la síntesis renal de las prostaglandinas. En caso de administrarse concomitantemente, deberá vigilarse estrechamente la función renal.

La administración de ibuprofeno con resinas de intercambio iónico (colestiramina) produce disminución de la absorción del ibuprofeno con posible disminución de su efecto,

Se puede potenciar el efecto ulcerogénico tras la administración con corticoides, Se ha encontrado en algunos casos un incremento de los niveles plasmáticos de digoxina, fenitoína y litio con la administración conjunta.

El ibuprofeno puede reducir la eficacia de los diuréticos tiazídicos y la furosemida, debido a una inhibición de la síntesis renal de prostaglandinas, por lo que se debe tener precaución en la terapia combinada.

El ibuprofeno puede en ocasiones aumentar la toxicidad del metrotexate.

La administración con junta y hasta 12 días después de ibuprofeno y mifepristona puede disminuir teóricamente la eficacia de la mifepristona.

En pacientes con tratamiento en combinación con Pentoxifilina puede aumentar el riesgo de hemorragia, se recomienda monitorización.

La administración conjunta con probenecid o sufinpirazona podría provocar aumento de las concentraciones plasmáticas de ibuprofeno, podría requerir ajuste de dosis.

El uso concomitante con quinolonas en animales se ha evidenciado que puede aumentar el riesgo de convulsiones.

El uso conjunto con tacrina puede potenciar la toxicidad de la tacrina, con episodios de delirio,

La administración de ibuprofeno y trombolíticos podría aumentar la hemorragia

En manejo conjunto con zidovudina se podría aumentar el riesgo de toxicidad sobre los hematíes a través de los efectos en reticulocitos, generando anemia grave una semanas después de la administración del AINE. Se requiere la vigilancia de valores hemáticos.

El consumo habitual de alcohol representa un riesgo aumentado de hemorragia gástrica, se debe evitar el uso con estos consumos.

Condición de venta: Sin fórmula facultativa

Vía de administración: Oral

Para dar cumplimiento al artículo 15 de la Resolución 2014033531 de 2014 se deja constancia en la presente acta que los asuntos relacionados del numeral 3.1. al 3.16, corresponden a casos relacionados con el otorgamiento, modificación, renovación, llamado revisión de oficio y o cualquier otro trámite asociado a registros sanitarios que requieren de la expedición del correspondiente acto administrativo por parte de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, lo anterior sin perjuicio de la revisión integral de la presente acta, que deberá surtirse al interior de dicha Dependencia.

Siendo las 16:00 del día 31 de marzo de 2016, se da por terminada la sesión ordinaria – presencial.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
 Miembro SEMPB Comisión Revisora

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
 Miembro SEMPB Comisión Revisora

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
 Miembro SEMPB Comisión Revisora

LUCÍA DEL ROSARIO ARTEAGA DE GARCÍA
 Miembro SEMPB Comisión Revisora

MARIO FRANCISCO GUERRERO PABÓN
 Miembro SEMPB Comisión Revisora

FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL GUTIERREZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MAYRA ALEJANDRA GÓMEZ LEAL
Secretaria Ejecutiva SEMPB Comisión Revisora

LUZ HELENA FRANCO CHAPARRO
Secretaria Técnico de la Sala Especializada de Medicamentos
y Productos Biológicos de la Comisión Revisora