

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 24 Primera Parte

SESIÓN ORDINARIA - PRESENCIAL

03, 04, 05, 06 DE OCTUBRE DE 2016

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

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Dr. Jorge Olarte Caro
Dr. Jesualdo Fuentes González
Dr. Manuel José Martínez Orozco

Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dr. Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
Dra. Lucía del Rosario Arteaga de García
Dr. Jose Gilberto Orozco Díaz

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

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

No aplica

3. TEMAS A TRATAR

3.1. EVALUACIONES FARMACOLÓGICAS

3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO

A) MEDICAMENTOS DE SINTESIS

3.1.1.1. RAMELTEON 4 mg TABLETAS RAMELTEON 8 mg TABLETAS

Expediente : 20112484
Radicado : 2016100678
Fecha : 26/07/2016
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A
Fabricante : Genfar S.A

Composición: Cada Tableta contiene 4mg y 8mg Tabletas de Ramelteón

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Ramelteón es un antagonista del receptor de melatonina utilizado como hipnótico en el manejo del insomnio, particularmente en pacientes que tienen dificultad para quedarse dormido.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al Ramelteón y alguno de los componentes de la formulación

Precauciones y Advertencias: Debido a los disturbios del sueño que pueden ser la principal manifestación de un trastorno físico y/o psiquiátrico, el tratamiento

El sintomático del insomnio debe iniciarse solamente después de una cuidadosa evaluación del paciente. La falta de sueño a reportar después de un período razonable de tratamiento, puede indicar la presencia de una condición psiquiátrica o médica subyacente que requiere evaluación. La exacerbación del insomnio o la aparición de nuevas anomalías cognitivas o conductuales, que se han reportado con el Ramelteón, también puede indicar la presencia de un trastorno psiquiátrico o físico subyacente que requiere más evaluación del paciente. Reacciones se han reportado raramente. Comportamientos complejos relacionados con el sueño; existe un riesgo potencial de comportamientos complejos relacionados con el sueño como sueño de conducción (es decir, conducir mientras que no totalmente despierto después de la ingestión de una droga sedante-hipnótico, sin la memoria del evento), haciendo llamadas telefónicas, o preparar alimentos y comer mientras duerme. Estas reacciones se han asociado a la terapia con Ramelteón; el riesgo de esta conducta se incrementa cuando se toma con alcohol u otros depresores del SNC. También se han reportado alucinaciones y cambios en el comportamiento, agitación y manía; amnesia y ansiedad que pueden ocurrir impredeciblemente.

Reacciones de sensibilidad:

Existe un riesgo potencial de anafilaxia y angioedema en pacientes que recibieron Ramelteón; tales reacciones pueden ocurrir tan pronto con la primera dosis del medicamento.

Efectos Psiquiátricos:

Cambios cognitivos y conductuales se han reportado con agentes hipnóticos, incluyendo Ramelteón, en pacientes con depresión primaria, exacerbación de la depresión y la ideación suicida se han reportado después del uso de hipnóticos, así como también como con otros sedantes hipnóticos. La aparición de nuevas anomalías psiquiátricas con la terapia del Ramelteón requiere evaluación.

Abuso potencial y dependencia:

No se ha detectado abuso potencial después de la administración relativamente alta de Ramelteón (hasta 20 veces la dosis recomendada de un hipnótico), en pacientes con antecedentes de abuso de drogas (p. ej., sedantes hipnóticos, ansiolíticos). Ramelteón parece no producir dependencia física.

Efectos de retirada:

En estudios se emplearon medidas subjetivas (por ejemplo, cuestionarios), los cuales no revelaron evidencia de un síndrome de abstinencia (incluyendo insomnio del rebote) después de la discontinuación de la terapia a largo plazo del Ramelteón (4, 8, o 16 mg al día durante un máximo de 35 días).

Precauciones Generales:

La Seguridad a largo plazo de Ramelteón se evaluó en un estudio multicéntrico, abierto con una duración de 1 año, en pacientes con insomnio crónico; en este estudio, el tratamiento con dosis diarias de 8 a 16 mg de Ramelteón en pacientes geriátricos o en adultos jóvenes, respectivamente, no hubo cambios clínicamente significativos. En grabaciones de ECG, signos vitales, parámetros de laboratorio, pruebas endocrinas, o la intensidad del sangrado menstrual en tiempo. Además el insomnio de rebote, según lo determinado por la latencia de sueño subjetiva, no se observó tras 1 año con esta terapia.

Reacciones Adversas:

Los efectos adversos registrados en el 2% o más de los pacientes que recibieron Ramelteón durante los ensayos clínicos incluyeron dolor de cabeza, somnolencia, fatiga, mareos, náuseas, exacerbación del insomnio, infección del tracto respiratorio superior, diarrea, mialgia, depresión, disgeusia y artralgia

Interacciones:

Inhibidores de la isoenzima citocromo P-450 (CYP) 1A2:

Interacción farmacocinética observada durante el uso concomitante con fluvoxamina (concentraciones substancialmente creciente ramelteon). Evitar el uso concomitante con fluvoxamina; tener precaución si se utiliza concomitantemente con inhibidores menos potentes CYP1A2.

Inhibidores de la isoenzima CYP3A4:

Interacción farmacocinética observada durante el uso concomitante con ketoconazol (aumento de las concentraciones de ramelteon y metabolito activo). Tener precaución si se utiliza concomitantemente con ketoconazol u otros inhibidores potentes de CYP3A4.

Inhibidores isoenzima de CYP2C9:

Interacción farmacocinética observada durante el uso concomitante con fluconazol (aumento de las concentraciones de ramelteon y metabolito activo). Tener precaución si se utiliza concomitantemente con fluconazol u otros inhibidores potentes de la CYP2C9.

Inhibidores de la isoenzima CYP2D6:

Interacción farmacocinética con fluoxetina

Isoenzimas inductores de CYP:

Interacción farmacocinética observada durante el uso concomitante con eficacia de ramelteón posiblemente reducida, rifampicina (disminución concentración de ramelteon y del metabolito activo) cuando se usa concomitante con inductores potentes de CYP como rifampicina.

Alcohol: Interacción potencial farmacológica (efectos aditivos sedativos), evitar el uso concomitante con alcohol.

Digoxina: Interacción farmacológica desconocida.

Warfarina: Interacción farmacológica desconocida.

Dosificación y Grupo Etario:

Ramelteón es administrado vía oral, 30 minutos antes de acostarse. El medicamento no debe ser administrado con o inmediatamente después de una comida alta en grasas, debido a una potencial disminución en la tasa de absorción.

Dosis: La dosis recomendada de Ramelteón en adultos para el manejo del insomnio es de 8mg antes de acostarse.

Población especial: No hay recomendación específica de dosis para pacientes con deterioro hepático en el momento. Ramelteón puede ser usado con precaución en pacientes con deterioro hepático moderado; el medicamento no puede ser usado en daño hepático severo. Ningún ajuste de dosificación es necesario en pacientes con insuficiencia renal ó en aquellos pacientes que requieren hemodiálisis crónica. (Por ejem: Aclaramiento de creatinina de 30 mL/minuto o menos).

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación Farmacológica
- Inclusión en Normas Farmacológicas

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que para sustentar la seguridad y eficacia del principio activo ramelteon es necesario presentar estudios clínicos con comparador activo, por cuanto en la información presentada solo se allegan estudios con placebo. Adicionalmente, en la revisión sistemática y metaanálisis publicado en septiembre de 2012, allegada por el interesado, se precisa que se requiere más estudios para sacar conclusiones robustas particularmente estudios bien diseñados dobles ciegos, aleatorizados controlados y comparativos con otros hipnóticos sedantes.

**3.1.1.2. BRIVIACT10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
BRIVIACT 25 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
BRIVIACT 50 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
BRIVIACT 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
BRIVIATC 10mg/mL SOLUCIÓN INYECTABLE
BRIVIACT 10mg/mL SOLUCIÓN ORAL**

Expediente: 20113129
Radicado: 2016108208
Fecha: 09/08/2016
Interesado: Laboratorios Biopas S.A
Fabricante: UCB Pharma S.A

Composición:

Brivact 10: Cada comprimido recubierto contiene: Brivaracetam 10 mg.
Brivact 25: Cada comprimido recubierto contiene: Brivaracetam 25 mg.
Brivact 50: Cada comprimido recubierto contiene: Brivaracetam 50 mg.
Brivact 100: Cada comprimido recubierto contiene: Brivaracetam 100 mg
Brivact Solución inyectable para perfusión 10 mg/ mL: Cada ml contiene 10 mg de brivaracetam (Cada vial de 5 ml contiene 50 mg de brivaracetam)
Brivact Solución Oral 10 mg/mL: Cada ml contiene 10 mg de brivaracetam.

Forma Farmacéutica:

- * Comprimidos Recubiertos
- * Solución Inyectable
- * Solución Oral

Indicaciones:

Brivact está indicado
como terapia concomitante en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y adolescentes a partir de 16 años de edad con epilepsia.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados de la pirrolidona o a alguno de los excipientes.

Precauciones y Advertencias:

Pensamientos y comportamientos suicidas:

Se han reportado casos de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos, incluyendo brivaracetam, en diversas indicaciones. Un meta-análisis de estudios aleatorizados controlados con placebo, con fármacos antiepilépticos también ha demostrado un pequeño incremento en el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. El mecanismo de este riesgo no se

conoce y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento de este tipo de riesgo con brivaracetam.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos de pensamientos y comportamientos suicidas y se debe considerar el tratamiento adecuado. Los pacientes (y sus cuidadores) deberán ser advertidos para buscar ayuda médica en caso de que se presenten signos de pensamientos o comportamientos suicidas.

Insuficiencia hepática:

Los datos clínicos sobre el uso de brivaracetam en pacientes con insuficiencia hepática preexistente son escasos. Se recomienda el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Comprimidos recubiertos - Intolerancia a la lactosa:

Los comprimidos recubiertos de brivaracetam contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Solución oral - Contenido en Sodio:

Brivaracetam solución oral contiene sodio, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

Solución oral - Intolerancia a la Fructosa:

La solución oral contiene sorbitol (E420). Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Solución oral - Excipientes que pueden causar intolerancia:

La solución oral contiene parahidroxibenzoato de metilo (E218), lo que puede provocar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

Solución inyectable - Contenido en sodio:

La solución inyectable y para perfusión contiene 0,83 mmol (ó 19,14 mg) de sodio por vial, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de seguridad:

En todos los estudios controlados y no controlados en pacientes con epilepsia, 2.388 sujetos recibieron brivaracetam, de los cuales 1.740 fueron tratados durante ≥ 6 meses, 1.363 durante ≥ 12 meses, 923 durante ≥ 24 meses y 569 durante ≥ 60 meses (5 años).

Las reacciones adversas notificadas de forma más frecuente ($>10\%$) con el tratamiento de brivaracetam fueron: somnolencia (14,3%) y mareo (11,0%). Fueron normalmente leves a moderadas.

asen intensidad. Somnolencia y fatiga (8,2%) fueron notificadas con una incidencia mayor al umbral de los datos.

Los tipos de reacciones adversas notificadas durante los primeros 7 días de tratamiento fueron similares a los notificadas durante el periodo de tratamiento total.

La tasa de abandono debido a reacciones adversas fue 3,5%, 3,4% y 4,0% para pacientes aleatorizados a brivaracetamadosis de 50mg/día, 100mg/día y 200mg/día respectivamente, y 1,7% para pacientes aleatorizados a placebo. Las reacciones adversas que de forma más frecuente condujeron al abandono del tratamiento con brivaracetam fueron mareo (0,8%) y convulsiones (0,8%).

Tabla de reacciones adversas:

En la siguiente tabla se listan las reacciones adversas que se identificaron con base en la revisión completa de la base de datos de seguridad de estudios clínicos con brivaracetam, según la frecuencia y la clasificación de órganos del sistema MedDRA.

Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Los eventos adversos se presentan en orden de decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas en estudios clínicos
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Influenza
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuente	Neutropenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Depresión, ansiedad, insomnio, irritabilidad
	Poco frecuente	Ideas de suicidio, trastorno psicótico, agresividad, agitación

Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Mareo, somnolencia
	Frecuente	Convulsión, vértigo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Infecciones del tracto respiratorio superior, tos
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Náuseas, vómitos, estreñimiento
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Fatiga
Trastornos del sistema Inmunológico	Poco frecuente	Hipersensibilidad de tipo I

Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas:

Neutropenia se ha notificado en el 0,5% (6/1.099) de los pacientes con brivaracetam y en el 0% (0/459) de los pacientes con placebo. Al inicio de los cuatro estudios los sujetos tuvieron un recuento de neutrófilos más bajo, y experimentaron una disminución adicional en el recuento de neutrófilos tras iniciar el tratamiento con brivaracetam.

Ninguno de los 6 casos de neutropenia fue grave, requirió tratamiento específico o condujo a la suspensión de brivaracetam y ninguno tuvo infecciones asociadas.

Se han reportado ideas suicidas en el 0,3% (3/1.099) de los pacientes con brivaracetam y en el 0,7% (3/459) de los pacientes con placebo. En los estudios clínicos a corto plazo de brivaracetam en pacientes con epilepsia, no se reportaron casos de suicidio ni de intentos de suicidio, sin embargo, ambos se han reportado en los estudios de extensión de etiqueta abierta.

Durante el desarrollo clínico han sido reportadas reacciones sugestivas de hipersensibilidad inmediata (tipo I) en un pequeño número de pacientes con brivaracetam (9/3022).

Estudios de extensión de etiqueta abierta:

El perfil de seguridad en los estudios de extensión de etiqueta abierta (hasta ocho años) fue similar a la observada en estudios de corto plazo controlados por placebo.

Población pediátrica:

Los datos de seguridad de los estudios abiertos en niños desde 1 mes a <16 años de edad son escasos. Un total de 152 niños (1 mes a <16 años de edad) fueron tratados con brivaracetam en un estudio

udiofarmacocinéticoysuestudiodeseguimientorelacionado. Delosdatoslimitadosdisponible s, lasreaccionesadversasemergentesdeltratamientonotificadasdeformamásfrecuentecons ideradasporelinvestigadorcomorelacionadasconelmedicamentofueronsomnolencia(10%) ,pérdidadelapetito(8%),fatiga(5%)ypérdidadepeso(5%). Elperfildeseguridadfueconsistent econelqueseconoce enadultos. Nohaydatosdisponiblessobreneuro-desarrollo.

Actualmentenohaydatosclínicosdisponiblesenneonatos.

Personasdeedadavanzada:

Delas130personasdeedadavanzadareclutadasenelprogramadedesarrollofase2/3debrivar acetam(44conepilepsia),100teníanentre65-74añosdeedad y30entre75-84añosdeedad. Elperfildeseguridadenpacientesdeedadavanzadafuesimilaralobservadoe npacientesadultosmásjóvenes.

Interacciones:

Interaccionesfarmacodinámicas:

Tratamientoconcomitanteconlevetiracetam

Enlosestudiosclínicos, aunque los datos fueron escasos, nose observó beneficio de brivaracetam frente a placebo en pacientes que estaban tomando levetiracetam de forma concomitante. N ose observaron problemas de seguridad o tolerabilidad adicionales.

Interacción con alcohol:

En un estudio de interacción farmacocinético y farmacodinámico entre una dosis única de brivaracetam de 200 mg y una perfusión continua de etanol de 0,6 g/l en sujetos sanos, no hubo interacción farmacocinética pero brivaracetam aproximadamente dobló el efecto del alcohol sobre la función psicomotora, la atención y la memoria. No se recomienda tomar brivaracetam con alcohol.

Interacciones farmacocinéticas:

Efectos de otros agentes sobre la farmacocinética de brivaracetam

Datos in vitro sugieren que brivaracetam tiene un potencial de interacción bajo. La principal ruta de eliminación de brivaracetam es por hidrólisis independiente de CYP. Una segunda ruta de eliminación incluye hidroxilación mediada por CYP2C19.

Las concentraciones plasmáticas de brivaracetam pueden aumentar cuando se administra conjuntamente con inhibidores potentes del CYP2C19 (ej. Fluconazol, fluvoxamina), pero el riesgo de una interacción mediada por el CYP2C19 clínicamente relevante se considera bajo.

Rifampicina:

La administración concomitante con el inductor enzimático potente rifampicina (600 mg/día durante 5 días) en sujetos sanos, disminuye el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas (ABC) de brivaracetam en un 45%. Los médicos deben considerar un ajuste de la dosis de brivaracetam en pacientes que estén empezando o terminando un tratamiento con rifampicina.

Medicamentos antiepilépticos inductores enzimáticos potentes:

Las concentraciones plasmáticas de brivaracetam disminuyen cuando se administra conjuntamente con medicamentos antiepilépticos inductores enzimáticos potentes (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína) pero no se requiere ajuste de dosis.

Otros inductores enzimáticos:

Otros inductores enzimáticos potentes (como la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)) también pueden disminuir la exposición sistémica de brivaracetam. Por lo tanto, se debe iniciar o finalizar el tratamiento con la hierba de San Juan con precaución.

Efectos de brivaracetam sobre otros medicamentos:

Brivaracetam a dosis de 50 o 150 mg/día no afectó el área bajo la curva (ABC) de midazolam (metabolizado por CYP3A4). El riesgo de interacciones CYP3A4 clínicamente relevantes se considera bajo.

Estudios in vitro han mostrado que brivaracetam no inhibe o inhibe muy poco las isoformas de CYP450 excepto la CYP2C19. Brivaracetam puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados por CYP2C19 (ej. lansoprazol, omeprazol, diazepam).

Cuando se ensayó in vitro brivaracetam no indujo el CYP1A1/2 pero indujo moderadamente el CYP3A4 y CYP2B6. No se encontró inducción del CYP3A4 in vivo. La inducción del CYP2B6 no se ha investigado in vivo y brivaracetam puede reducir las concentraciones plasmáticas de medicamentos metabolizados por CYP2B6 (ej. efavirenz). In vitro, estudios de interacción para determinar los posibles efectos inhibitorios sobre los transportadores concluyeron que no hubo efectos clínicamente relevantes, excepto por OAT3. In vitro, brivaracetam inhibe OAT3 con la mitad de la concentración máxima inhibitoria 42 veces superior que la $C_{m\acute{a}x}$ a la dosis clínica más alta. Brivaracetam 200 mg/día puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos transportados por OAT3.

Medicamentos antiepilépticos:

Las posibles interacciones entre brivaracetam (50 mg/día a 200 mg/día) y otros medicamentos antiepilépticos se investigaron en un análisis conjunto de las concentraciones plasmáticas del medicamento de todos los estudios fase 2-3, en un

análisis farmacocinético de la población de los estudios fase 2-3 controlados con placebo, y en estudios de interacción farmacológica (para los siguientes medicamentos antiepilépticos: carbamazepina, lamotrigina, fenitoína y topiramato). El efecto de las interacciones sobre las concentraciones plasmáticas se resume en la tabla 1 (aumento se indica como “↑” y disminución como “↓”, área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo como “ABC” y concentración máxima observada como $C_{m\acute{a}x}$).

Tabla 1: Interacciones farmacocinéticas entre brivaracetam y otros medicamentos antiepilépticos:

Medicamentos antiepilépticos administrados de forma conjunta	Influencia de los medicamentos antiepilépticos sobre la concentración plasmática de brivaracetam	Influencia de brivaracetam sobre la concentración plasmática de los medicamentos antiepilépticos
Carbamazepina	ABC 29% ↓ $C_{m\acute{a}x}$ 13% ↓ No se requiere ajuste de dosis	Carbamazepina - Ninguna Carbamazepina - epóxido ↑ (Ver más abajo) No se requiere ajuste de dosis.
Clobazam	No hay datos disponibles	Ninguna
Clonazepam	No hay datos disponibles	Ninguna
Lacosamida	No hay datos disponibles	Ninguna
Lamotrigina	Ninguna	Ninguna
Levetiracetam	Ninguna	Ninguna
Oxcarbazepina	Ninguna	Ninguna (derivado mono hidroxilo, MHD)

Fenobarbital	ABC 19%↓ No se requiere ajuste de dosis	Ninguna
Fenitoína	ABC 21%↓ No se requiere ajuste de dosis	Ninguna ^a ABC 20%↑ ^a C _{max} 20%↑
Pregabalina	No hay datos disponibles	Ninguna
Topiramato	Ninguna	Ninguna
Ácido valproico	Ninguna	Ninguna
Zonisamida	No hay datos disponibles	Ninguna

^a de acuerdo a un estudio que implica la administración de una dosis supratrapéutica de brivaracetam de 400 mg/día

Carbamazepina:

Brivaracetam es un inhibidor moderado reversible de la epóxido hidrolasa lo que conlleva a un aumento de la concentración de carbamazepina epóxido, un metabolito activo de carbamazepina. En estudios controlados, las concentraciones plasmáticas de carbamazepina epóxido aumentaron una media del 37%, 62% y 98% con una pequeña variabilidad a dosis de brivaracetam de 50 mg/día, 100 mg/día y 200 mg/día respectivamente. No se observaron riesgos de seguridad. No hubo efecto aditivo de brivaracetam y valproato sobre el ABC de carbamazepina epóxido.

Anticonceptivos orales:

La administración concomitante de brivaracetam (100 mg/día) con anticonceptivos orales que contienen etinilestradiol (0,03 mg) y levonorgestrel (0,15 mg) no influyó en la farmacocinética de ninguna de las sustancias. Cuando brivaracetam se administró a una dosis de 400 mg/día (dos veces la dosis diaria máxima recomendada) conjuntamente con un anticonceptivo oral conteniendo etinilestradiol (0,03 mg) y levonorgestrel (0,15 mg), se observó una disminución en las áreas bajo la curva (ABCs) de los estrógenos y la progestina del 27% y 23% respectivamente, sin impacto sobre la supresión de la ovulación. No hubo cambio, en general, en los perfiles de concentración-tiempo de los marcadores endógenos estradiol, progesterona, hormona luteinizante (LH), hormona folículo estimulante (FSH) y globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG).

Dosificación y Grupo Etario:

El tratamiento con brivaracetam puede iniciarse tanto por administración intravenosa como por administración oral. Cuando se pasa de la administración oral a la intravenosa o viceversa, se debe mantener la dosis diaria total y la frecuencia de administración.

Brivaracetam solución inyectable y para perfusión es una alternativa para pacientes en los que la administración oral no es temporalmente viable.

La dosis de inicio recomendada es 50 mg/día ó 100 mg/día, según la evaluación del médico sobre la reducción de las crisis requerida frente a los posibles eventos adversos. La dosis se debe administrar en dos dosis iguales, una por la mañana y otra por la noche. La dosis se puede ajustar en función de la respuesta individual y de la tolerabilidad del paciente en un rango de dosis de 50 mg/día a 200 mg/día.

Dosis olvidadas:

Si el paciente se olvidó tomar una o más dosis, se recomienda que tome una única dosis tan pronto como se acuerde y que tome las siguientes dosis a su hora normal por la mañana o por la noche. Esto puede evitar que la concentración plasmática de brivaracetam caiga por debajo del nivel de eficacia y que ocurran crisis repentinas.

Suspensión del tratamiento:

Si el paciente quiere suspender el tratamiento con brivaracetam se recomienda hacer lo de forma gradual con reducciones de 50 mg/día semanalmente.

Después de 1 semana de tratamiento con 50 mg/día, se recomienda una última semana de tratamiento con una dosis de 20 mg/día.

Vías de Administración:

Oral (Comprimidos Recubiertos y Solución Oral)

IV (Solución Inyectable)

Condición de Venta: Venta con Fórmula Médica

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

- Evaluación farmacológica de producto Nuevo
- Inserto Versión CCDS c2015-027 SPC WC500200206 de marzo de 2016
- Información para Prescribir Versión CCDS c2015-027 SPC WC500200206 de marzo de 2016

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos adicionales con comparador activo con mayor tiempo de seguimiento que permitan obtener resultados robustos de seguridad y eficacia y que adicionalmente establezcan la dosis óptima para el producto en estudio por cuanto en la información clínica presentada no fue establecida claramente la dosis

La Sala, considera que la información en cuanto a la metodología, tiempo de seguimiento y resultados de los estudios clínicos presentados no esta bien descrita por lo que se solicita hacer claridad al respecto con información más concreta.

Por último, la Sala solicita se aclare la versión del inserto y de la información para prescribir por cuanto se solicita una versión y en los documentos se registra otra.

3.1.1.3. ACOTIAMIDA 100mg TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 200113315
Radicado : 2016110197
Fecha : 11/08/2016
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.
Fabricante : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 100 mg de acotiamida de liberación inmediata.

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones: Llenura posprandial, distensión abdominal superior y saciedad temprana en pacientes con dispepsia funcional.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la acotiamida o a cualquier excipiente de la tableta. No se ha demostrado su seguridad en menores de 18 años. Debe administrarse con precaución en pacientes ancianos, con función hepática o renal disminuida. En mujeres embarazadas o en etapa de lactancia, no se ha establecido la seguridad de acotiamida.

Precauciones y Advertencias:

- * Insuficiencia hepática y/o renal: La dosis inicial no debe exceder 100 mg tres veces al día.
- * Uso en pediatría: La seguridad del medicamento en población pediátrica no ha sido establecida.
- * Uso en ancianos: Los pacientes ancianos pueden tener disminución de la función renal o hepática, por lo que se recomienda tener precaución cuando se emplee Acotiamida en este grupo etario. En tales casos puede ser suficiente una dosis de 100 mg tres veces al día.
- * Uso durante el embarazo y lactancia: El uso de Acotiamida durante el embarazo, o en mujeres con posibilidad de embarazo, puede ser justificable solo si el beneficio terapéutico esperado supera los potenciales riesgos para el feto. Como

sucede con la mayoría de medicamentos se desaconseja la administración de Acotiamida durante el primer trimestre de embarazo. El uso de Acotiamida debe ser evitado durante la lactancia; si la administración es necesaria, debería suspenderse la lactancia por el tiempo que dure el tratamiento.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas más frecuentes son diarrea, estreñimiento, náuseas, vómitos, erupción cutánea y urticaria.

Interacciones:

La acotiamida acelera el vaciamiento gástrico, por lo que puede modificar la velocidad de absorción de algunos medicamentos. Debe tenerse en cuenta que el uso de anticolinérgicos; al tener un efecto antagonista, disminuye la acción de la acotiamida.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada de Acotiamida es 100mg tres veces al día antes de una comida.

Grupo Etario: Hombres y mujeres, mayores de 18 años.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con Fórmula Médica

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

-Evaluación farmacológica de Medicamento Nuevo

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que tratándose de una molécula nueva el interesado debe allegar información preclínica completa.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe presentar estudios clínicos adicionales con comparador activo por cuanto los estudios presentados son comparados contra placebo y con metodología inadecuada.

Por último, el interesado debe allegar información poscomercialización analizada en los países donde se encuentre actualmene comercializado.

3.1.1.4. PLANIDEN 5mg TABLETAS ORODISPERSABLES PLANIDEN 10mg TABLETAS ORODISPERSABLES

Expediente : 20113328
Radicado : 2016110279
Fecha : 11/08/2016
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S.
Fabricante : Laboratorios Recalcine S.A.

Composición:

- * Cada tableta orodispersable Planiden 5 mg contiene 5 mg de clonazepam.
- * Cada tableta orodispersable Planiden 10 mg contiene 10 mg de clonazepam.

Forma farmacéutica: Tableta orodispersable

Indicaciones: Tratamiento de la Ansiedad Generalizada

Contraindicaciones:

- * Antecedentes de hipersensibilidad al clotiazepam o a otros componentes de la formulación.
- * Insuficiencia respiratoria grave.
- * Síndrome de apnea del sueño.
- * Insuficiencia hepática grave aguda o crónica (riesgo asociado de encefalopatía).
- * Miastenia gravis.
- * Glaucoma de ángulo cerrado.
- * Antecedentes de dependencia a benzodiazepinas, alcohol u otras sustancias.

Precauciones y Advertencias:

- * Embarazo: Este medicamento no debe administrarse durante el primer trimestre del embarazo. Durante los meses restantes, el fármaco sólo debe administrarse en casos de necesidad y bajo estricta supervisión médica.
- * Si el producto se prescribe a una mujer que pudiera quedar embarazada durante el tratamiento, se le recomendará que a la hora de planificar un embarazo o de detectar que está embarazada, contacte a su médico para proceder a la suspensión del tratamiento.
- * Si por estricta exigencia médica, se administra el medicamento durante una fase tardía del embarazo, o a altas dosis durante el parto, es previsible que puedan aparecer efectos sobre el neonato, como hipotermia, hipotonía y depresión respiratoria.
- * Los niños nacidos de madres que toman benzodiazepinas de forma crónica durante el último período del embarazo pueden desarrollar dependencia física, pudiendo desencadenarse un síndrome de abstinencia en el período postnatal.

- * Lactancia: No se sabe si el clonazepam se excreta en la leche materna, no obstante, la mayoría de las benzodiazepinas sí se excretan por esta vía. Los neonatos metabolizan más lentamente las benzodiazepinas, por lo que es posible la acumulación de estos fármacos y sus metabolitos, alcanzando niveles tóxicos (sedación, dificultades en la alimentación y pérdida de peso). Por lo tanto, se recomienda suspender la lactancia materna o evitar la administración de este medicamento.
- * Pediatría: La seguridad y eficacia del uso de clonazepam no han sido establecidas, por lo cual no se recomienda su uso en niños y adolescentes.
- * Geriátrica: Los pacientes geriátricos pueden mostrar una mayor sensibilidad a los efectos adversos de las benzodiazepinas sobre el SNC. Un estudio retrospectivo de control de casos ha mostrado que los ancianos en tratamiento con benzodiazepinas de acción corta tienen menor propensión a sufrir caídas y fracturas que aquellos en tratamiento con benzodiazepinas de acción prolongada. Se recomienda limitar la dosificación a la mínima eficaz y aumentarla gradualmente, si es necesario, para disminuir la posibilidad de ataxia, mareos y sedación excesiva.
- * Efectos sobre la conducción: Las benzodiazepinas tienden a producir disminución de los reflejos, pequeñas alteraciones de la coordinación psicomotriz y del estado de alerta. Por lo tanto, los pacientes tratados con estos fármacos deberían evitar en lo posible la conducción de vehículos o el manejo de maquinaria compleja, especialmente durante las primeras horas de la mañana si ha tomado el medicamento por la noche (por la somnolencia residual).
- * Tolerancia farmacológica: El efecto ansiolítico de las benzodiazepinas puede disminuir progresivamente, en caso de que el medicamento sea utilizado durante varias semanas.
- * Dependencia: El tratamiento con benzodiazepinas puede provocar el desarrollo de dependencia física y psicológica. El riesgo de dependencia se incrementa con la dosis y duración del tratamiento y también es mayor en pacientes con antecedentes de consumo de drogas o abuso de alcohol.
- * Una vez que se ha desarrollado la dependencia física, la finalización brusca del tratamiento puede provocar síntomas de abstinencia, tales como insomnio, cefaleas, ansiedad importante, mialgias, tensión muscular, intranquilidad, confusión e irritabilidad. En los casos graves se han descrito los siguientes

síntomas: despersonalización, hiperacusia, hormigueo y calambres en las extremidades, intolerancia a la luz, sonido y contacto físico, alucinaciones y convulsiones.

- * Insomnio de rebote y ansiedad: Se ha descrito un síndrome de carácter transitorio, tras la interrupción del tratamiento, caracterizado por la reaparición de los síntomas, aunque más acentuados. Se puede acompañar de otras reacciones tales como cambios en el humor, ansiedad, trastornos del sueño o intranquilidad. Ya que la probabilidad de aparición de un fenómeno de retirada/rebote es mayor después de finalizar el tratamiento bruscamente, se recomienda disminuir la dosis de forma gradual hasta su supresión definitiva.
- * Amnesia: Las benzodiazepinas pueden inducir una amnesia anterógrada. Este hecho ocurre más frecuentemente transcurridas varias horas tras la administración del medicamento, por lo que, para disminuir el riesgo asociado, los paciente deberían asegurarse de poder dormir de forma ininterrumpida durante 7-8 horas.
- * Reacciones psiquiátricas y paradójicas: Las benzodiazepinas pueden producir reacciones tales como intranquilidad, agitación, irritabilidad, agresividad, delirios, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inadecuado y otros efectos adversos sobre la conducta. En caso de que esto ocurriera, se debe suspender el tratamiento. Estas reacciones son más frecuentes en niños y ancianos.
- * Psicosis: Las benzodiazepinas no están recomendadas para el tratamiento de primera línea de la enfermedad psicótica.
- * Ansiedad asociada a depresión: Las benzodiazepinas no deben usarse solas para el tratamiento de la ansiedad asociada a la depresión (riesgo de suicidio).

No se recomienda la ingesta concomitante de alcohol, ya que puede potenciar los efectos depresores sobre el SNC.

Reacciones Adversas:

El perfil de seguridad de clonazepam es similar al del resto de las benzodiazepinas. Los efectos adversos tienen una relación directa con la dosis ingerida y la sensibilidad individual del paciente.

Las reacciones adversas que requieren atención médica son las siguientes:

Delirio; confusión; taquicardia o latidos irregulares; pérdida de memoria; depresión mental; desorientación; pérdida del sentido de la realidad; agitación; cambios conductuales; alucinaciones; disminución de la presión arterial; debilidad muscular;

picazón y/o ronchas en la piel; dolor de garganta, fiebre y escalofríos; coloración amarilla de la piel u ojos; orina de coloración ámbar u oscura; debilidad o cansancio inusual; pérdida del apetito; deposiciones decoloradas; dolor abdominal.

También se pueden producir los siguientes efectos adversos que normalmente no requieren atención médica, a menos que sean demasiado molestos o no desaparezcan durante el curso del tratamiento:

Mareos; somnolencia; visión borrosa; ataxia; dolor de cabeza; disminución de la libido; constipación; sequedad bucal.

La interrupción abrupta del tratamiento puede producir los siguientes efectos adversos: Irritabilidad, nerviosismo, dificultad para dormir, confusión, taquicardia o latidos cardíacos irregulares, depresión, convulsiones, alucinaciones.

Interacciones:

- * Otros depresores del SNC: Se puede producir una potenciación del efecto depresor sobre el SNC al administrar concomitantemente antipsicóticos (neurolepticos), hipnóticos, ansiolíticos/sedantes, antidepresivos, analgésicos narcóticos, antiepilépticos, anestésicos y antihistamínicos sedantes.
- * Inhibidores enzimáticos, tales como cimetidina, claritromicina, eritromicina, diltiazem, verapamilo, fluoxetina, fluvoxamina, indinavir, ritonavir: Los compuestos que inhiben ciertas enzimas hepáticas (particularmente el citocromo P450) pueden potenciar la actividad de las benzodiazepinas.
- * Itraconazol o ketoconazol: El uso simultáneo está contraindicado.
- * Clozapina: Se debe tener precaución cuando clozapina es administrada concomitantemente con cualquier agente que pueda producir depresión respiratoria.
- * Alcohol: El efecto sedante puede potenciarse cuando se administra este fármaco en combinación con alcohol, lo que puede afectar la capacidad de conducir o utilizar maquinaria.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis habitual en adultos:

La posología habitual es de 5 mg 2 a 3 veces al día (dosis total: 10 a 15 mg/día). La dosis debe ajustarse individualmente en función de la gravedad de los síntomas y de la respuesta terapéutica.

Casos más severos: Se recomienda una dosis de 5 mg 3 veces al día ó 10 mg 2 a 3 veces al día (dosis total: 15 a 30 mg/día).

Pacientes ancianos o con insuficiencia renal y/o hepática: Se recomienda disminuir la posología, por ejemplo, a la mitad de la dosis promedio.

La duración del tratamiento debe ser lo más breve posible. Se deberá reevaluar al paciente a intervalos regulares, incluyendo la necesidad de continuar el tratamiento, especialmente en aquellos pacientes libres de síntomas. La duración total del tratamiento no debe exceder las 8 a 12 semanas para la mayoría de los pacientes, incluyendo el período de reducción paulatina de la dosis. En ciertos casos, puede requerirse un tratamiento más prolongado, para lo cual se deberán realizar evaluaciones precisas y repetidas del estado del paciente.

Siempre se debe tener presente la modalidad de disminución gradual de la dosis al finalizar o suspender el tratamiento.

Grupo Etario: Hombres y, mujeres mayores de 18 años.

Vía de Administración: Oral. Los comprimidos dispersables se desintegran rápidamente en la boca, así que pueden ser fácilmente deglutidos con o sin agua.

Condición de Venta: Venta con Fórmula Médica

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

- Evaluación farmacológica de producto Nuevo
- Información para Prescribir Versión

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que tratándose de una molécula nueva el interesado debe allegar información preclínica completa.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe presentar estudios clínicos adicionales con comparador activo con mayor casuística por cuanto los estudios presentados no son comparativos, abiertos y de baja casuística, lo cual no permite establecer un adecuado balance riesgo beneficio.

Por último, allegar información poscomercialización analizada en los países donde se encuentre actualmene comercializado.

3.1.1.5. RIFBUTIN®

Expediente : 20111784
Radicado : 2016090809/2016105045
Fecha : 13/07/2016-03/08/2016
Interesado : Claripack S.A.
Fabricante : Vesalius Pharma S.A.S.

Composición:

Cada cápsula de gelatina dura contiene rifabutina 150 mg

Forma farmacéutica: Cápsulas de gelatina dura

Indicaciones:

- Rifbutin® está indicado como una alternativa a los macrólidos para la profilaxis de la infección diseminada por el complejo *Mycobacterium avium* (MAC) en pacientes con infección avanzada del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y que reciben tratamiento concomitante antirretroviral con un inhibidor de proteasa o un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido.
- Rifbutin® está indicado para el tratamiento de infecciones diseminadas causadas por micobacterias atípicas en pacientes infectados con VIH y que reciben tratamiento concomitante antirretroviral con un inhibidor de proteasa o un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido.
- Rifbutin® está indicado como un sustituto de la rifampicina en la profilaxis de la tuberculosis latente y el tratamiento de la tuberculosis activa en pacientes infectados con VIH que reciben tratamiento concomitante antirretroviral con un inhibidor de proteasa o un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido.

Contraindicaciones:

Rifbutin® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a las rifamicinas o a cualquiera de los componentes de la formulación. También está contraindicado en mujeres embarazadas, mujeres en periodo de lactancia y niños.

Precauciones y Advertencias:

Se debe tener especial precaución durante la prescripción de Rifbutin®, ya que requiere que la dosis sea ajustada de acuerdo a la terapia farmacológica administrada de forma concomitante; el uso concomitante de inhibidores de proteasa puede requerir una reducción en la dosis de Rifbutin® y/o del medicamento antirretroviral. También se debe tener especial precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal grave. Se debe realizar periódicamente estudios hematológicos para detectar neutropenia o trombocitopenia. Vigilar los signos y síntomas de las reacciones adversas y de hipersensibilidad, y de ser necesario suspender el medicamento. Los fluidos corporales

pueden cambiar a una coloración rojo-naranja, pudiendo decolorar lentes de contacto. Rifbutin® no debe ser usado indiscriminadamente, debiéndose realizar pruebas de susceptibilidad microbiológica y diagnóstico antes de comenzar el tratamiento.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más frecuentes con rifabutina son: dolor abdominal, astenia, dolor en el pecho, fiebre, cefalea, anemia, anorexia, dispepsia, eructo, flatulencia, náusea, vómito, mialgia, insomnio, erupción cutánea, alteración del gusto, pseudoictericia, decoloración de los fluidos corporales, hipersensibilidad, broncoespasmo, uveítis, edema corneal, miositis, diarrea asociada a *C. difficile*, poliartralgia, agranulocitosis, leucopenia, linfopenia, granulocitopenia, neutropenia, trombocitopenia y eosinofilia.

Interacciones:

La rifabutina se metaboliza parcialmente por el citocromo P450 (CYP) 3A. Los inhibidores de CYP3A aumentan las concentraciones séricas de rifabutina y uno de sus metabolitos (25-O-desacetil-rifabutina), en ocasiones a niveles tóxicos. Por ejemplo, la administración de ritonavir, un potente inhibidor del CYP3A, administrado de forma concomitante junto a la dosis diaria estándar de rifabutina (300 mg) aumenta las concentraciones séricas de rifabutina (aumento de 4 veces) y de 25-O-desacetil-rifabutina (aumento de 35 veces) y se asocia con mayores tasas de leucopenia, artralgia, decoloración de la piel, y uveítis; todos ellos reconocidos como efectos tóxicos de rifabutina o uno de sus metabolitos. Otros medicamentos que aumentan las concentraciones plasmáticas de rifabutina son claritromicina (también posiblemente otros macrólidos) y fluconazol. Por el contrario, la administración de rifabutina con un inductor del CYP3A disminuye sus concentraciones, en ocasiones a niveles ineficaces. Por ejemplo, efavirenz, un fármaco antirretroviral potente, disminuye las concentraciones séricas de rifabutina en aproximadamente un tercio.

Adicionalmente, la rifabutina tiene un efecto inductor sobre CYP3A y por tanto puede reducir las concentraciones plasmáticas de los fármacos metabolizados por esta enzima. Este efecto puede reducir la semivida de zidovudina, prednisona, digitoxina, quinidina, ketoconazol, propranolol, fenitoína, sulfonilureas y warfarina. Su efecto en las concentraciones séricas de indinavir y nelfinavir es menor que el de otras rifamicinas.

Dosificación y Grupo Etario:

Rifbutin® puede administrarse como una dosis única diaria en cualquier momento del día, independientemente de las comidas.

- Adultos

Profilaxis del complejo *Mycobacterium avium* (MAC):

Rifbutin® administrado como único agente:

Administrar 300 mg/día (2 cápsulas).

Tratamiento de infecciones por micobacterias atípicas:

Rifbutin® administrado como parte de un régimen de múltiples fármacos

Administrar de 450 mg a 600 mg/día (de 3 a 4 cápsulas); el tratamiento debe durar por lo menos 6 meses luego de que se obtengan cultivos negativos.

Profilaxis de la tuberculosis latente

Administrar 300 mg/día (2 cápsulas) durante 4 meses. Si se administra asociado a pirazinamida, administrar 300 mg/día (2 cápsulas) durante 2 meses.

Tratamiento de la tuberculosis activa:

Rifbutin® administrado como parte de un régimen de múltiples fármacos

Administrar de 300 mg a 450 mg/día (de 2 a 3 cápsulas); el tratamiento debe durar por lo menos 6 meses luego de que se obtengan cultivos negativos de esputo.

Consideraciones especiales:

Tratamiento de infecciones causadas por micobacterias en regímenes combinados con inhibidores de proteasa

Cuando Rifbutin® es utilizado junto con inhibidores de proteasa, la dosis de Rifbutin® debe ser disminuida a 150 mg/día (1 cápsula).

Tratamiento intermitente de infecciones causadas por micobacterias en regímenes combinados con inhibidores de proteasa

En regímenes de dosificación que lo permitan, se puede administrar 300 mg (2 cápsulas) dos o tres veces por semana durante 6 o 9 meses asociado a otros fármacos anti-micobacterianos. El tratamiento se deberá mantener, al menos, 4 meses después de obtener un cultivo negativo.

Tratamiento de infecciones causadas por micobacterias en regímenes combinados con efavirenz

Cuando Rifbutin® es utilizado junto con efavirenz, la dosis de Rifbutin® debe ser aumentada a un rango de 450 mg/día (3 cápsulas) ó 600 mg (4 cápsulas) dos o tres veces por semana.

-Niños

Hasta la fecha no hay suficientes datos que avalen el uso de rifabutina en niños.

-Pacientes de edad avanzada

No se proponen recomendaciones especiales de dosificación en este grupo etario.

-Pacientes con insuficiencia hepática y/o renal

La insuficiencia hepática leve no requiere una modificación de la dosis. Rifbutin® debe utilizarse con precaución en caso de insuficiencia hepática grave. La insuficiencia renal leve a moderada no requiere ningún ajuste de la dosis. La insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina por debajo de 30 mL/min) requiere una reducción del 50% de la dosis.

Nota: Cuando Rifbutin® deba administrarse como un régimen de múltiples fármacos; se deben considerar otros fármacos antimicobacterianos que no pertenezcan a la familia de la rifamicinas, tales como, isoniazida, etambutol, pirazinamida, etionamida y/o cicloserina.

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

Adicionalmente mediante 2016105045 el interesado aclara que debido a un error involuntario en la carta de solicitud se solicito declarar como nueva entidad química, lo cual no es procedente ya que se trata de una molecula con una trayectoria de aprobación y comercialización.

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

Composición:

Cada cápsula de gelatina dura contiene rifabutina 150 mg

Forma farmacéutica: Cápsulas de gelatina dura

Indicaciones:

- Rifbutin® está indicado como una alternativa a los macrólidos para la profilaxis de la infección diseminada por el complejo *Mycobacterium avium* (MAC) en pacientes con infección avanzada del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y que reciben tratamiento concomitante antirretroviral con un inhibidor de proteasa o un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido.
- Rifbutin® está indicado para el tratamiento de infecciones diseminadas causadas por micobacterias atípicas en pacientes infectados con VIH y que reciben tratamiento concomitante antirretroviral con un inhibidor de proteasa o un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido.
- Rifbutin® está indicado como un sustituto de la rifampicina en la profilaxis de la tuberculosis latente y el tratamiento de la tuberculosis activa en pacientes infectados con VIH que reciben tratamiento concomitante antirretroviral con un inhibidor de proteasa o un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido.

Contraindicaciones:

Rifbutin® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a las rifamicinas o a cualquiera de los componentes de la formulación. También está contraindicado en mujeres embarazadas, mujeres en periodo de lactancia y niños.

Precauciones y Advertencias:

Se debe tener especial precaución durante la prescripción de Rifbutin®, ya que requiere que la dosis sea ajustada de acuerdo a la terapia farmacológica administrada de forma concomitante; el uso concomitante de inhibidores de proteasa puede requerir una reducción en la dosis de Rifbutin® y/o del medicamento antirretroviral. También se debe tener especial precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal grave. Se debe realizar periódicamente estudios hematológicos para detectar neutropenia o trombocitopenia. Vigilar los signos y síntomas de las reacciones adversas y de hipersensibilidad, y de ser necesario suspender el medicamento. Los fluidos corporales pueden cambiar a una coloración rojo-naranja, pudiendo decolorar lentes de contacto. Rifbutin® no debe ser usado indiscriminadamente, debiéndose realizar pruebas de susceptibilidad microbiológica y diagnóstico antes de comenzar el tratamiento.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más frecuentes con rifabutina son: dolor abdominal, astenia, dolor en el pecho, fiebre, cefalea, anemia, anorexia, dispepsia, eructo, flatulencia, náusea, vómito, mialgia, insomnio, erupción cutánea, alteración del

gusto, pseudoictericia, decoloración de los fluidos corporales, hipersensibilidad, broncoespasmo, uveítis, edema corneal, miositis, diarrea asociada a *C. difficile*, poliartralgia, agranulocitosis, leucopenia, linfopenia, granulocitopenia, neutropenia, trombocitopenia y eosinofilia.

Interacciones:

La rifabutina se metaboliza parcialmente por el citocromo P450 (CYP) 3A. Los inhibidores de CYP3A aumentan las concentraciones séricas de rifabutina y uno de sus metabolitos (25-O-desacetil-rifabutina), en ocasiones a niveles tóxicos. Por ejemplo, la administración de ritonavir, un potente inhibidor del CYP3A, administrado de forma concomitante junto a la dosis diaria estándar de rifabutina (300 mg) aumenta las concentraciones séricas de rifabutina (aumento de 4 veces) y de 25-O-desacetil-rifabutina (aumento de 35 veces) y se asocia con mayores tasas de leucopenia, artralgia, decoloración de la piel, y uveítis; todos ellos reconocidos como efectos tóxicos de rifabutina o uno de sus metabolitos. Otros medicamentos que aumentan las concentraciones plasmáticas de rifabutina son claritromicina (también posiblemente otros macrólidos) y fluconazol. Por el contrario, la administración de rifabutina con un inductor del CYP3A disminuye sus concentraciones, en ocasiones a niveles ineficaces. Por ejemplo, efavirenz, un fármaco antirretroviral potente, disminuye las concentraciones séricas de rifabutina en aproximadamente un tercio.

Adicionalmente, la rifabutina tiene un efecto inductor sobre CYP3A y por tanto puede reducir las concentraciones plasmáticas de los fármacos metabolizados por esta enzima. Este efecto puede reducir la semivida de zidovudina, prednisona, digitoxina, quinidina, ketoconazol, propranolol, fenitoína, sulfonilureas y warfarina. Su efecto en las concentraciones séricas de indinavir y nelfinavir es menor que el de otras rifamicinas.

Dosificación y Grupo Etario:

Rifbutin® puede administrarse como una dosis única diaria en cualquier momento del día, independientemente de las comidas.

- Adultos

Profilaxis del complejo Mycobacterium avium (MAC):

Rifbutin® administrado como único agente:

Administrar 300 mg/día (2 cápsulas).

Tratamiento de infecciones por micobacterias atípicas:

Rifbutin® administrado como parte de un régimen de múltiples fármacos

Administrar de 450 mg a 600 mg/día (de 3 a 4 cápsulas); el tratamiento debe durar por lo menos 6 meses luego de que se obtengan cultivos negativos.

Profilaxis de la tuberculosis latente

Administrar 300 mg/día (2 cápsulas) durante 4 meses. Si se administra asociado a pirazinamida, administrar 300 mg/día (2 cápsulas) durante 2 meses.

Tratamiento de la tuberculosis activa:

Rifbutin® administrado como parte de un régimen de múltiples fármacos

Administrar de 300 mg a 450 mg/día (de 2 a 3 cápsulas); el tratamiento debe durar por lo menos 6 meses luego de que se obtengan cultivos negativos de esputo.

Consideraciones especiales:

Tratamiento de infecciones causadas por micobacterias en regímenes combinados con inhibidores de proteasa

Cuando Rifbutin® es utilizado junto con inhibidores de proteasa, la dosis de Rifbutin® debe ser disminuida a 150 mg/día (1 cápsula).

Tratamiento intermitente de infecciones causadas por micobacterias en regímenes combinados con inhibidores de proteasa

En regímenes de dosificación que lo permitan, se puede administrar 300 mg (2 cápsulas) dos o tres veces por semana durante 6 o 9 meses asociado a otros fármacos anti-micobacterianos. El tratamiento se deberá mantener, al menos, 4 meses después de obtener un cultivo negativo.

Tratamiento de infecciones causadas por micobacterias en regímenes combinados con efavirenz

Cuando Rifbutin® es utilizado junto con efavirenz, la dosis de Rifbutin® debe ser aumentada a un rango de 450 mg/día (3 cápsulas) ó 600 mg (4 cápsulas) dos o tres veces por semana.

-Niños

Hasta la fecha no hay suficientes datos que avalen el uso de rifabutina en niños.

-Pacientes de edad avanzada

No se proponen recomendaciones especiales de dosificación en este grupo etario.

-Pacientes con insuficiencia hepática y/o renal

La insuficiencia hepática leve no requiere una modificación de la dosis. Rifbutin® debe utilizarse con precaución en caso de insuficiencia hepática grave. La

insuficiencia renal leve a moderada no requiere ningún ajuste de la dosis. La insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina por debajo de 30 mL/min) requiere una reducción del 50% de la dosis.

Nota: Cuando Rifbutin® deba administrarse como un régimen de múltiples fármacos; se deben considerar otros fármacos antimicobacterianos que no pertenezcan a la familia de la rifamicinas, tales como, isoniazida, etambutol, pirazinamida, etionamida y/o cicloserina.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 4.1.1.1.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.

B) MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.1.3.6. TALTZ™ 80mg SOLUCIÓN

Expediente : 20112702
 Radicado : 2016102938
 Fecha : 29/07/2016
 Interesado : Eli Lilly InteramericaInc
 Fabricante : Eli Lilly andCompany

Composición: Cada jeringa prellenada o inyector (dispositivo) prellenado de Taltz™ 80 mg/mL contiene: Ixekizumab 80mg

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Taltz™ está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a severa en adultos que son candidatos a terapia sistémica.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad grave al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la fórmula cualitativa; infecciones activas clínicamente importantes (p.ej. tuberculosis activa)

Precauciones y Advertencias:

El tratamiento con Taltz™ se asocia con un aumento de la tasa de infecciones tales como infecciones del tracto respiratorio superior, candidiasis oral, conjuntivitis e infecciones por tiña.

Taltz™ se debe usar con precaución en pacientes con infección crónica clínicamente importante. Si se desarrollan tales infecciones, se debe hacer un seguimiento estrecho e interrumpir Taltz™ si el paciente no responde al tratamiento estándar o la infección llega a ser grave. No se debe continuar con Taltz™ hasta que la infección se resuelva.

Taltz™ M no se debe administrar a pacientes con tuberculosis activa (TB). Se debe considerar la posibilidad de administrar un tratamiento antituberculoso antes de comenzar el tratamiento con Taltz™ en los pacientes con TB latente.

Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones graves de hipersensibilidad, incluyendo algunos casos de angioedema, urticaria y en raras ocasiones reacciones graves de hipersensibilidad tardías (10-14 días tras la inyección) incluyendo urticaria generalizada, disnea y títulos altos de anticuerpos anti-fármaco.

Si aparece una reacción de hipersensibilidad grave, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Taltz™ e iniciar el tratamiento apropiado.

Enfermedad inflamatoria intestinal

Se han notificado casos de novo o exacerbaciones de enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa. Se debe tener precaución cuando se prescriba Taltz™ a pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, y los pacientes deben ser vigilados estrechamente.

Inmunizaciones

Taltz™ no se debe administrar simultáneamente con vacunas elaboradas con microorganismos vivos.

No se dispone de datos sobre la respuesta a vacunas elaboradas con microorganismos vivos; no existen datos suficientes sobre la respuesta a vacunas inactivadas.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmolde sodio (23 mg) por 80 mg de dosis, por loque se considera esencialmente “libre desodio”.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Mujeres en edad fértil:

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y durante al menos 10 semanas después del tratamiento.

Embarazo:

No se dispone de datos suficientes sobre el uso de ixekizumab en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en lo que respecta al embarazo, el desarrollo embrionario o fetal, el parto o el desarrollo postnatal. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Taltz™ en el embarazo.

Lactancia:

Se desconoce si ixekizumab se excreta en leche materna o se absorbe sistemáticamente tras la ingestión en humanos. Sin embargo, ixekizumab se excreta a niveles bajos en leche de monos cynomolgus. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Taltz™ tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad:

No se ha evaluado el efecto de ixekizumab sobre la fertilidad humana. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

La influencia de Taltz™ sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas al medicamento (RAMs) notificadas con mayor frecuencia fueron las reacciones en el lugar de la inyección e infecciones del tracto respiratorio superior (con mayor frecuencia nasofaringitis).

Reacciones en el lugar de la inyección:

Las reacciones en el lugar de la inyección observadas de forma más frecuente fueron eritema y dolor. Estas reacciones fueron principalmente de intensidad leve a moderada y no dieron lugar a la interrupción de Taltz™.

Infecciones:

Durante la fase controlada con placebo de los estudios clínicos de fase III de psoriasis en placas, se reportaron infecciones en el 27,2% de los pacientes tratados con Taltz™ hasta las 12 semanas comparado con el 22,9% de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de las infecciones se consideraron no graves y de intensidad leve a moderada, la mayoría no necesitó interrupción del tratamiento. Se presentaron infecciones graves en 13 (0,6%) de los pacientes tratados con Taltz™ y en 3 (0,4%) de los pacientes tratados con placebo. Las infecciones se reportaron durante todo el periodo de tratamiento en el 52,8% de los pacientes tratados con Taltz™ (46,9 por 100 pacientes-año). En el 1,6 % de los pacientes tratados con Taltz™ (1,5 por 100 pacientes-año) se notificaron infecciones graves.

Evaluación de laboratorio de la neutropenia y trombocitopenia:

El 9% de los pacientes que recibieron Taltz™ desarrollaron neutropenia. En la mayoría de los casos, el recuento de neutrófilos en sangre fue ≥ 1.000 células/mm³. Estos niveles de neutropenia pueden persistir, fluctuar o ser transitorios. El 0,1% de los pacientes que recibieron Taltz™, mostraron un recuento de neutrófilos < 1.000 células/mm³. En general, la neutropenia no necesitó la interrupción de Taltz™. El 3% de los pacientes expuestos a Taltz™ pasaron de un valor de plaquetas normal en el nivel basal a un valor de plaquetas entre <150.000 células/mm³ y ≥ 75.000 células/mm³. La trombocitopenia puede persistir, fluctuar o ser transitoria.

Inmunogenicidad:

Aproximadamente el 9-17% de los pacientes tratados con Taltz™ a la dosis terapéutica recomendada, desarrollaron anticuerpos antifármaco, la mayoría de los cuales fueron a títulos bajos y no asociados con reducción de la respuesta clínica de hasta 60 semanas de tratamiento.

Sin embargo, aproximadamente el 1% de los pacientes tratados con Taltz™ tuvieron anticuerpos neutralizantes confirmados que se asociaron a concentraciones bajas de fármaco y a disminución en la respuesta clínica. No se ha establecido con claridad una asociación entre inmunogenicidad y acontecimientos adversos que aparecieron con el tratamiento.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

Interacciones:

No se ha evaluado la seguridad de Taltz™ en combinación con otros agentes inmunomoduladores o con fototerapia.

No se han llevado a cabo estudios específicos de interacción farmacológica in vivo. No se ha documentado el papel de IL-17 en la regulación de las enzimas CYP450. Sin embargo, la formación de algunas enzimas CYP450 se suprime por niveles aumentados de citocinas durante la inflamación crónica. Por tanto, los tratamientos antiinflamatorios, como ixekizumab, un inhibidor de IL17A, podrían normalizar los niveles de CYP450 y en consecuencia, disminuir la exposición de los medicamentos concomitantes metabolizados por el CYP450. Por lo que no se puede excluir que exista un efecto clínico relevante sobre medicamentos de estrecho margen terapéutico que sean sustratos de CYP450, donde la dosis se ajusta de forma individual (p. ej. warfarina). Cuando se inicie el tratamiento con ixekizumab en pacientes tratados con

este tipo de medicamentos, se debe considerar la realización de monitorización terapéutica

Dosificación y Grupo Etario:

Posología:

La dosis recomendada es de 160 mg por inyección subcutánea (dos inyecciones de 80mg) en la semana 0, seguido de 80 mg (una inyección) en las semanas 2, 4, 6, 8, 10 y 12, seguido de una dosis de mantenimiento de 80mg (una inyección) cada 4 semanas. En los pacientes que no muestren una respuesta tras 16 a 20 semanas de tratamiento, se debe considerar interrumpir el tratamiento. Algunos pacientes con una respuesta parcial al inicio, pueden posteriormente mejorar con un tratamiento continuado más allá de las 20 semanas.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años):

No es necesario un ajuste de la dosis. La información en pacientes ≥ 75 años es escasa.

Insuficiencia renal o hepática:

No se ha estudiado Taltz™ en estas poblaciones de pacientes. No se pueden hacer recomendaciones posológicas.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Taltz™ en niños ni adolescentes de 6 a 18 años. No se dispone de datos.

El uso de Taltz™ en niños menores de 6 años para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a severa no es relevante.

Forma de administración:

Vía subcutánea.

Taltz™ se administra por inyección subcutánea. Los lugares de inyección se pueden alternar. En la medida de lo posible, se deben evitar como lugares de inyección las zonas de la piel que muestren signos de psoriasis. La solución/la jeringa/el inyector (dispositivo) no se debe agitar.

Si el profesional sanitario lo considera apropiado, los pacientes se pueden autoinyectar Taltz™ tras una formación adecuada en técnica de inyección subcutánea.

Sin embargo, el médico debe garantizar un seguimiento adecuado de los pacientes.

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 los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación Farmacológica para producto Biológico Nuevo
- Protección de datos
- Inserto Versión Marzo 2015 (CDS12MAR15)
- Resumen de las Características del Producto Versión 01 en Español
- Metanálisis Versión 8.0

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

3.1.2. PRODUCTO NUEVO

3.1.2.1. ONIVYDE (IRINOTECAN LIPOSOME INJECTION) SOLUCIÓN INYECTABLE 5mg/5mL

Expediente : 20105680
 Radicado : 2016019097
 Fecha : 29/07/2016
 Interesado : Baxalta Colombia S.A.S
 Fabricante : Merrimack Pharmaceuticals, Inc.

Composición: Cada vial contiene 5mg/mL de Cloruro de Irinotecan Trihidrato en una dispersión liposómica

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Onivyde® está indicado, en combinación con fluorouracilo y leucovorina, para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma metastásico del páncreas tras la progresión de la enfermedad después del tratamiento con gemcitabina.

Limitación de uso: Onivyde® no está indicado como agente único para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma del páncreas metastásico.

Contraindicaciones: Onivyde® está contraindicado en pacientes que han sufrido reacciones de hipersensibilidad severa a Onivyde® o al clorhidrato de Irinotecan.

Precauciones y Advertencias:
 Neutropenia Severa:

Onivyde® puede causar neutropenia severa o potencialmente fatal y sepsis neutropénica fatal. En el estudio 1 la incidencia de sepsis neutrogénica fatal fue del 0.8% entre los pacientes que recibían Onivyde®: Se produjo en uno de cada 117 pacientes en el brazo de Onivyde® más Fluorouracilo/leucovorina (Onyvide /5-FU/LV) y en uno de 147 pacientes que recibían Onivyde® como agente único. Se produjo neutropenia severa o potencialmente fatal en el 20% de los pacientes que recibían Onyvide/5-FU/LV comparados el 2% de los pacientes que recibían Fluorouracilo/leucovorina (Onyvide/5-FU/LV). Se produjo fiebre neutropénica/sepsis neutrogénica grado 3 o 4 en el 3% de los pacientes que recibían Onyvide/5FU/LV; y no se produjo en pacientes que recibían 5-FU/LV.

En pacientes que recibían Onyvide/5-FU/LV, la incidencia de neutropenia grado 3 o 4 fue mayor en los pacientes asiáticos (18 de 33 (55%)) comparados con los pacientes blancos (13 de 73 (18%))

Se documentó fiebre neutropénica/sepsis neutrogénica en el 6% de los pacientes asiáticos comparados con el 1% de los pacientes blancos.

Supervise el conteo total de células sanguíneas los días 1 y 8 de cada ciclo, y más frecuentemente si está clínicamente indicado. Suspenda la administración de Onyvide si el conteo absoluto de neutrófilos (CAN) es inferior a 1500mm^3 o si se produce fiebre neutropénica. Reanude la administración de Onyvide cuando el CAN sea de 1500mm^3 o superior. Después de la recuperación, reduzca la dosis de ONYVIDE con neutropenia o fiebre neutropénica grado 3-4 en los ciclos posteriores.

Diarrea Severa:

Onyvide puede causar diarrea severa y potencialmente fatal. No administre Onyvide con obstrucción intestinal.

La diarrea potencial o potencialmente fatal siguió uno de dos patrones: Diarrea de aparición tardía (Inicio más de 24 horas después de la quimioterapia) y diarrea de aparición temprana (Inicio en las 24 horas antes de la quimioterapia, produciéndose en ocasiones con otros síntomas de reacción colinérgica).

Un mismo paciente puede presentar ambos tipos de diarrea, temprano y tardía. En el estudio 1 se produjo diarrea grado 3 o 4 en el 13% de los que recibían Onyvide /5-FU/LV comparados con el 4% de quienes recibían 5-FU/LV.

La incidencia de diarrea de aparición tardía grado 3 o 4 fue del 9% en los pacientes que recibían Onyvide /5-FU/LV comparados con el 4% en los pacientes que recibían 5-FU/LV. La incidencia de diarrea de aparición temprana grado 3 o 4 fue del 3% en los pacientes que recibían Onyvide /5-FU/LV comparados con la ausencia de diarrea de aparición temprana grado 3 o 4 en los pacientes que recibían 5-FU/LV. De aquellos pacientes que recibían Onyvide /5-FU/LV en el Estudio 1, al 34% se le administró loperamida para la diarrea de aparición tardía y al 26% se le administró atropina para la diarrea de aparición temprana. Suspenda la administración de Onyvide con diarrea grado 2-4. Inicie con Loperamida para la diarrea de aparición tardía de cualquier

gravedad. Administre entre 0.25mg a 1mg de atropina por vía Intravenosa o subcutánea (Salvo que esté clínicamente contraindicada) para la diarrea de aparición temprana de cualquier gravedad. Tras la recuperación a diarrea fase 1, reanude la administración de Onyvide a una dosis reducida.

Enfermedad Pulmonar Intersticial:

El clorhidrato de Irinotecan puede causar Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI) severa y fatal. Suspenda la administración de Onyvide en pacientes con disnea, tos y fiebre recientes y progresivas, a la espera de la evaluación diagnóstica.

Suspenda la administración de Onyvide en pacientes con diagnóstico confirmado de EPI.

Reacción de Hipersensibilidad Severa:

El clorhidrato de Irinotecan puede causar reacciones de hipersensibilidad severas, incluyendo reacciones anafilácticas. Descontinúe de forma permanente la administración de Onyvide en pacientes que sufran una reacción de hipersensibilidad severa.

Toxicidad Fetal y Embrionaria:

Basándose en datos de animales con clorhidrato de Irinotecan y el mecanismo de acción de Onyvide, Onyvide puede causar daño fetal si es administrado a una mujer embarazada. Se observó toxicidad fetal y teratogenicidad después del tratamiento después del tratamiento con Clorhidrato de Irinotecan, en dosis que representan exposiciones al Irinotecan inferiores a las obtenidas con 70mg/m² de Onyvide en humanos, administradas en conejas y ratas embarazadas deben ser informadas de riesgo potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil ser informadas de la necesidad de emplear un anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Onyvide y durante un mes después de la dosis final.

Reacciones Adversas:

Las siguientes reacciones adversas al medicamento:

- *Neutropenia Severa
- *Diarrea Severa
- *Reacciones de Hipersensibilidad severa

Interacciones:

Inductores potentes de CYP3A4: Evitar en lo posible el uso de inductores potentes CYP3A4. Sustituir las terapias inductoras no enzimáticas como mínimo dos semanas antes del inicio de Onyvide®

Inhibidores potentes de CYP3A4: Evitar en lo posible el uso de inhibidores potentes de CYP3A4 o UGT1A1; descontinuar los inhibidores potentes de CYP3A4 como mínimo 1 semana antes del tratamiento.

Dosificación y Grupo Etario:

Administrar Onyvide® antes de la leucovorina y del fluorouracilo.

La dosis recomendada de Onyvide® es de 70mg/m² administrados mediante infusión intravenosa durante 90 minutos cada 2 semanas.

La dosis inicial recomendada de Onyvide® en pacientes homocigóticos para el alelo UGT1A1* 28 es de 50mg/m² mediante infusión intravenosa durante 90 minutos. Si se toleran aumentar la dosis de Onyvide® a 70mg/m² en ciclos posteriores.

No hay dosis recomendada de Onyvide® para pacientes con bilirrubina sérica por encima del límite superior al normal.

Administrar un corticosteroide y un antiemético 30 minutos antes del ONYVIDE®.

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con Fórmula Médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016006636 generado por concepto emitido mediante Acta No. 11 de 2016 para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica y la aprobación de la Información para Prescribir Versión 10/2015 (Folio 818)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no se ajustó a lo solicitado en el Acta No. 11 de 2016, numeral 3.1.1.7., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia por cuanto la información clínica presentada en el estudio NAPOLI-1 no ofrece resultados clínicamente relevantes en cuanto a sobrevida global y supervivencia libre de progresión en la indicación. Adicionalmente, de los efectos adversos serios tales como anemia leucopenia, trombocitopenia, diarrea, entre otros.

Por último, el análisis comparativo entre la forma liposomal y no liposomal no muestra diferencias relevantes en el estudio presentado (PEP02-MM-398).

3.1.3. PRODUCTOS BIOLÓGICOS

3.1.3.1. RECORMON POLVO LIOFILIZADO 50.000 UI /10 mL

Expediente : 20033691
Radicado : 2016097483
Fecha : 19/07/2016

Interesado : Productos Roche S.A
Fabricante : Roche Diagnostics GMBH

Composición: Cada vial contiene 50000 UI de epoetina beta

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de la anemia asociada a insuficiencia renal crónica (anemia renal) en pacientes sometidos a diálisis peritoneal. Tratamiento de la anemia renal sintomática en pacientes todavía no sometidos a diálisis peritoneal.

Tratamiento de la anemia en pacientes con tumores hematológicos (mieloma múltiple, LNH de bajo grado y LLC) y con una carencia relativa de eritropoyetina y sometidos a tratamiento antitumoral.

Contraindicaciones: No administrar a pacientes con hipertensión difícil de controlar, alérgicos a alguno de sus componentes o al ácido benzoico, un metabolito del alcohol bencílico.

Precauciones y Advertencias:

Recormon debe utilizarse con precaución en presencia de anemia refractaria con exceso de blastos en transformación, epilepsia, trombocitosis o insuficiencia hepática crónica. De igual modo, debe comprobarse que el paciente no sufre una carencia de ácido fólico o vitamina B12, ya que reduciría la eficacia de Recormon.

Reacciones Adversas:

De acuerdo con los resultados de los ensayos clínicos en 1725 pacientes, es de esperarse reacciones adversas en aproximadamente un 8% de los pacientes tratados con Recormon.

Pacientes con anemia por insuficiencia renal crónica:

Las reacciones adversas más frecuentes (frecuencia del 1-10%), en especial durante la fase inicial del tratamiento con Recormon, son los episodios hipertensivos consistentes en hipertensión o crisis hipertensivas con o sin síntomas de tipo encefalopático (por ejemplo: cefalea y estado confusional, trastornos sensitivomotores –como alteraciones del habla o deterioro de la marcha– e incluso crisis tónicoclónicas). Estas elevaciones de la tensión arterial pueden producirse en pacientes normotensos o pueden consistir en un agravamiento de una hipertensión ya existente.

Pueden producirse trombosis de la fístula arteriovenosa, sobre todo en pacientes con tendencia a la hipotensión y en los que hayan presentado complicaciones de la fístula (por ejemplo: estenosis, aneurismas). En la mayoría de los casos, se observa una

reducción de los valores séricos de ferritina al mismo tiempo que un aumento de la Hb. También se han descrito casos aislados de aumentos transitorios de potasio y fosfatos en suero.

Pacientes con cáncer tratados con quimioterapia que presentan anemia sintomática:

Los episodios hipertensivos son reacciones adversas frecuentes (1-10%), en especial durante la fase inicial del tratamiento:

En algunos pacientes se observa una reducción de los valores de hierro sérico.

Los estudios clínicos han mostrado una mayor frecuencia de episodios tromboembólicos en los pacientes con cáncer tratados con Recormon que en los sujetos de control no tratados o tratados con placebo. En los pacientes tratados con Recormon, esta incidencia era del 7%, frente al 4% en los sujetos de control ("frecuente" en ambos casos); ahora bien, no se ha asociado a un aumento de la mortalidad tromboembólica en comparación con los sujetos de control.

Pacientes que siguen un programa de predonación de sangre autóloga:

En pacientes que seguían un programa de predonación de sangre autóloga se ha descrito una frecuencia ligeramente superior de episodios tromboembólicos, pero no se pudo establecer una relación causal con el tratamiento con Recormon.

Puede producirse una ferropenia transitoria.

Recién nacidos prematuros

La reducción de los valores séricos de ferritina es muy frecuente (> 10%).

Experiencia tras la comercialización:

Se han descrito casos aislados de aplasia eritrocitaria pura (AEP) por anticuerpos neutralizantes antieritropoyetina asociados al tratamiento con Recormon.

Con la excepción de la aplasia eritrocitaria pura (AEP) por anticuerpos antieritropoyetina, la información sobre seguridad obtenida en la farmacovigilancia tras la comercialización refleja el perfil de acontecimientos adversos esperado en estas poblaciones y el perfil de reacciones adversas de la epoetina beta.

Interacciones:

La experiencia clínica no muestra ningún indicio de posibles interacciones de Recormon con otros medicamentos.

Dosificación y Grupo Etario:

Tratamiento de pacientes anémicos con insuficiencia renal crónica:

La solución reconstituida puede administrarse por vía subcutánea o intravenosa.

Si la vía elegida es la intravenosa, se inyectará la solución a lo largo de 2 minutos, aproximadamente; por ejemplo a los pacientes hemodializados a través de la fístula arteriovenosa al final de la diálisis.

En los pacientes no hemodializados debe preferirse siempre la administración subcutánea, con objeto de evitar la punción de venas periféricas.

En los pacientes con IRC, el objetivo del tratamiento es alcanzar un valor de Hb de 10-12 g/dL. No debe superarse una cifra de Hb de 12 g/dL.

Si el aumento de la hemoglobina es superior a 2 g/dL (1,3 mmol/L) en 4 semanas, deberá contemplarse una reducción apropiada de la dosis. En presencia de hipertensión o de enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares o vasculares periféricas ya existentes, el aumento semanal de Hb y el valor diana de Hb deberán determinarse de forma individualizada, teniendo en cuenta el cuadro clínico. Debe mantenerse una vigilancia estrecha de los pacientes para garantizar la utilización de la dosis más baja posible de Recormon que proporcione un control adecuado de los síntomas de anemia.

El tratamiento con Recormon consta de dos fases.

1. Fase de corrección

- Administración subcutánea (todas las formas farmacéuticas):

La dosis inicial es de 3 x 20 UI/kg de peso por semana. Puede aumentarse la dosis cada 4 semanas en 3 x 20 UI/kg por semana si el incremento de la Hb no es suficiente (< 0,25 g/dL por semana).

La dosis semanal puede fraccionarse en dosis diarias.

- Administración intravenosa (polvo y disolvente para solución inyectable y jeringas precargadas únicamente):

La dosis inicial es de 3 x 40 UI/kg por semana. Al cabo de 4 semanas, puede aumentarse la dosis a 80 UI/kg (tres veces por semana). Si es preciso aumentarla de nuevo, deberá hacerse a razón de 20 UI/kg tres veces por semana, a intervalos mensuales.

La dosis máxima no debe exceder de 720 UI/kg/semana por ninguna de ambas vías de administración.

2. Fase de mantenimiento

Para mantener el valor diana de Hb de aproximadamente 10-12 g/dL, primero debe reducirse la dosis a la mitad de la previamente administrada. A continuación, se ajustará la dosis a intervalos de dos a cuatro semanas, de manera individualizada en cada paciente (dosis de mantenimiento). Si la administración es subcutánea, la dosis semanal puede administrarse en una inyección o fraccionarse en tres o siete dosis a la semana. Los pacientes que permanezcan estables con el régimen de una sola dosis

semanal pueden pasar a una sola administración cada dos semanas. En este caso, puede ser necesario un aumento de la dosis.

Por lo general, el tratamiento con Recormon es de larga duración. Ahora bien, se lo puede interrumpir en cualquier momento en caso de necesidad. Los datos sobre la pauta de una vez a la semana se han obtenido de estudios clínicos con una duración del tratamiento de 24 semanas.

Tratamiento de la anemia sintomática en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia:

La solución reconstituida se administra por vía subcutánea; la dosis semanal puede administrarse en una única inyección o fraccionarse en 3-7 dosis semanales.

La dosis inicial recomendada es de 30.000 UI por semana (equivalentes a aproximadamente 450 UI/kg de peso por semana en un paciente de peso medio).

El tratamiento con Recormon está indicado cuando el valor de hemoglobina es ≤ 11 g/dL (6.83 mmol/L). El valor de hemoglobina no debe exceder de 13 g/dL (8.07 mmol/L).

Si al cabo de 4 semanas se ha elevado el valor de hemoglobina por lo menos en 1 g/dL (0.62 mmol/L), debe mantenerse la dosis utilizada. Si el valor de hemoglobina no se ha elevado por lo menos en 1 g/dL (0.62 mmol/L), debe considerarse una dosis semanal el doble de alta.

Si al cabo de 8 semanas no se ha elevado el valor de hemoglobina por lo menos en 1 g/dL (0.62 mmol/L), no es probable que haya respuesta y debe suspenderse el tratamiento.

El tratamiento debe proseguirse hasta 4 semanas después de finalizada la quimioterapia.

La dosis máxima no debe exceder de 60.000 UI por semana.

Una vez alcanzado el objetivo terapéutico en un paciente determinado, debe reducirse la dosis en un 25-50% para mantener la concentración de hemoglobina en ese nivel. Si es necesario, puede reducirse la dosis aún más con el fin de que la concentración de hemoglobina no supere los 13 g/dL.

Si el aumento de la concentración de hemoglobina en 4 semanas es superior a 2 g/dL (1.3 mmol/L), debe reducirse la dosis en un 25-50%.

Tratamiento para aumentar la cantidad de sangre autóloga:

La solución reconstituida se administra por vía intravenosa, a lo largo de unos 2 minutos, o por vía subcutánea.

Recormon se administra dos veces por semana, durante 4 semanas. Cuando el hematocrito del paciente permita la donación de sangre, es decir, cuando sea $\geq 33\%$, se administrará Recormon al final de la donación.

En ningún momento del tratamiento debe sobrepasarse un hematocrito del 48%.

La dosis ha de determinarla el equipo quirúrgico en cada paciente, individualmente, a partir del volumen requerido de sangre predonada y de la reserva endógena de eritrocitos:

1. El volumen necesario de sangre predonada dependerá de la pérdida prevista de sangre, del uso de medios para conservarla y del estado físico del paciente. Este volumen debería ser el que se prevea que será suficiente para evitar transfusiones de sangre homóloga.

La cantidad requerida de sangre predonada se expresa en unidades, equivaliendo una unidad del nomograma a 180 ml de eritrocitos.

2. La capacidad de donar sangre depende fundamentalmente del volumen sanguíneo del paciente y del hematocrito basal. Una y otra variables determinan la reserva eritrocitaria endógena, la cual puede calcularse mediante la fórmula siguiente:

- Reserva eritrocitaria endógena = volumen sanguíneo (ml) x (hematocrito - 33) ÷ 100
- Mujeres: volumen sanguíneo (ml) = 41 (ml/kg) x peso corporal (kg) + 1200 (ml)
- Hombres: volumen sanguíneo (ml) = 44 (ml/kg) x peso corporal (kg) + 1600 (ml) (peso corporal ≥ 45 kg)

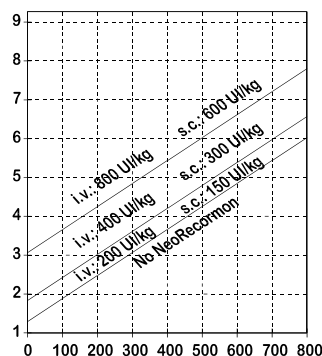
La indicación para un tratamiento con Recormon y, en su caso, la dosis única debe determinarse en función del volumen requerido de sangre predonada y la reserva endógena de eritrocitos, según los gráficos siguientes:

Paciente femenina
Volumen necesario de sangre predonada

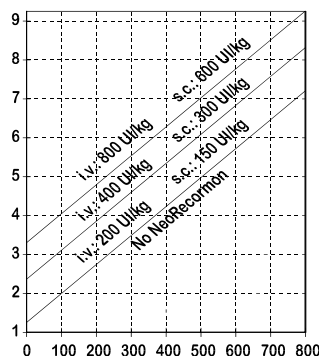
Paciente masculino
Volumen necesario de sangre Predonada

Reserva eritrocitaria endógena [mI]

Reserva eritrocitaria endógena [mI]



[Unidades]



[Unidades]

La dosis así determinada se administra dos veces por semana, durante 4 semanas. La dosis máxima no debe exceder de 1.600 UI/kg/semana por vía intravenosa o de 1200 UI/kg/semana por vía subcutánea.

Prevención de la anemia de la prematuridad:

Para esta indicación, solamente puede utilizarse la solución inyectable en jeringas precargadas.

La solución se administra por vía subcutánea en una dosis de 3 x 250 UI/kg de peso por semana. El tratamiento con Recormon debe iniciarse lo antes posible, preferiblemente en los tres primeros días de vida. En los recién nacidos prematuros que hayan recibido una transfusión antes de iniciar el tratamiento con Recormon no es probable que el efecto favorable sea tan alto como el observado en los recién nacidos que no han recibido ninguna transfusión. La duración del tratamiento debe ser de 6 semanas.

Vía de Administración: Subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora 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 diciembre 2012
- Información para información versión diciembre 2012

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

Composición: Cada vial contiene 50000 UI de epoetina beta

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de la anemia asociada a insuficiencia renal crónica (anemia renal) en pacientes sometidos a diálisis peritoneal. Tratamiento de la anemia renal sintomática en pacientes todavía no sometidos a diálisis peritoneal.

Tratamiento de la anemia en pacientes con tumores hematológicos (mieloma múltiple, LNH de bajo grado y LLC) y con una carencia relativa de eritropoyetina y sometidos a tratamiento antitumoral.

Contraindicaciones: No administrar a pacientes con hipertensión difícil de controlar, alérgicos a alguno de sus componentes o al ácido benzoico, un metabolito del alcohol bencílico.

Precauciones y Advertencias:

Recormon debe utilizarse con precaución en presencia de anemia refractaria con exceso de blastos en transformación, epilepsia, trombocitosis o insuficiencia hepática crónica. De igual modo, debe comprobarse que el paciente no sufre una carencia de ácido fólico o vitamina B12, ya que reduciría la eficacia de Recormon.

Reacciones Adversas:

De acuerdo con los resultados de los ensayos clínicos en 1725 pacientes, es de esperarse reacciones adversas en aproximadamente un 8% de los pacientes tratados con Recormon.

Pacientes con anemia por insuficiencia renal crónica:

Las reacciones adversas más frecuentes (frecuencia del 1-10%), en especial durante la fase inicial del tratamiento con Recormon, son los episodios hipertensivos consistentes en hipertensión o crisis hipertensivas con o sin síntomas de tipo encefalopático (por ejemplo: cefalea y estado confusional, trastornos sensitivomotores –como alteraciones del habla o deterioro de la marcha– e incluso crisis tónicoclónicas). Estas elevaciones de la tensión arterial

pueden producirse en pacientes normotensos o pueden consistir en un agravamiento de una hipertensión ya existente.

Pueden producirse trombosis de la fístula arteriovenosa, sobre todo en pacientes con tendencia a la hipotensión y en los que hayan presentado complicaciones de la fístula (por ejemplo: estenosis, aneurismas). En la mayoría de los casos, se observa una reducción de los valores séricos de ferritina al mismo tiempo que un aumento de la Hb. También se han descrito casos aislados de aumentos transitorios de potasio y fosfatos en suero.

Pacientes con cáncer tratados con quimioterapia que presentan anemia sintomática:

Los episodios hipertensivos son reacciones adversas frecuentes (1-10%), en especial durante la fase inicial del tratamiento:

En algunos pacientes se observa una reducción de los valores de hierro sérico.

Los estudios clínicos han mostrado una mayor frecuencia de episodios tromboembólicos en los pacientes con cáncer tratados con Recormon que en los sujetos de control no tratados o tratados con placebo. En los pacientes tratados con Recormon, esta incidencia era del 7%, frente al 4% en los sujetos de control (“frecuente” en ambos casos); ahora bien, no se ha asociado a un aumento de la mortalidad tromboembólica en comparación con los sujetos de control.

Pacientes que siguen un programa de predonación de sangre autóloga:

En pacientes que seguían un programa de predonación de sangre autóloga se ha descrito una frecuencia ligeramente superior de episodios tromboembólicos, pero no se pudo establecer una relación causal con el tratamiento con Recormon.

Puede producirse una ferropenia transitoria.

Recién nacidos prematuros

La reducción de los valores séricos de ferritina es muy frecuente (> 10%).

Experiencia tras la comercialización:

Se han descrito casos aislados de aplasia eritrocitaria pura (AEP) por anticuerpos neutralizantes antieritropoyetina asociados al tratamiento con Recormon.

Con la excepción de la aplasia eritrocitaria pura (AEP) por anticuerpos antieritropoyetina, la información sobre seguridad obtenida en la farmacovigilancia tras la comercialización refleja el perfil de acontecimientos adversos esperado en estas poblaciones y el perfil de reacciones adversas de la epoetina beta.

Interacciones:

La experiencia clínica no muestra ningún indicio de posibles interacciones de Recormon con otros medicamentos.

Dosificación y Grupo Etario:

Tratamiento de pacientes anémicos con insuficiencia renal crónica:

La solución reconstituida puede administrarse por vía subcutánea o intravenosa.

Si la vía elegida es la intravenosa, se inyectará la solución a lo largo de 2 minutos, aproximadamente; por ejemplo a los pacientes hemodializados a través de la fístula arteriovenosa al final de la diálisis.

En los pacientes no hemodializados debe preferirse siempre la administración subcutánea, con objeto de evitar la punción de venas periféricas.

En los pacientes con IRC, el objetivo del tratamiento es alcanzar un valor de Hb de 10-12 g/dL. No debe superarse una cifra de Hb de 12 g/dL.

Si el aumento de la hemoglobina es superior a 2 g/dL (1,3 mmol/L) en 4 semanas, deberá contemplarse una reducción apropiada de la dosis. En presencia de hipertensión o de enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares o vasculares periféricas ya existentes, el aumento semanal de Hb y el valor diana de Hb deberán determinarse de forma individualizada, teniendo en cuenta el cuadro clínico. Debe mantenerse una vigilancia estrecha de los pacientes para garantizar la utilización de la dosis más baja posible de Recormon que proporcione un control adecuado de los síntomas de anemia.

El tratamiento con Recormon consta de dos fases.

1. Fase de corrección

- Administración subcutánea (todas las formas farmacéuticas):

La dosis inicial es de 3 x 20 UI/kg de peso por semana. Puede aumentarse la dosis cada 4 semanas en 3 x 20 UI/kg por semana si el incremento de la Hb no es suficiente (< 0,25 g/dL por semana).

La dosis semanal puede fraccionarse en dosis diarias.

- Administración intravenosa (polvo y disolvente para solución inyectable y jeringas precargadas únicamente):

La dosis inicial es de 3 x 40 UI/kg por semana. Al cabo de 4 semanas, puede aumentarse la dosis a 80 UI/kg (tres veces por semana). Si es preciso aumentarla de nuevo, deberá hacerse a razón de 20 UI/kg tres veces por semana, a intervalos mensuales.

La dosis máxima no debe exceder de 720 UI/kg/semana por ninguna de ambas vías de administración.

2. Fase de mantenimiento

Para mantener el valor diana de Hb de aproximadamente 10-12 g/dL, primero debe reducirse la dosis a la mitad de la previamente administrada. A continuación, se ajustará la dosis a intervalos de dos a cuatro semanas, de manera individualizada en cada paciente (dosis de mantenimiento). Si la administración es subcutánea, la dosis semanal puede administrarse en una inyección o fraccionarse en tres o siete dosis a la semana. Los pacientes que permanezcan estables con el régimen de una sola dosis semanal pueden pasar a una sola administración cada dos semanas. En este caso, puede ser necesario un aumento de la dosis.

Por lo general, el tratamiento con Recormon es de larga duración. Ahora bien, se lo puede interrumpir en cualquier momento en caso de necesidad. Los datos sobre la pauta de una vez a la semana se han obtenido de estudios clínicos con una duración del tratamiento de 24 semanas.

Tratamiento de la anemia sintomática en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia:

La solución reconstituida se administra por vía subcutánea; la dosis semanal puede administrarse en una única inyección o fraccionarse en 3-7 dosis semanales.

La dosis inicial recomendada es de 30.000 UI por semana (equivalentes a aproximadamente 450 UI/kg de peso por semana en un paciente de peso medio).

El tratamiento con Recormon está indicado cuando el valor de hemoglobina es ≤ 11 g/dL (6.83 mmol/L). El valor de hemoglobina no debe exceder de 13 g/dL (8.07 mmol/L).

Si al cabo de 4 semanas se ha elevado el valor de hemoglobina por lo menos en 1 g/dL (0.62 mmol/L), debe mantenerse la dosis utilizada. Si el valor de hemoglobina no se ha elevado por lo menos en 1 g/dL (0.62 mmol/L), debe considerarse una dosis semanal el doble de alta.

Si al cabo de 8 semanas no se ha elevado el valor de hemoglobina por lo menos en 1 g/dL (0.62 mmol/L), no es probable que haya respuesta y debe suspenderse el tratamiento.

El tratamiento debe proseguirse hasta 4 semanas después de finalizada la quimioterapia.

La dosis máxima no debe exceder de 60.000 UI por semana.

Una vez alcanzado el objetivo terapéutico en un paciente determinado, debe reducirse la dosis en un 25-50% para mantener la concentración de hemoglobina en ese nivel. Si es necesario, puede reducirse la dosis aún más con el fin de que la concentración de hemoglobina no supere los 13 g/dL.

Si el aumento de la concentración de hemoglobina en 4 semanas es superior a 2 g/dL (1.3 mmol/L), debe reducirse la dosis en un 25-50%.

Tratamiento para aumentar la cantidad de sangre autóloga:

La solución reconstituida se administra por vía intravenosa, a lo largo de unos 2 minutos, o por vía subcutánea.

Recormon se administra dos veces por semana, durante 4 semanas. Cuando el hematocrito del paciente permita la donación de sangre, es decir, cuando sea $\geq 33\%$, se administrará Recormon al final de la donación.

En ningún momento del tratamiento debe sobrepasarse un hematocrito del 48%.

La dosis ha de determinarla el equipo quirúrgico en cada paciente, individualmente, a partir del volumen requerido de sangre predonada y de la reserva endógena de eritrocitos:

1. El volumen necesario de sangre predonada dependerá de la pérdida prevista de sangre, del uso de medios para conservarla y del estado físico del paciente. Este volumen debería ser el que se prevea que será suficiente para evitar transfusiones de sangre homóloga.

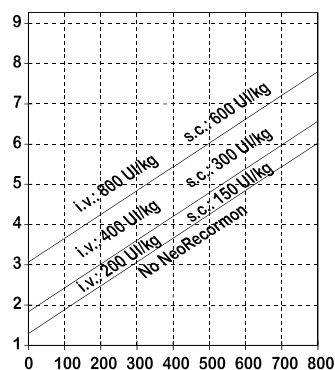
La cantidad requerida de sangre predonada se expresa en unidades, equivaliendo una unidad del nomograma a 180 ml de eritrocitos.

2. La capacidad de donar sangre depende fundamentalmente del volumen sanguíneo del paciente y del hematocrito basal. Una y otra variables determinan la reserva eritrocitaria endógena, la cual puede calcularse mediante la fórmula siguiente:

- Reserva eritrocitaria endógena = volumen sanguíneo (ml) x (hematocrito - 33) ÷ 100
- Mujeres: volumen sanguíneo (ml) = 41 (ml/kg) x peso corporal (kg) + 1200 (ml)
- Hombres: volumen sanguíneo (ml) = 44 (ml/kg) x peso corporal (kg) + 1600 (ml) (peso corporal ≥ 45 kg)

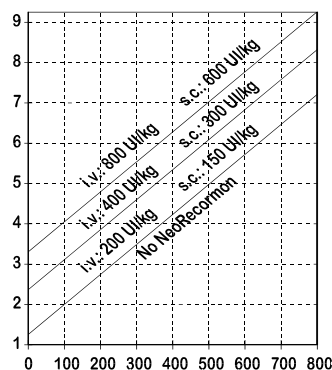
La indicación para un tratamiento con Recormon y, en su caso, la dosis única debe determinarse en función del volumen requerido de sangre predonada y la reserva endógena de eritrocitos, según los gráficos siguientes:

Paciente femenina
Volumen necesario de sangre predonada



[Unidades]

Paciente masculino
Volumen necesario de sangre Predonada



[Unidades]

Reserva eritrocitaria endógena [ml]

Reserva eritrocitaria endógena [ml]

La dosis así determinada se administra dos veces por semana, durante 4 semanas. La dosis máxima no debe exceder de 1.600 UI/kg/semana por vía intravenosa o de 1200 UI/kg/semana por vía subcutánea.

Prevención de la anemia de la prematuridad:

Para esta indicación, solamente puede utilizarse la solución inyectable en jeringas precargadas.

La solución se administra por vía subcutánea en una dosis de 3 x 250 UI/kg de peso por semana. El tratamiento con Recormon debe iniciarse lo antes posible, preferiblemente en los tres primeros días de vida. En los recién nacidos prematuros que hayan recibido una transfusión antes de iniciar el tratamiento con Recormon no es probable que el efecto favorable sea tan alto como el observado en los recién nacidos que no han recibido ninguna transfusión. La duración del tratamiento debe ser de 6 semanas.

Vía de Administración: Subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir a las indicaciones aprobadas.

3.1.3.2. GARDASIL® VACUNA RECOMBINANTE TETRAVALENTE CONTRA EL VHP TIPOS 6; 11;16; 18

Expediente : 19972109
 Radicado : 2016099548
 Fecha : 25/07/2016
 Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia s.a.s
 Fabricante : Merck Sharp & Dohme Corp

Composición: Cada dosis de 0.5-mL contiene aproximadamente: Proteína L1 VPH Tipo 6: 20 mcg, Proteína L1 VPH Tipo 11: 40 mcg, Proteína L1 VPH Tipo 16: 40 mcg y Proteína L1 VPH Tipo 18: 20 mcg

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Gardasil® es una vacuna indicada en niñas y mujeres de 9 a 45 años para la prevención de cáncer cervical, vulvar, vaginal y anal, lesiones precancerosas o displásicas, verrugas genitales, e infección causada por los tipos de Virus de Papiloma Humano (VPH) que son el objetivo de la vacuna.

Gardasil® está indicada para prevenir las siguientes enfermedades:

Cáncer de cuello uterino, vulvar, vaginal y anal causado por VPH tipos 16 y 18.
 Verrugas genitales (condiloma acuminado) causadas por VPH tipos 6 y 11.

Además de prevenir las siguientes lesiones precancerosas o displásicas causadas por VPH tipos 6, 11, 16 y 18:

Neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grado 2/3 y Adenocarcinoma cervical in situ (AIS)

Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) grado 1
 Neoplasia Intraepitelial Vulvar (NIV) grado 2 y grado 3
 Neoplasia Intraepitelial Vaginal (NIVa) grado 2 y grado 3
 NIV grado 1 y NIVa grado 1
 Neoplasia intraepitelial anal (NIA) grados 1, 2 y 3.

Gardasil® está indicada en niños y hombres de 9 a 26 años para la prevención de lesiones genitales externas e infecciones y las siguientes enfermedades causadas por los tipos de Virus de Papiloma Humano (VPH) incluidos en la vacuna:

Cáncer anal causado por VPH tipo 16 y 18

Verrugas genitales (Condyloma acuminata) causados por VPH de los tipos 6 y 11

Y las siguientes lesiones precancerosas o displásicas causadas por el VPH de los tipos 6, 11, 16 y 18:

Neoplasia intraepitelial anal (NIA) Grados 1, 2 y 3

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

Precauciones y Advertencias:

General:

Como es el caso de cualquier vacuna, la vacunación con Gardasil® puede no producir protección en todos los receptores de la vacuna.

Esta vacuna no está destinada para ser usada para el tratamiento de lesiones genitales externas activas, cáncer de cuello uterino, vulvar, vaginal, o anal; NIC, NIV, NIVa o NIA.

Esta vacuna no protegerá contra enfermedades que no son causadas por VPH.

Como sucede con todas las vacunas inyectables, siempre deberá estar fácilmente disponible un tratamiento médico apropiado en caso de reacciones anafilácticas raras después de la administración de la vacuna.

Después de cualquier vacunación, o incluso antes, se puede producir, especialmente en adolescentes, síncope (desmayos), algunas veces asociado a caídas. Durante la recuperación éste puede ir acompañado de varios signos neurológicos tales como deterioro visual transitorio, parestesia y movimientos involuntarios en extremidades. Por lo tanto, debe observarse cuidadosamente a los vacunados durante aproximadamente 15 minutos después de la administración de la vacuna.

La decisión para administrar o retrasar la vacunación debido a una enfermedad febril actual o reciente depende en gran medida de la gravedad de los síntomas y su etiología. La fiebre baja y la infección leve de las vías respiratorias superiores generalmente no son contraindicaciones para la vacunación.

Los individuos con respuesta inmunitaria deficiente, ya sea por el uso de terapia inmunosupresora, un defecto genético, infección por el Virus de Inmunodeficiencia

Humana (VIH), u otras causas, podrían tener reducida la respuesta de los anticuerpos a la inmunización activa

Esta vacuna deberá administrarse con precaución a los individuos con trombocitopenia o algún trastorno de coagulación debido a que puede ocurrir hemorragia después de la administración intramuscular en estos individuos.

Reacciones Adversas:

En 7 estudios clínicos (6 controlados con placebo), los individuos recibieron Gardasil® o placebo el día del enrolamiento y aproximadamente 2 y 6 meses después. Gardasil® demostró un perfil de seguridad favorable cuando se comparó con placebo (que contiene aluminio o no). Algunos individuos (0.2%) discontinuaron debido a eventos adversos. En todos los estudios clínicos excepto uno, la seguridad se evaluó usando vigilancia asistida por la cartilla de vacunación (VRC, por sus siglas en inglés) durante 14 días después de cada inyección de Gardasil® o placebo. Los individuos que fueron monitoreados usando vigilancia asistida por VRC incluyeron 10088 individuos (6996 niñas y mujeres entre 9 y 45 años y 3092 niños y hombres entre 9 y 26 años en el enrolamiento) que recibieron Gardasil® y 7995 individuos que recibieron placebo.

Se observaron los siguientes eventos adversos relacionados con la vacuna entre los receptores de Gardasil® a una frecuencia de al menos 1.0% y también a una frecuencia mayor a aquella observada entre los receptores de placebo, se listan de acuerdo a la frecuencia y el sistema de clasificación de órganos.

La clasificación por frecuencia es como sigue:

Muy común ($\geq 1/10$); Común ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Poco Común ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Muy Raro ($< 1/10.000$).

Experiencias Adversas Clínicas Relacionadas en niñas y mujeres de 9-45 años

Desórdenes del sistema nervioso

Muy común: dolor de cabeza

Común: mareos

Desórdenes Gastrointestinales

Común: náusea

Desórdenes Músculo esqueléticos y del tejido conectivo

Común: dolor en extremidad

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración

Muy Común: pirexia.

Las siguientes reacciones en el lugar de la inyección ocurrieron con una mayor incidencia en el grupo que recibió Gardasil® comparado con el grupo de placebo que contiene adyuvante aluminio amorfo de sulfato hidroxifosfato o el grupo de placebo de solución salina. Muy común: eritema, dolor, e hinchazón. Comunes: prurito y hematoma.

La mayoría de reacciones en el lugar de la inyección fueron leves a moderadas. Así mismo, el broncoespasmo fue muy raramente reportado como un evento adverso serio.

Eventos adversos relacionados con la Vacuna en niños y hombres de 9 – 26 años:

Trastornos del sistema nervioso

Comunes: Cefalea

Trastornos generales y del sitio de administración

Comunes: Pirexia

Las siguientes reacciones en el sitio de inyección ocurrieron con mayor incidencia en el grupo que recibió Gardasil® comparados con los grupos administrados con coadyuvante con aluminio amorfo de sulfato hidroxifosfato o el grupo placebo con solución salina. Muy Comunes: Eritema, dolor e Hinchazón.

Las siguientes reacciones en el sitio de inyección ocurrieron con mayor incidencia en el grupo que recibió Gardasil® comparados con el grupo administrado con coadyuvante aluminio amorfo de sulfato hidroxifosfato. Comunes: Hematoma.

La mayoría de las reacciones en el sitio de inyección fueron de leves a moderadas.

Interacciones:

Uso con Otras Vacunas:

Los resultados de los estudios clínicos indican que Gardasil® se puede administrar de manera concomitante (en un lugar diferente de aplicación de la inyección) con HBVAX II (vacuna de Hepatitis B recombinante), Menactra [Vacuna conjugada Meningococo (Grupos A, C, Y y W-135) y Toxoide de Difteria], Adacel [Vacuna adsorbida de Toxoide de Tétanos, Toxoide reducido de Difteria y Pertussis acelular], Repevax (Difteria, Tetanos, Pertussis (componente acelular)) y vacuna de Poliomielitis inactivada (Vacuna que contiene antígenos inactivados reducidos adsorbidos).

Uso con Medicamentos Comunes:

En estudios clínicos para niñas y mujeres (de 16 a 26 años), 11.9%, 9.5%, 6.9%, y 4.3% de los individuos usaron analgésicos, antiinflamatorios, antibióticos, y preparaciones de vitaminas, respectivamente.

En un estudio clínico en mujeres (de 24 a 45 años) 30.6%, 20.2%, 11.6%, y 7.5% de los individuos usaron analgésicos, antiinflamatorios, antibióticos, y preparaciones de vitaminas, respectivamente. Al contrario en un estudio clínico en niños y hombres (con edades entre 16 y 26 años), 10.3%, 7.8%, 6.8%, 3.4% y 2.6% de los individuos usaron analgésicos, antiinflamatorios, antibióticos, antihistamínicos, y preparaciones de vitaminas, respectivamente. La eficacia, inmunogenicidad y seguridad de la vacuna no sufrieron impacto por el uso de estos medicamentos.

Uso con Anticonceptivos Hormonales:

En estudios clínicos, 50.2% de mujeres (de 16 a 45 años) que recibieron Gardasil® usaron anticonceptivos hormonales. El uso de anticonceptivos hormonales al parecer no afectó las respuestas inmunitarias a Gardasil®.

Uso con Esteroides:

En estudios clínicos de niñas y mujeres (de 16 a 26 años), 1.7% (n = 158), 0.6% (n = 56), y 1.0% (n = 89) de los individuos usaron inmunosupresores inhalados, tópicos y parenterales, respectivamente. En un estudio clínico en mujeres (de 24 a 45 años), 1.4% (n = 27) usaron corticosteroides para uso sistémico. En un estudio clínico en niños y hombres (con edades entre 16 y 26 años), 1.0% (n=21) utilizaron corticosteroides de uso sistémico. Los corticosteroides fueron administrados cerca del tiempo de la administración de una dosis de Gardasil®. Estos medicamentos al parecer no afectaron las respuestas inmunitarias a Gardasil®. Muy pocos individuos en los estudios clínicos estaban tomando esteroides, y se presume que la cantidad de inmunosupresión fue baja.

Uso con Medicamentos Inmunosupresores Sistémicos:

No existe información sobre el uso concomitante de inmunosupresores potentes con Gardasil®. Los individuos que reciben terapia con agentes inmunosupresores (dosis sistémicas de corticosteroides, antimetabolitos, agentes alquilantes, agentes citotóxicos) pueden no responder de manera óptima a la inmunización activa.

Dosificación y Grupo Etario:

Gardasil® se debe administrar intramuscularmente como 3 dosis separadas de 0.5-mL de acuerdo con el siguiente programa:

Primera dosis: en la fecha elegida

Segunda dosis: 2 meses después de la primera dosis

Tercera dosis: 6 meses después de la primera dosis

Se anima a que los individuos cumplan un programa de vacunación de 0, 2, y 6 meses. Sin embargo, en estudios clínicos, se ha demostrado la eficacia en individuos que recibieron las 3 dosis en un periodo de 1 año. La segunda dosis se deberá administrar al menos 1 mes después de la primera dosis, y la tercera dosis se deberá administrar al menos 3 meses después de la segunda dosis. Las tres dosis deben ser administradas dentro de un período de 1 año.

Alternativamente, en individuos de 9 hasta 13 años de edad, Gardasil® puede ser administrado de acuerdo a un esquema de 2 dosis (0, 6 meses o 0, 12 meses).

El uso de Gardasil® debe estar de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

Se recomienda que los individuos que reciben una primera dosis de Gardasil® completen el curso de la vacunación con Gardasil®.

Vía de Administración: Intramuscular

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora 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 02 2015
- Información para prescribir Versión 02 2015

Concepto: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que teniendo en cuenta algunos informes de eventos adversos que se han presentado en el país asociado con el uso de la vacuna, el interesado debe allegar un informe de seguridad y del plan de gestión de riesgo de los países donde se encuentra comercializada incluyendo Colombia.

3.1.3.3. QUINVAXEM SUSPENSIÓN INYECTABLE

Expediente : 19972860
Radicado : 2016090831
Fecha : 07/07/2016
Interesado : Biotoscana Farma S.A.
Fabricante : Janssen Vaccines Corporation

Composición: Vacuna Pentavalente Toxoide de Difteria Purificado; Toxoide de Tétanos Purificado; B. Pertussis Inactivado; Antígeno de superficie de Hepatitis B; Haemofilus Influenza tipo B (Conjugado con proteína CRM 197)

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Inmunización activa de lactantes para protección contra Difteria, Tétanos, Pertusis, Hepatitis B y enfermedad invasiva causada por Haemofilus Influenza tipo B.

Contraindicaciones: La hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la vacuna o una reacción grave a una dosis previa de esta u otra combinación similar de la vacuna

o a cualquiera de sus constituyentes es una contraindicación absoluta para las siguientes dosis de la vacuna combinada o de las vacunas específicas conocidas por provocar alguna reacción adversa. Hay algunas contraindicaciones a la primera dosis de DTwP: los ataques o signos de anomalía cerebral en el recién nacido u otras anomalías neurológicas graves suponen una contraindicación del componente de la tos ferina. Asimismo, los niños que hayan experimentado encefalopatía tras una vacunación previa con una vacuna que contenía la tosferina, no deberán vacunarse con Quinvaxem® iny. En estos casos, las vacunas no deberán administrarse como una vacuna combinada, aunque deberá administrarse la DT en lugar de la DTwP, y las vacunas de la hepatitis B y la Hib deberán administrarse por separado. La vacuna no perjudicará al individuo ya infectado con el virus de la hepatitis B.

Precauciones y Advertencias:

Como con cualquier vacuna inyectable, deberán preverse siempre la supervisión y el tratamiento médico adecuado en el caso de reacciones alérgicas inmediatas, tales como un choque anafiláctico o una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

Antes de administrar la vacuna, deben tomarse todas las precauciones necesarias para evitar reacciones no deseadas. Estas precauciones incluyen: revisión del historial médico del paciente, especialmente en lo relativo a reacciones de hipersensibilidad a la administración previa de cualquier tipo de vacuna, así como del historial de trastornos de la salud recientes del individuo y de cualquier otra vacunación previa.

Al igual que otras vacunas, la vacunación debe posponerse en niños que sufran fiebres agudas. Las enfermedades menores, tales como un resfriado común u otras infecciones del tracto respiratorio superior, no se consideran contraindicaciones para la vacunación. Igualmente, no es necesario posponer la vacunación en caso de tratamientos con corticoides tópicos o de uso sistémico a dosis bajas (p. ej., < 0,5 mg/kg de prednisona o equivalente), o en caso de enfermedades de la piel como dermatitis, eczemas u otros trastornos localizados de la piel.

La administración de cualquier dosis posterior de una vacuna que contenga componentes de células completas de la tos ferina deberá sopesarse cuidadosamente si, en conexión con la administración de la vacuna de la DTP, se observan uno o más de los efectos siguientes:

- * 40,0 °C de temperatura dentro de las 48 horas siguientes a la vacunación (no debido a otras causas identificables);
- * Colapso o choque (episodios de hipotonía o hipo respuesta) en las 48 horas siguientes a la vacunación;
- * Llanto persistente que dure más de 3 horas durante las 48 horas posteriores a la vacunación;
- * Convulsiones, con o sin fiebre, dentro de los 3 días siguientes a la vacunación.

Puede haber circunstancias, tales como una alta incidencia de tos ferina en una determinada población, en las que los beneficios potenciales prevalezcan frente a los riesgos posibles.

La seropositividad para el VIH no representa una contraindicación a la vacunación.

Los pacientes con un trastorno de inmunodeficiencia o que estén recibiendo terapia inmunosupresora pueden presentar una menor respuesta inmunológica. Los individuos infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), tanto sintomáticos como asintomáticos, deben ser inmunizados con la vacuna combinada de acuerdo con las pautas habituales.

La vacuna no debe inyectarse en un vaso sanguíneo.

Quinvaxem® iny. (Vacuna combinada totalmente líquida DTwP – HepB – Hib) debe administrarse con precaución en aquellos sujetos con trastornos sanguíneos o trombocitopenia, ya que estos pueden dar lugar a una hemorragia tras una administración intramuscular en tales pacientes. Se deberá utilizar una aguja fina para la vacunación y aplicar una presión firme en el lugar de la punción (sin frotar) durante al menos dos minutos después de la administración.

Reacciones Adversas:

El tipo y frecuencia de reacciones adversas a la vacuna combinada totalmente líquida DTwP – HepB – Hib no difieren significativamente de las reacciones a las vacunas de la DTwP, HepB y Hib descritas por separado.

Para la DTwP, las reacciones locales o sistémicas leves son frecuentes. Es habitual, en muchos casos, la aparición de algún tipo de hinchazón, molestia o enrojecimiento temporales, junto con fiebre, en el lugar de la inyección.

Ocasionalmente, se ha informado de reacciones graves de fiebre alta, irritabilidad y gritos en las primeras 24 horas tras la administración. Se ha informado de episodios de hipotonía-hiporrespuesta. También se ha informado de convulsiones febriles en un índice de 1 por cada 12500 dosis administradas. La administración de paracetamol en el momento y entre 4 y 8 horas después de la inmunización reduce la incidencia posterior de reacciones febriles.

El 'national childhood encephalopathy study' (estudio nacional de encefalopatía infantil) del Reino Unido mostró un pequeño incremento del riesgo de encefalopatía aguda (principalmente convulsiones) tras la inmunización con DTP.

Sin embargo, informes detallados posteriores de todos los estudios disponibles redactados por varios grupos, lo que incluye el Instituto de Medicina de los Estados Unidos, el Comité Consultivo sobre Prácticas de Inmunización y las asociaciones pediátricas de Australia, Canadá, el Reino Unido y los Estados Unidos, concluyeron que los datos no demostraban una relación causal entre la DTwP y la disfunción crónica del sistema nervioso en niños. Por consiguiente, no hay ninguna evidencia científica de que estas reacciones tengan consecuencias permanentes en los niños.

La vacuna de la hepatitis B se tolera muy bien. En estudios controlados por placebo, con la excepción del dolor local, episodios tales como la aparición de mialgias y fiebre pasajera no han sido más frecuentes que en el grupo de placebo. Los informes sobre reacciones anafilácticas graves son muy raros. Los datos disponibles no indican una asociación causal entre la vacuna de la hepatitis B y el síndrome de Guillain-Barré, o desórdenes de destrucción de la mielina, incluida la esclerosis múltiple. Del mismo modo, tampoco existen datos epidemiológicos que apoyen una asociación causal entre la vacunación de la hepatitis B y el síndrome de fatiga crónica, artritis, trastornos autoinmunes, asma, síndrome de muerte súbita del lactante o diabetes.

La vacuna de la Hib se tolera muy bien. El receptor puede sufrir reacciones localizadas dentro de las primeras 24 horas tras la vacunación, como dolor o molestias en la zona de inyección. Estas reacciones son, por lo general, leves y transitorias. En la mayoría de los casos, se resuelven espontáneamente a los dos o tres días y no se requiere atención médica adicional. En raras ocasiones, se producen casos de reacciones sistémicas leves que incluyan fiebre tras la administración de las vacunas de la Hib. Otras reacciones más graves son muy poco frecuentes; no se ha establecido una relación causal entre reacciones más graves y la vacuna.

Datos de estudios clínicos:

En los cinco ensayos clínicos principales llevados a cabo, se han administrado 3495 dosis de Quinvaxem® iny. (Vacuna combinada totalmente líquida DTwP–HepB–Hib) en 1278 niños sanos de 6 semanas de edad. De estas, 3120 dosis se administraron como parte de una pauta de primera vacunación y 375 como dosis de refuerzo. En estos estudios clínicos, los signos y síntomas se controlaron activamente en todos los sujetos durante entre 5 y 7 días después de la administración de la vacuna. No se ha informado de reacciones adversas graves a la vacuna durante el transcurso de los ensayos clínicos.

Las reacciones recurrentes comunicadas están enumeradas a continuación. Las frecuencias, basadas en el número de dosis, figuran como: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), Muy raras ($< 1/10\ 000$, incluidos. informes aislados).

Trastornos Gastrointestinales:

Frecuentes: diarrea, vómitos.

Trastornos Generales y Condiciones del Lugar de Administración:

Muy frecuentes: dolor en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, enrojecimiento en el lugar de la inyección, fiebre y llanto.

Frecuentes: llanto persistente.

Poco frecuentes: fiebre $\geq 39,5\ ^\circ\text{C}$, enfermedades como gripe.

Trastornos del Metabolismo y de la Nutrición:
Muy frecuentes: trastornos de la alimentación.

Trastornos del Sistema Nervioso:
Muy frecuentes: somnolencia.

Trastornos Psiquiátricos:
Muy frecuentes: irritabilidad.

Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino:
Raras: tos.

Trastornos de la piel y tejidos Subcutáneos:
Frecuentes: sarpullidos.

Las reacciones más recurrentes mostraron frecuencias similares tras la primera vacunación y después de la dosis de refuerzo.

Los mayores índices de incidencia después de la dosis de refuerzo (diferencia con respecto a la primera vacunación de aprox. más del 10%) se registraron como cambios en los hábitos alimenticios.

Las reacciones adversas sistémicas recurrentes normalmente aparecieron dentro de las 48 horas siguientes a la vacunación y, en la mayoría de los casos, desaparecieron espontáneamente. Todas las reacciones locales y sistémicas se resolvieron sin secuelas.

Datos de la experiencia postmarketing:

Como cualquier vacuna, existe la posibilidad de que el uso amplio de la vacuna en post autorización pueda revelar reacciones adversas no observadas en los ensayos clínicos. La vacuna combinada totalmente líquida DTwP – HepB – Hib se basa en la unión de los componentes de la vacuna ya conocidos y registrados.

La seguridad y eficacia de estas vacunas se ha demostrado durante varios años y las diferencias en cuanto a seguridad y tolerancia con respecto a la vacuna combinada totalmente líquida DTwP – HepB – Hib, comparadas con la formulación para las vacunas establecidas, no se consideran clínicamente significativas.

En el periodo post autorización, raramente se ha informado de casos de episodios de hipotonía-hipo respuesta con Quinvaxem® iny. En todos los casos, los síntomas desaparecieron espontáneamente sin secuelas.

Se ha informado de reacciones alérgicas que incluyen urticaria y, en raras ocasiones, reacciones anafilácticas graves.

Interacciones:

Quinvaxem iny, puede administrarse de forma segura y efectiva al mismo tiempo que la vacuna oral contra la polio (OPV) y los suplementos de vitamina A. Los datos clínicos mostraron que la vacuna contra el sarampión se puede administrar de forma conjunta con la dosis de refuerzo de Quinvaxem iny. No se ha estudiado en ensayos clínicos la administración al mismo tiempo que otras vacunas. Si Quinvaxem iny, se administra al mismo tiempo que otras vacunas, debe utilizarse un punto distinto.

Quinvaxem iny, no debe mezclarse en el vial o la jeringa con ninguna otra vacuna, a menos que esté autorizado su uso como producto combinado.

Dosificación y Grupo Etario:

Quinvaxem no debe usarse como dosis al nacimiento de la vacuna de la hepatitis B.

En países en los que la tos ferina supone un especial riesgo para los niños pequeños, la primera vacunación con la vacuna combinada debe iniciarse lo antes posible, con la primera dosis administrada, como pronto, a las 6 semanas y 2 dosis posteriores administradas a intervalos de, al menos, 4 semanas después de la primera dosis. Quinvaxem iny, puede administrarse a niños que hayan recibido la vacuna de la hepatitis B al nacer.

En el ensayo clínico comparativo, una dosis de Tritanrix HB+Hib seguida de Quinvaxem como segunda y tercera dosis no fue inferior a tres dosis de Quinvaxem en monoterapia en lo que se refiere a la inmunogenicidad. El perfil de seguridad fue similar entre los dos grupos.

Vacunación de refuerzo en niños pequeños (de 13–24 meses de vida): una dosis de 0,5 ml. La dosis de refuerzo de Quinvaxem iny, puede administrarse a niños pequeños para reforzar la primera vacunación.

Vía de Administración: Intramuscular (IM)

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 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 1453-400-95-3. Febrero 2016

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

Composición: Vacuna Pentavalente Toxoide de Difteria Purificado; Toxoide de Tétanos Purificado; B. Pertussis Inactivado; Antígeno de superficie de Hepatitis B; Haemofilus Influenza tipo B (Conjugado con proteína CRM 197)

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Inmunización activa de lactantes para protección contra Difteria, Tétanos, Pertusis, Hepatitis B y enfermedad invasiva causada por Haemofilus Influenza tipo B.

Contraindicaciones: La hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la vacuna o una reacción grave a una dosis previa de esta u otra combinación similar de la vacuna o a cualquiera de sus constituyentes es una contraindicación absoluta para las siguientes dosis de la vacuna combinada o de las vacunas específicas conocidas por provocar alguna reacción adversa. Hay algunas contraindicaciones a la primera dosis de DTwP: los ataques o signos de anomalía cerebral en el recién nacido u otras anomalías neurológicas graves suponen una contraindicación del componente de la tos ferina. Asimismo, los niños que hayan experimentado encefalopatía tras una vacunación previa con una vacuna que contenía la tosferina, no deberán vacunarse con Quinvaxem® iny. En estos casos, las vacunas no deberán administrarse como una vacuna combinada, aunque deberá administrarse la DT en lugar de la DTwP, y las vacunas de la hepatitis B y la Hib deberán administrarse por separado. La vacuna no perjudicará al individuo ya infectado con el virus de la hepatitis B.

Precauciones y Advertencias:

Como con cualquier vacuna inyectable, deberán preverse siempre la supervisión y el tratamiento médico adecuado en el caso de reacciones alérgicas inmediatas, tales como un choque anafiláctico o una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

Antes de administrar la vacuna, deben tomarse todas las precauciones necesarias para evitar reacciones no deseadas. Estas precauciones incluyen: revisión del historial médico del paciente, especialmente en lo relativo a reacciones de hipersensibilidad a la administración previa de cualquier tipo de vacuna, así como del historial de trastornos de la salud recientes del individuo y de cualquier otra vacunación previa.

Al igual que otras vacunas, la vacunación debe posponerse en niños que sufran fiebres agudas. Las enfermedades menores, tales como un resfriado común u otras infecciones del tracto respiratorio superior, no se consideran contraindicaciones para la vacunación.

Igualmente, no es necesario posponer la vacunación en caso de tratamientos con corticoides tópicos o de uso sistémico a dosis bajas (p. ej., < 0,5 mg/kg de prednisona o equivalente), o en caso de enfermedades de la piel como dermatitis, eczemas u otros trastornos localizados de la piel.

La administración de cualquier dosis posterior de una vacuna que contenga componentes de células completas de la tos ferina deberá sopesarse cuidadosamente si, en conexión con la administración de la vacuna de la DTP, se observan uno o más de los efectos siguientes:

- * 40,0 °C de temperatura dentro de las 48 horas siguientes a la vacunación (no debido a otras causas identificables);
- * Colapso o choque (episodios de hipotonía o hipo respuesta) en las 48 horas siguientes a la vacunación;
- * Llanto persistente que dure más de 3 horas durante las 48 horas posteriores a la vacunación;
- * Convulsiones, con o sin fiebre, dentro de los 3 días siguientes a la vacunación.

Puede haber circunstancias, tales como una alta incidencia de tos ferina en una determinada población, en las que los beneficios potenciales prevalezcan frente a los riesgos posibles.

La seropositividad para el VIH no representa una contraindicación a la vacunación.

Los pacientes con un trastorno de inmunodeficiencia o que estén recibiendo terapia inmunosupresora pueden presentar una menor respuesta inmunológica. Los individuos infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), tanto sintomáticos como asintomáticos, deben ser inmunizados con la vacuna combinada de acuerdo con las pautas habituales.

La vacuna no debe inyectarse en un vaso sanguíneo.

Quinvaxem® iny. (Vacuna combinada totalmente líquida DTwP – HepB – Hib) debe administrarse con precaución en aquellos sujetos con trastornos sanguíneos o trombocitopenia, ya que estos pueden dar lugar a una hemorragia tras una administración intramuscular en tales pacientes. Se deberá utilizar una aguja fina para la vacunación y aplicar una presión firme en el lugar de la punción (sin frotar) durante al menos dos minutos después de la administración.

Reacciones Adversas:

poco frecuentes; no se ha establecido una relación causal entre reacciones más graves y la vacuna.

Datos de estudios clínicos:

En los cinco ensayos clínicos principales llevados a cabo, se han administrado 3495 dosis de Quinvaxem® iny. (Vacuna combinada totalmente líquida DTwP–HepB–Hib) en 1278 niños sanos de 6 semanas de edad. De estas, 3120 dosis se administraron como parte de una pauta de primera vacunación y 375 como dosis de refuerzo. En estos estudios clínicos, los signos y síntomas se controlaron activamente en todos los sujetos durante entre 5 y 7 días después de la administración de la vacuna. No se ha informado de reacciones adversas graves a la vacuna durante el transcurso de los ensayos clínicos.

Las reacciones recurrentes comunicadas están enumeradas a continuación. Las frecuencias, basadas en el número de dosis, figuran como: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), Muy raras ($< 1/10\ 000$, incluidos. informes aislados).

Trastornos Gastrointestinales:

Frecuentes: diarrea, vómitos.

Trastornos Generales y Condiciones del Lugar de Administración:

Muy frecuentes: dolor en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, enrojecimiento en el lugar de la inyección, fiebre y llanto.

Frecuentes: llanto persistente.

Poco frecuentes: fiebre $\geq 39,5\ ^\circ\text{C}$, enfermedades como gripe.

Trastornos del Metabolismo y de la Nutrición:

Muy frecuentes: trastornos de la alimentación.

Trastornos del Sistema Nervioso:

Muy frecuentes: somnolencia.

Trastornos Psiquiátricos:

Muy frecuentes: irritabilidad.

Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino:

Raras: tos.

Trastornos de la piel y tejidos Subcutáneos:

Frecuentes: sarpullidos.

Las reacciones más recurrentes mostraron frecuencias similares tras la primera vacunación y después de la dosis de refuerzo.

Los mayores índices de incidencia después de la dosis de refuerzo (diferencia con respecto a la primera vacunación de aprox. más del 10%) se registraron como cambios en los hábitos alimenticios.

Las reacciones adversas sistémicas recurrentes normalmente aparecieron dentro de las 48 horas siguientes a la vacunación y, en la mayoría de los casos, desaparecieron espontáneamente. Todas las reacciones locales y sistémicas se resolvieron sin secuelas.

Datos de la experiencia postmarketing:

Como cualquier vacuna, existe la posibilidad de que el uso amplio de la vacuna en post autorización pueda revelar reacciones adversas no observadas en los ensayos clínicos. La vacuna combinada totalmente líquida DTwP – HepB – Hib se basa en la unión de los componentes de la vacuna ya conocidos y registrados.

La seguridad y eficacia de estas vacunas se ha demostrado durante varios años y las diferencias en cuanto a seguridad y tolerancia con respecto a la vacuna combinada totalmente líquida DTwP – HepB – Hib, comparadas con la formulación para las vacunas establecidas, no se consideran clínicamente significativas.

En el periodo post autorización, raramente se ha informado de casos de episodios de hipotonía-hipo respuesta con Quinvaxem® iny. En todos los casos, los síntomas desaparecieron espontáneamente sin secuelas.

Se ha informado de reacciones alérgicas que incluyen urticaria y, en raras ocasiones, reacciones anafilácticas graves.

Interacciones:

Quinvaxem iny, puede administrarse de forma segura y efectiva al mismo tiempo que la vacuna oral contra la polio (OPV) y los suplementos de vitamina A. Los datos clínicos mostraron que la vacuna contra el sarampión se puede administrar de forma conjunta con la dosis de refuerzo de Quinvaxem iny. No se ha estudiado en ensayos clínicos la administración al mismo tiempo que otras vacunas. Si Quinvaxem iny, se administra al mismo tiempo que otras vacunas, debe utilizarse un punto distinto.

Quinvaxem iny, no debe mezclarse en el vial o la jeringa con ninguna otra vacuna, a menos que esté autorizado su uso como producto combinado.

Dosificación y Grupo Etario:

Quinvaxem no debe usarse como dosis al nacimiento de la vacuna de la hepatitis B.

En países en los que la tos ferina supone un especial riesgo para los niños pequeños, la primera vacunación con la vacuna combinada debe iniciarse lo antes posible, con la primera dosis administrada, como pronto, a las 6 semanas y 2 dosis posteriores administradas a intervalos de, al menos, 4 semanas después de la primera dosis. Quinvaxem iny, puede administrarse a niños que hayan recibido la vacuna de la hepatitis B al nacer.

En el ensayo clínico comparativo, una dosis de Tritanrix HB+Hib seguida de Quinvaxem como segunda y tercera dosis no fue inferior a tres dosis de Quinvaxem en monoterapia en lo que se refiere a la inmunogenicidad. El perfil de seguridad fue similar entre los dos grupos.

Vacunación de refuerzo en niños pequeños (de 13–24 meses de vida): una dosis de 0,5 ml. La dosis de refuerzo de Quinvaxem iny, puede administrarse a niños pequeños para reforzar la primera vacunación.

Vía de Administración: Intramuscular (IM)

Condición de Venta: Venta con fórmula médica - Uso Institucional

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 1453-400-95-3. Febrero 2016.

3.1.3.4. FACTOR HUMANO ANTI HEMOFÍLICO MÉTODO M HEMOFIL M 1000 UI

Expediente : 20112546
 Radicado : 2016101788
 Fecha : 28/07/2016
 Interesado : Baxalta Colombia SAS
 Fabricante : Baxter Healthcare Corporation

Composición: Cada vial con polvo liofilizado para reconstituir a 100 mL contiene: Factor VIII (Human) 1000 UI/vial

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Prevención y control de episodios hemorrágicos en pacientes con Hemofilia A (Deficiencia congénita de Factor VIII).

Contraindicaciones: Hemofil M está contraindicado en pacientes con antecedente de hipersensibilidad a la sustancia activa. A los excipientes o a las proteínas de ratón.

Precauciones y Advertencias:

Las reacciones adversas mencionadas en esta sección han sido identificadas con base en la experiencia de ensayos clínicos de Hemofil M en pacientes tratados previamente con otros concentrados de Factor VIII o productos derivados de la sangre (N = 74) y en pacientes no tratados previamente (previously untreated patients. PUP; N = 50).

Se administró Hemofil M a 11 pacientes no tratados previamente con Factor anti hemofílico (humano). No presentaron señales de hepatitis ni de infección por VIH después de tres a nueve meses de evaluación.

En un estudio de 25 pacientes tratados con Hemofil M y controlados de tres a seis meses, no hubo datos de respuesta inmunitaria a las proteínas de ratón.

Se han administrado más de 1.000 infusiones de Hemofil M como parte de ensayos clínicos. En cuanto a episodios señalados, sólo se tienen informes de un episodio aislado de sensación de opresión en el pecho, uno de aturdimiento y uno más de mareos. Además de un paciente que dijo sentir un sabor inusual en la boca después de cada infusión.

Reacciones adversas posteriores a la comercialización:

Además de ensayos clínicos, se tienen informes de las siguientes reacciones adversas como parte de la experiencia posterior a la comercialización del producto, enumeradas según la Clase de sistema de órganos (SOC) de MedDRA y luego por Término preferido.

Trastornos del Sistema Inmunitario:

Reacción anafiláctica y reacciones por hipersensibilidad

Trastornos Oculares:

Deterioro visual e hiperemia ocular

Trastornos Cardíacos:

Cianosis, bradicardia y taquicardia

Trastornos Vasculares:

Hipotensión y enrojecimiento

Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino: Broncoespasmo, disnea, tos e hiperventilación

Trastornos Gastrointestinales:
Diarrea, vómito, náusea y dolor abdominal

Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo:
Urticaria, exantema, prurito e hiperhidrosis

Trastornos Generales y del Sitio de Administración:
Edema facial, edema, escalofríos, fatiga, dolor en el pecho, dolor musculoesquelético e irritabilidad.

Interacciones: N/A

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis y duración del tratamiento dependen de la gravedad de la deficiencia de Factor VIII la ubicación y magnitud del sangrado, y el estado clínico del paciente.

El control cuidadoso de la terapia de Factor VIII es de particular importancia en los casos de cirugía mayor o episodios de sangrado posiblemente mortales.

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación Farmacológica del producto biológico nuevo
- Información para prescribir radicada bajo número 2016101788

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe incluir en precauciones y advertencias tromboembolismo. Adicionalmente, la Sala considera que debe precisar en la información para prescribir la concentración específica para el producto de la referencia. Adicionalmente, el interesado debe allegar las interacciones, dosificación y grupo etario.

3.1.3.5. FACTOR HUMANO ANTI HEMOFÍLICO MÉTODO M HEMOFIL M 250 UI

Expediente : 2011550

Radicado : 2016101806
Fecha : 28/07/2016
Interesado : Baxalta Colombia SAS
Fabricante : Baxter Healthcare Corporation

Composición: Cada vial con polvo liofilizado para reconstituir a 100 mL contiene: Factor VIII (Human) 250 UI/vial

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Prevención y control de episodios hemorrágicos en pacientes con Hemofilia A (Deficiencia congénita de Factor VIII).

Contraindicaciones: Hemofil M está contraindicado en pacientes con antecedente de hipersensibilidad a la sustancia activa, a los excipientes o a las proteínas de ratón.

Precauciones y Advertencias:

La identificación de defectos de coagulación tales como la deficiencia del factor VIII es fundamental antes de iniciar la administración de Hemofil M.

Hipersensibilidad:

Se han reportado reacciones alérgicas de hipersensibilidad, incluyendo la anafilaxia con Hemofil M, las cuales se han manifestado con broncoespasmo, Disnea, Hipotensión, Dolor en el pecho, edema facial, Urticaria, Erupción cutánea, Enrojecimiento, prurito y náusea.

Anticuerpos neutralizantes:

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del Factor VIII es una complicación conocida del tratamiento de pacientes con hemofilia A. La formación de inhibidores se ha documentado sobre todo en pacientes no tratados previamente. El riesgo de formación de inhibidores se correlaciona con el grado de exposición al Factor VIII, siendo mayor durante los primeros 20 días de exposición, y con otros factores genéticos y ambientales. El riesgo de formación de inhibidores depende de varios factores relacionados con las características del paciente (p. ej.: tipo de mutación del gen del Factor VIII, antecedentes familiares, origen étnico) lo cuales, se piensa, son los factores de riesgo más significativos para la formación de inhibidores.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas mencionadas en esta sección han sido identificadas con base en la experiencia de ensayos clínicos de Hemofil M en pacientes tratados previamente con otros concentrados de Factor VIII o productos derivados de la sangre (N = 74) y en pacientes no tratados previamente (previously untreated patients. PUP; N = 50).

Se administró Hemofil M a 11 pacientes no tratados previamente con Factor anti hemofílico (humano). No presentaron señales de hepatitis ni de infección por VIH después de tres a nueve meses de evaluación.

En un estudio de 25 pacientes tratados con Hemofil M y controlados de tres a seis meses, no hubo datos de respuesta inmunitaria a las proteínas de ratón. Se han administrado más de 1.000 infusiones de Hemofil M como parte de ensayos clínicos.

En cuanto a episodios señalados, sólo se tienen informes de un episodio aislado de sensación de opresión en el pecho, uno de aturdimiento y uno más de mareos. Además de un paciente que dijo sentir un sabor inusual en la boca después de cada infusión.

Reacciones adversas posteriores a la comercialización:

Además de ensayos clínicos. Se tienen informes de las siguientes reacciones adversas como parte de la experiencia posterior a la comercialización del producto. Enumeradas según la Clase de sistema de órganos (SOC) de MedDRA y luego por Término preferido.

Trastornos del Sistema Inmunitario: Reacción anafiláctica y reacciones por hipersensibilidad

Trastornos Oculares: Deterioro visual e hiperemia ocular

Trastornos Cardíacos: Cianosis, bradicardia y taquicardia

Trastornos Vasculares: Hipotensión y enrojecimiento

Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino: Broncoespasmo, disnea, tos e hiperventilación

Trastornos Gastrointestinales: Diarrea, vómito, náusea y dolor abdominal

Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo: Urticaria, exantema, prurito e hiperhidrosis

Trastornos Generales y del Sitio de Administración: Edema facial, edema, escalofríos, fatiga, dolor en el pecho, dolor musculoesquelético e irritabilidad.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis y duración del tratamiento dependen de la gravedad de la deficiencia de Factor VIII la ubicación y magnitud del sangrado, y el estado clínico del paciente. El control cuidadoso de la terapia de Factor VIII es de particular importancia en los casos de cirugía mayor o episodios de sangrado posiblemente mortales.

Vía de Administración: Vía Intravenosa.

Interacciones: N/A

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 producto biológico nuevo
- Información para prescribir radicada bajo número 2016101806

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe incluir en precauciones y advertencias tromboembolismo. Adicionalmente, la Sala considera que debe precisar en la información para prescribir la concentración específica para el producto de la referencia. Adicionalmente, el interesado debe allegar las interacciones y dosificación y grupo etario.

**3.1.3.6. HAEMATE® P 1000UIPOLVO LIOFILIZADO
HAEMATE® P 500UI POLVO LIOFILIZADO
HAEMATE® P 250UI POLVO LIOFILIZADO**

Expediente : 20112749
Radicado : 2016103338
Fecha : 29/07/2016
Interesado : Biotoscana S.A
Fabricante : CSL Behring GmbH

Composición:

HAEMATE® P 1000UI
Factor de coagulación humano VIII 1000UI
Factor de Von Wildebrand 2400UI

HAEMATE® P 500UI
Factor de coagulación humano VIII 500UI
Factor de Von Wildebrand 2000UI

HAEMATE® P 250UI
Factor de coagulación humano VIII 250UI
Factor de Von Wildebrand 600UI

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Enfermedad de Von Willebrand (VWD): Profilaxis y tratamiento de una hemorragia o sangrado quirúrgico cuando el tratamiento con desmopresina (DDAVP) es ineficaz o está contraindicado.

Hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII): Profilaxis y tratamiento de las hemorragias. Este producto puede usarse para el tratamiento de la ineficiencia adquirida de factor VIII y para el tratamiento de pacientes con anticuerpos frente al factor VIII.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los componentes

Advertencias y Precauciones: Cuando se utiliza un producto que contiene el factor de Von Willebrand, el médico responsable del tratamiento debe tener en cuenta que un tratamiento continuado puede causar un aumento excesivo de FVIII: C. En pacientes que reciban productos con FVW que contienen FVIII, es necesario supervisar los niveles plasmáticos de FVIII:C para evitar niveles plasmáticos excesivos de forma sostenida, lo que podría aumentar el riesgo de efectos trombóticos, y es necesario evaluar medidas antitrombóticas

Precauciones y Advertencias:

Seguridad Frente al Virus:

Cuando los medicamentos se elaboran a partir de sangre o plasma humano, se ponen en marcha una serie de medidas para prevenir la transmisión de infecciones a los pacientes. Entre ellas se incluyen:

- * Una selección minuciosa de los donadores de sangre y plasma para estar seguros de que se excluyen los sujetos con riesgo de ser portadores de infecciones
- * El estudio de cada donación y de cada mezcla de plasma en busca de signos de virus o infecciones.

Los fabricantes de estos productos también incluyen algunos pasos en el proceso de producción de la sangre o el plasma que inactivan o eliminan los virus.

Pese a estas medidas, cuando se administran medicamentos fabricados a partir de sangre o plasma humano no es posible descartar totalmente la transmisión de infecciones.

Lo mismo sucede en el caso de cualquier virus u otros patógenos desconocidos o emergentes.

Las medidas aplicadas se consideran eficaces frente a virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH, el virus del SIDA), el virus de la hepatitis B y

el virus de la hepatitis C (inflamación del hígado) y para el virus no encapsulado de la hepatitis A (inflamación del hígado).

Estas medidas pueden ser insuficientes frente a virus no encapsulados, como el parvovirus B19.

La infección por el parvovirus B19 puede ser grave:

- * En mujeres embarazadas (infección del niño no nacido)
- * En sujetos con depresión del sistema inmunitario o con aumento de la producción de eritrocitos debido a algunos tipos de anemia (p. ej., anemia drepanocítica o anemia hemolítica).

Su médico puede recomendar la vacunación contra la hepatitis A y B si usted recibe regular o repetidamente productos derivados del plasma humano.

Se recomienda encarecidamente que su médico anote la fecha de administración, el número de lotes y el volumen inyectado cada vez que se administre Haemate P 250/500/1000.

Embarazo y lactancia:

- * Si está embarazada o dando el pecho, informe a su médico o farmacéutico antes de tomar un medicamento.
- * Dada la rareza de la aparición de la hemofilia A en las mujeres, no hay experiencia en el uso de factor VIII durante el embarazo y la lactancia.
- * En el caso de la enfermedad de von Willebrand, las mujeres resultan incluso más afectadas que los hombres debido a riesgos de hemorragia adicionales como la menstruación, el embarazo, el trabajo de parto, el alumbramiento y las complicaciones ginecológicas.
- * De acuerdo con la experiencia postcomercialización, puede recomendarse la terapia sustitutiva con FVW para la prevención y el tratamiento de las hemorragias agudas. No existen estudios clínicos sobre la terapia sustitutiva con FVW en mujeres embarazadas o en fase de lactancia.
- * Durante el embarazo y la lactancia, Haemate P 250/500/1000 debe administrarse sólo si está claramente indicado.

Conducción y uso de máquinas:

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Información importante sobre algunos de los componentes de Haemate P 250/500/1000:

Haemate P 250/500/1000 contiene hasta 35 mg de sodio por 500 UI. Usted debe tener en cuenta este aspecto si debe controlar la ingestión de sodio.

Reacciones Adversas:

Al igual que todos los medicamentos, Haemate P 250/500/1000 puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

En muy raras ocasiones (menos de 1 de cada 10.000 pacientes), se han observado los siguientes efectos adversos:

- * Una reacción alérgica súbita (que se manifiesta como angioedema, sensación de quemazón y de pinchazos en el lugar de la perfusión, escalofríos, rubor, urticaria generalizada, dolor de cabeza, ronchas, hipotensión, letargo, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión torácica, hormigueos, vómitos, sibilancias), que en algunos casos progresa a un estado grave de anafilaxia (incluido el shock).
- * Aumento de la temperatura corporal (fiebre).

Enfermedad de von Willebrand:

- * En muy raras ocasiones, existe un riesgo de formación de coágulos sanguíneos (trombosis), especialmente en los pacientes con factores de riesgo conocidos.
- * En los pacientes tratados con productos que contienen FVW, unas concentraciones plasmáticas excesivas de FVIII:C de forma sostenida pueden aumentar el riesgo de formación de coágulos sanguíneos.

Los pacientes EVW pueden desarrollar muy raramente inhibidores (anticuerpos neutralizantes) contra el FVW. Esto ocurre sobre todo en los pacientes con una forma específica de enfermedad de von Willebrand, el llamado tipo 3.

Estos anticuerpos son precipitantes y pueden aparecer concomitantemente con reacciones anafilácticas. Por lo tanto, los pacientes que sufran reacciones anafilácticas deben evaluarse en busca de la presencia de un inhibidor. En estos casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.

Hemofilia A:

* Pueden desarrollarse muy raramente inhibidores (anticuerpos neutralizantes) contra el factor VIII. De producirse tales inhibidores, la situación se manifestará como una respuesta clínica insuficiente que llevará a sangrados continuos. En estos casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.

* La experiencia obtenida en ensayos clínicos sobre Haemate P 250/500/1000 en pacientes sin ningún tratamiento previo es muy limitada.

Por consiguiente, no es posible proporcionar cifras válidas sobre la incidencia de inhibidores específicos de importancia clínica.

Interacciones:

- * Uso de otros medicamentos:
- * Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.
- * Haemate P 250/500/1000 no debe mezclarse con otros medicamentos, diluyentes y disolventes.

Dosificación y Grupo Etario:

El tratamiento debe empezar y estar supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de trastornos.

Dosis:

La cantidad de factor de von Willebrand y de factor VIII que necesite y la duración del tratamiento dependerán de varios factores, como el peso corporal, la gravedad de la enfermedad, la localización e intensidad de la hemorragia o la necesidad de prevenir la hemorragia durante una operación o estudio

Si le han prescrito Haemate P 250/500/1000 para su administración en su domicilio, su médico comprobará que le enseñan cómo ponerse la inyección y cuánto debe usar. Siga las instrucciones de su médico o de la enfermera del centro de hemofilia.

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

-Evaluación Farmacológica

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

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

Composición:

Cada vial de 100 mg de Rituximab

Cada vial de 500 mg de Rituximab

Forma Farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones:

Linfoma No-Hodgkin (LNH):

- * En pacientes con Linfoma No-Hodgkin Folicular estadios III-IV que no hayan sido tratados previamente, Rituximab está indicado en combinación con quimioterapia.
- * En pacientes con Linfoma Folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción, Rituximab está indicado para el tratamiento de mantenimiento.
- * En pacientes con Linfoma No-Hodgkin folicular estadios III-IV que son quimiorresistentes o están en su segunda o posterior recidiva tras la quimioterapia, Rituximab está indicado como monoterapia.

- * En pacientes con Linfoma No-Hodgkin Difuso de Células B Grandes CD20 positivas, Rituximab está indicado en combinación con quimioterapia CHOP (Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, Prednisolona).

Leucemia Linfática Crónica (LLC):

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

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

Artritis reumatoidea (AR):

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

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

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

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

Contraindicaciones:

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

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

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

Contraindicaciones para el uso en Artritis Reumatoidea:

- * Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes o a las proteínas murinas. Infecciones graves y activas.

- * Pacientes en un estado inmunocomprometido grave.
- * Insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la New York Heart Association) o enfermedades cardíacas graves no controladas.

Precauciones y Advertencias:

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP):

Todos los pacientes tratados con Rituximab deben recibir información para estar alertados sobre el riesgo potencial de infecciones, incluyendo la Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva, situación que debe considerarse y evaluarse y ante la confirmación se deberá suspender el tratamiento con Rituximab.

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

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

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

Reacciones a la infusión:

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

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

Los pacientes en riesgo serían aquellos pacientes con gran masa tumoral o con un elevado número de células tumorales circulantes ($\geq 25.000/\text{mm}^3$) como los pacientes con Leucemia Linfática Crónica (LLC) y los pacientes con condiciones cardíacas o pulmonares preexistentes. Se debe premedicar con paracetamol y antihistamínicos, en AR con glucocorticoides. Estos pacientes deben monitorizarse muy estrechamente durante la primera infusión y se debe considerar reducir la velocidad de la primera infusión o un fraccionamiento de la dosis durante más de dos días en el primer ciclo y algún ciclo posterior si el recuento de linfocitos es aún elevado. En caso necesario

instituir tratamiento médico necesario (por ej. glucocorticoides, epinefrina, broncodilatadores u oxígeno).

El Síndrome de liberación de citoquinas grave:

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

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

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

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

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

liberación de citoquinas anteriormente descrito. Las reacciones atribuibles a la hipersensibilidad se han notificado menos frecuentemente que las atribuidas a la liberación de citoquinas.

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

Reacciones mucocutáneas severas:

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

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

En aquellos pacientes con evidencia de infección previa (AgHBs positivo, más allá del nivel de anticuerpos o AgHBs negativo pero con antiHBc positivo) solicitar interconsulta con un infectólogo, hepatólogo o médico experto para el seguimiento del caso y valoración de terapia antiviral antes o durante el tratamiento con Rituximab. A los pacientes con evidencia de infección por hepatitis B actual o previa seguirlos clínicamente y con laboratorio en búsqueda de reactivación del virus durante el tratamiento con Rituximab y durante varios meses luego. Se han reportado casos de reactivación hasta 24 meses luego de finalizado el tratamiento con Rituximab.

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

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

Trastornos cardíacos:

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

Toxicidad hematológica:

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

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

Infecciones:

Durante el tratamiento con Rituximab o luego de la finalización del mismo pueden producirse infecciones graves e incluso mortales bacterianas o fúngicas e incluso aparición o reactivación de infecciones virales, estas fueron reportadas en pacientes

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

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

El tratamiento con Rituximab no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas severas. Se han notificado casos de reactivación de hepatitis B, en pacientes tratados con Rituximab que incluyeron casos de hepatitis fulminante con fallecimiento.

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

Inmunizaciones:

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

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

Obstrucción intestinal y perforación:

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

Evaluar exhaustivamente al paciente que consulta por dolor abdominal.

Toxicidad renal:

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

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

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

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

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

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

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

Neoplasias malignas:

Los fármacos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas.

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

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

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

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

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

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

Reacciones Adversas:

Experiencia en Linfoma No-Hodgkin y Leucemia Linfática Crónica:

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

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

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

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

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

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

Infecciones:

Muy frecuentes: Infecciones bacterianas, virales, bronquitis.

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

Raras: Infecciones virales graves.

Trastornos hematopoyéticos:

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

Frecuentes: Anemia, pancitopenia, granulocitopenia,

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

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

Trastornos del sistema inmunológico:

Muy frecuentes: Reacciones relacionadas con infusión, angioedema.

Frecuentes: Hipersensibilidad. Raras: Anafilaxia.

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

Frecuencia no conocida: Trombocitopenia grave relacionada con infusión.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

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

Trastornos psiquiátricos:

Poco Frecuentes: Depresión, nerviosismo.

Trastornos neurológicos:

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

Poco frecuentes: Disgeusia.

Muy Raras: Neuropatía periférica con parálisis del nervio facial.

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

Trastornos de los sentidos:

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

Muy Raras: Pérdida grave de visión.

Frecuencia no conocida: Pérdida de audición.

Trastornos cardíacos:

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

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

Raras: Acontecimientos cardíacos graves.

Muy Raras: Insuficiencia cardíaca.

Trastornos vasculares:

Frecuentes: Hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión.

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

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

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

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

Muy Raras: Insuficiencia respiratoria.

Frecuencia no conocida: Infiltración pulmonar.

Trastornos gastrointestinales:

Muy Frecuentes: Nauseas

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

Poco frecuentes: Aumento abdominal.

Muy Raras: Perforación gastrointestinal.

Trastornos de piel y tejido subcutáneo:

Muy Frecuentes: Prurito, erupción, alopecia.

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

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

Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo:

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

Trastornos renales y urinarios:

Muy raras: Insuficiencia renal.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Muy Frecuentes: Fiebre, escalofríos.

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

Poco frecuentes: Dolor en el sitio de infusión.

Exploraciones complementarias:

Muy frecuentes: Niveles de IgG bajos.

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

Reacciones Relacionadas con la Infusión:

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

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

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

Infecciones:

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

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

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

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

Reacciones Cardiovasculares:

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

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

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

Todas estas arritmias estuvieron relacionadas con la infusión de Rituximab o asociadas con condiciones propensas como fiebre, infección, infarto agudo de miocardio o enfermedad preexistente respiratoria y cardiovascular. No se observaron diferencias entre los grupos de Rituximab - quimioterapia y quimioterapia en la incidencia de otras

reacciones cardíacas de grado 3/4, incluido insuficiencia cardíaca, trastorno miocárdico y trastorno de las arterias coronarias.

Sistema respiratorio:

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

Trastornos neurológicos:

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

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

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

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

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

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

Trastornos gastrointestinales:

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

Niveles de IgG:

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

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

años de tratamiento, mientras que en el grupo de observación descendió (36% después de 2 años).

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

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

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

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

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

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

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

Experiencia en Artritis Reumatoidea:

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

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

Las reacciones graves relacionadas con la infusión fueron poco frecuentes (0,5% de los pacientes) y en su mayoría en el ciclo inicial. Además de las reacciones adversas

observadas en los ensayos clínicos, se han notificado, durante la comercialización de Rituximab, Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) (véase Precauciones y advertencias) y reacciones tipo enfermedad del suero.

Infecciones:

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

Frecuentes: Bronquitis, sinusitis, tiña pedis.

Muy poco frecuentes: LMP, reactivación de hepatitis B.

Trastornos hematopoyéticos

Muy poco frecuentes: Reacciones tipo enfermedad del suero.

Trastornos cardíacos

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

Muy poco frecuentes: Aleteo auricular.

Trastornos del sistema inmunológico

Muy frecuentes: Reacciones relacionadas con la infusión (hipertensión, náuseas, erupción, fiebre, prurito, urticaria, irritación de garganta, sensación de sofoco, hipotensión, rinitis, rigidez, taquicardia, fatiga, dolor orofaríngeo, 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 relacionada con la infusión (más frecuentes durante el primer ciclo de tratamiento). La exacerbación de artritis reumatoidea y las infecciones fueron más frecuentes en los primeros seis meses de tratamiento.

Reacciones relacionadas con la infusión:

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

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

Experimentaron una reacción grave relacionada con la infusión menos del 1% de los pacientes.

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

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

Infecciones:

La incidencia total de infecciones se aproximó a 94 por 100 pacientes-año en los pacientes tratados con Rituximab. Las infecciones fueron predominantemente de leves a moderadas y afectaron mayoritariamente al tracto respiratorio superior y al tracto urinario. La incidencia de infecciones que fueron graves o requirieron antibióticos IV, fueron del 4 por 100 pacientes-año. La incidencia de infecciones graves no mostró un incremento significativo tras múltiples ciclos con Rituximab. Las infecciones del tracto

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Inmunogenicidad:

El 23% de los pacientes con Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM), tratados con Rituximab y seguidos durante 18 meses, tuvieron resultados positivos para HACA (anticuerpos humanos antiquméricos). No es clara su relevancia clínica en estos pacientes, parece similar a las descritas previamente en poblaciones con vasculitis asociadas a ANCA.

Anomalías de laboratorio:

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

En un estudio clínico doble ciego, controlado con activo, aleatorizado, multicéntrico, de no inferioridad de Rituximab en pacientes con Granulomatosis de Wegener y Poliangeítis

Microscópica, el 24% de los pacientes en el grupo de Rituximab (ciclo único) y el 23% de los pacientes en el grupo de ciclofosfamida desarrollaron CTC (Criterios de Toxicidad Comunes) grado 3 o neutropenia severa. En pacientes tratados con Rituximab la neutropenia no estuvo asociada con un incremento observado en infecciones serias.

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

Interacciones:

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

Poblaciones Especiales Fertilidad / Embarazo:

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

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

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

Lactancia:

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

Población pediátrica:

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

Dosificación y Grupo Etario:

Ajuste de dosis durante el tratamiento:

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

Linfoma No-Hodgkin Folicular:

La dosis sugerida es de $375\text{mg}/\text{m}^2$ 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 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 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 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 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 IV durante 1 a 3 días, seguido de prednisona oral 1mg/kg/día (sin exceder los 80 mg/día, reducidos progresivamente lo antes posible según el estado clínico) dentro de los 14 días previos al inicio de Rituximab y pueden continuarse durante y luego de del ciclo de 4 semanas de tratamiento con Rituximab.

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

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

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con Fórmula Médica

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

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

3.1.3.8. EPOYET®1000UI/mL POLVO LIOFILIZADO
EPOYET® 2000UI/mL POLVO LIOFILIZADO
EPOYET® 3000UI/mL POLVO LIOFILIZADO
EPOYET® 4000UI/mL POLVO LIOFILIZADO
EPOYET® 10000UI/mL POLVO LIOFILIZADO
EPOYET® 20000UI/mL POLVO LIOFILIZADO
EPOYET® 40000UI/mL POLVO LIOFILIZADO

Expediente : 1980826
 Radicado : 2016109063
 Fecha : 10/08/2016
 Interesado : Suiphar de Colombia S.A.
 Fabricante : Biosidus S.A

Composición:

*Hemax®1000UI/mL:Cada vial con polvo liofilizado contiene Eritropoyetina Humana Recombinante: 1000UI
 *Hemax®2000UI/mL:Cada vial con polvo liofilizado contiene Eritropoyetina Humana Recombinante: 2000UI
 *Hemax®3000UI/mL:Cada vial con polvo liofilizado contiene Eritropoyetina Humana Recombinante: 3000UI
 *Hemax®4000UI/mL:Cada vial con polvo liofilizado contiene Eritropoyetina Humana Recombinante: 4000UI
 *Hemax®10000UI/mL:Cada vial con polvo liofilizado contiene Eritropoyetina Humana Recombinante: 10000UI
 *Hemax®20000UI/mL:Cada vial con polvo liofilizado contiene Eritropoyetina Humana Recombinante: 20000UI
 *Hemax®40000UI/mL:Cada vial con polvo liofilizado contiene Eritropoyetina Humana Recombinante: 40000UI

Forma Farmacéutica: Polvo liofilizado para solución inyectable

Indicaciones:Hemax® está indicado para:

*Tratamiento de la anemia asociada a la insuficiencia renal crónica:

Hemax® está indicado en pacientes renales, tanto en aquéllos que están en diálisis como en los que no requieren diálisis, con el objetivo de elevar o mantener al nivel de glóbulos rojos (determinado por los valores de hematocrito o hemoglobina) y reducir la necesidad de transfusiones. Sin embargo, los pacientes con anemia sintomática que no

se encuentran en diálisis deberán tener una hemoglobina inferior a 10 g/dl para ser considerados aptos para el tratamiento con Hemax[®].

Hemax[®] no debe ser utilizado como sustituto de una transfusión de emergencia en pacientes que requieren una corrección inmediata de una anemia severa.

*Tratamiento de la anemia en pacientes infectados por VIH tratados con zidovudina:

Hemax® está indicado para el tratamiento de la anemia asociada al tratamiento con zidovudina en pacientes infectados con el VIH, con el objetivo de elevar o mantener el nivel de glóbulos rojos (determinado por los valores de hematocrito o hemoglobina) y reducir la necesidad de transfusiones. No está indicado para el tratamiento de la anemia vinculada a otros factores (déficit de hierro o folatos, hemólisis, hemorragia gastrointestinal) en este grupo de pacientes.

*Tratamiento de la anemia en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia:

En pacientes con neoplasias metastásicas no mieloides, Hemax[®] está indicado para el tratamiento de la anemia sintomática ocasionada por la administración de quimioterapia. El tratamiento con epoetina ha demostrado reducir la necesidad de transfusiones de glóbulos rojos en pacientes que recibían quimioterapia concomitante durante un período mínimo de 2 meses. Hemax[®] no está indicado para el tratamiento de la anemia vinculada a otros factores (déficit de hierro o folatos, hemólisis, hemorragia gastrointestinal) en este grupo de pacientes. Hemax[®] no está indicado en pacientes que reciben tratamiento con productos hormona- les, biológicos o radioterapia sin quimioterapia mielosupresora concomitante.

No está indicado el uso de Hemax® en pacientes con tratamiento quimioterápico en los cuales se prevea curación.

Reducción del número de transfusiones alogénicas en pacientes anémicos sometidos a cirugías programadas.

Hemax® está indicado en pacientes anémicos (hemoglobina mayor a 10 y menor o igual a 13 g/dl), con alto riesgo de presentar hemorragias perioperatorias, sometidos a cirugías programadas, no cardíacas ni vasculares, para reducir la necesidad de transfusiones sanguíneas alogénicas. Está indicado para pacientes con alto riesgo de necesitar transfusiones perioperatorias, por una probabilidad anticipada de una significativa pérdida de sangre. No está indicado para pacientes anémicos que serán donantes autólogos.

Tratamiento de la anemia del prematuro:

Hemax® está indicado para el tratamiento de la anemia del prematuro en recién nacidos pretérmino con peso de nacimiento entre 750 – 1.500 g y edad gestacional menor a 34 semanas.

Contraindicaciones:

Hemax[®]. Está contraindicado en pacientes con:

1. Hipertensión arterial no controlada.
2. Aplasia pura de serie roja luego de tratamiento previo con epoetina.
3. Hipersensibilidad conocida a la albúmina humana.
4. Hipersensibilidad conocida a productos derivados de líneas celulares de mamíferos.

Precauciones y Advertencias:

*Insuficiencia renal:

En dos estudios clínicos los pacientes experimentaron mayor riesgo de mortalidad y eventos cardiovasculares serios cuando se les administraron agentes estimulantes de la eritropoyesis, buscando mayores niveles de hemoglobina en comparación a valores menores (13,5 vs 11,3 g/dl; 14 vs 10 g/dl). Se recomienda individualizar la dosis con el objetivo de alcanzar y mantener los niveles de hemoglobina en el rango de 10 a 12 g/dl.

*Pacientes con diagnóstico de cáncer:

El uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis acortó la supervivencia general y/o incrementó el riesgo de progresión tumoral o recurrencia en estudios clínicos en pacientes con cáncer de mama, de cabeza y cuello, linfoides, de pulmón (de células no-pequeñas) y cervicales. Para minimizar estos riesgos, al igual que el riesgo de eventos serios cardiovasculares, se recomienda utilizar la dosis más baja para evitar la transfusión sanguínea. Con el objetivo de minimizar los riesgos mencionados el nivel de hemoglobina no debe superar los 12 g/dl. Se recomienda utilizar sólo para el tratamiento de anemia asociada a quimioterapia mielosupresora concomitante y discontinuar su uso luego de haber completado el ciclo de quimioterapia.

*No se recomienda utilizar eritropoyetinas en pacientes con tratamiento quimioterápico en los cuales se prevea curación.

Pacientes que recibieron agentes estimulantes de la eritropoyesis en forma preoperatoria para reducir el número de transfusiones alogénicas: Se ha reportado una mayor incidencia de trombosis venosa profunda en pacientes que recibieron agentes estimulantes de la eritropoyesis sin anticoagulación profiláctica. La profilaxis anticoagulante debe ser considerada cuando se indique un agente estimulante de la eritropoyesis para reducir el número de transfusiones alogénicas.

Precauciones:

Inmunogenicidad:

Al igual que para todo producto que se administre por vía parenteral, debe tenerse precaución por eventuales reacciones alérgicas que pudieran manifestarse luego de la

administración de Hemax[®]. En los estudios clínicos se han reportado reacciones alérgicas menores y transitorias. No se observaron reacciones anafilácticas o reacciones alérgicas serias con el uso de epoetina alfa.

Hematología:

Se ha comunicado exacerbación de la porfiria en pacientes en diálisis tratados con epoetina alfa. Si bien este evento no se observa con frecuencia, deberá tenerse en cuenta en pacientes con antecedentes de porfiria.

*Pérdida o disminución de la respuesta: En pacientes que estén recibiendo dosis de mantenimiento y manifiesten disminución o pérdida de la respuesta a la epoetina alfa deben descartarse las siguientes causas:

1. Déficit de hierro.
2. Infección, inflamación o neoplasia.
3. Pérdida de sangre oculta por materia fecal.
4. Disfunción de la médula ósea por patología hematológica asociada (talasemia, mielodisplasia, etc.).
5. Hemólisis.
6. Intoxicación por aluminio.
7. Déficit de vitamina B12 o ácido fólico.
8. Fibrosis quística.
9. Aplasia pura de la serie roja.

*Suplemento de hierro: Los requerimientos de hierro pueden incrementarse si los depósitos de hierro existentes fueron empleados para la eritropoyesis y en algunos pacientes puede ser necesaria necesario un suplemento de hierro. En algunos pacientes, la suplementación de hierro por vía oral puede ser insuficiente y requerir la administración de hierro sacarato por vía intravenosa.

*Interacciones con otras drogas: No hay evidencias de interacciones entre Hemax® y otras drogas.

*Carcinogénesis y mutagénesis: El potencial carcinogénico de Hemax® no ha sido evaluado. La epoetina alfa no induce mutaciones genéticas en bacterias ni aberraciones cromosómicas en células de mamíferos.

*Fertilidad: En ratas tratadas con dosis de 100 a 500 UI/kg de epoetina alfa por vía endovenosa, se observó una tendencia a un leve aumento de abortos.

*Embarazo: – FDA Categoría C: No hay suficientes estudios sobre el uso de Hemax® durante el embarazo. Por tal motivo este producto sólo debe usarse en caso que se juzgue que el beneficio a obtener justifique el potencial riesgo para el feto. En ratas preñadas se observó aumento de las pérdidas fetales. En conejos tratados con dosis de 500 UI/Kg no se observó ningún efecto adverso.

*Lactancia: La eritropoyetina humana es un componente normal de la leche, aunque su papel en la misma no está claro. Se desconoce si Hemax® es excretada excretado en la leche materna. Debido a que muchas drogas se excretan por leche materna, debe tenerse precaución en las mujeres que estén amamantando si reciben Hemax®.

*Uso Pediátrico: Si bien se han realizado múltiples estudios en recién nacidos, lactantes y niños mayores, demostrando que Hemax® es efectivo y seguro para la prevención y el tratamiento de la anemia, no se ha establecido aún la seguridad de este producto a largo plazo.

Controles de laboratorio: Luego de iniciado el tratamiento, deberá controlarse la hemoglobina o el hematocrito 2 veces por semana hasta alcanzar el valor buscado (10 a 12 g/dl, o 30 a 36%, respectivamente). Una vez alcanzado ese valor deberán efectuarse controles semanales, durante cuatro semanas, para determinar si el mismo se mantiene estable. Posteriormente la determinación se hará a intervalos regulares.

Los recuentos de plaquetas, glóbulos blancos y glóbulos rojos y la determinación de la concentración de hemoglobina deberán realizarse en forma regular (cada 4 semanas). Se ha descrito moderado aumento del número de plaquetas en pacientes tratados con Hemax[®], no significativos desde el punto de vista clínico.

En pacientes con insuficiencia renal crónica deberán controlarse regularmente los valores de urea, creatinina, potasio, fósforo y ácido úrico, ya que se han observado discretos aumentos de los valores de estos parámetros tanto en pacientes sometidos a diálisis como en aquellos en prediálisis.

*Dieta: Al aumentar el hematocrito, se observa una mejoría en el apetito. Por esta razón la ingesta de alimentos en los pacientes en tratamiento con Hemax[®] suele aumentar. En estas circunstancias debe tenerse cautela con los valores de potasio, ya que pueden aumentar como consecuencia de la mayor ingesta de alimentos.

*Manejo de la diálisis: El tratamiento con Hemax® provoca un aumento del hematocrito con disminución del volumen plasmático que puede afectar la eficacia de la diálisis. Deben realizarse ajustes de la diálisis para impedir el aumento de los valores de urea, fósforo, potasio y creatinina.

En algunas ocasiones, puede ser necesario aumentar la dosis de heparina durante la diálisis para prevenir la obstrucción de la fístula.

Reacciones Adversas:

Pacientes con insuficiencia renal crónica:

a) Hipertensión arterial: Más del 80% de los pacientes en hemodiálisis tienen antecedentes de hipertensión arterial. Cuando se inicia el tratamiento con epoetina alfa debe controlarse estrictamente la tensión arterial de los pacientes y adecuarse los tratamientos antihipertensivos así como también las restricciones alimentarias.

El 25% de los pacientes que reciben epoetina alfa sufren un aumento de la tensión arterial, requiriendo ajustes en la medicación antihipertensiva. Existe una probable relación entre la velocidad de aumento del hematocrito y la exacerbación de la tensión arterial, por lo que se recomienda reducir la dosis de Hemax[®] si el hematocrito aumenta más de 4 puntos durante % en un período de 2 semanas.

b) Aplasia pura de células rojas: Dado que la epoetina alfa es una proteína, algunos pacientes pueden producir anticuerpos contra Hemax[®]. Algunos casos de aplasia pura de la serie roja se han asociado con anticuerpos neutralizantes contra productos que contenían epoetina alfa. Todos los enfermos padecían de insuficiencia renal y recibían la droga por vía subcutánea. Dichos pacientes no podrán recibir Hemax[®] ni ningún otro producto que contenga epoetina.

c) Eventos trombóticos: Se ha reportado un aumento de fenómenos trombóticos en pacientes en diálisis con patología cardiovascular evidente concomitante que recibieron epoetina alfa. Éstos consistieron en trombosis de la fístula arteriovenosa, infarto agudo de miocardio y otros. Los eventos trombóticos se observaron en pacientes asignados a alcanzar valores de hematocrito mayores de 40%. Asimismo, este grupo tuvo aumento de la mortalidad. Durante la diálisis los pacientes pueden requerir un aumento de la dosis de heparina para prevenir la trombosis de la fístula. Los niveles de hemoglobina mayores que 12 g/dl pueden ser asociados con un riesgo mayor de eventos cardiovasculares.

d) Convulsiones: En ensayos clínicos con epoetina alfa se observó que 2,5% de pacientes adultos en diálisis tratados sufrieron convulsiones, generalmente asociadas a crisis de hipertensión arterial. Debe controlarse estrictamente la tensión arterial antes y durante el tratamiento. La epoetina alfa deberá administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de episodios convulsivos.

*Pacientes infectados con VIH tratados con zidovudina:

A diferencia de los pacientes con insuficiencia renal, en este grupo no se ha reportado exacerbación de la hipertensión arterial, convulsiones ni eventos trombóticos.

*Pacientes con cáncer tratados con quimioterapia:

Se ha observado una mayor incidencia de episodios trombóticos e incremento de mortalidad en pacientes con cáncer de mama que recibían quimioterapia, asignadas a tratamiento con epoetina alfa con el objetivo de mantener niveles elevados de hemoglobina (12 a 14 g/dl).

*Albúmina (humana):

Hemax® contiene albúmina, un derivado de la sangre humana. El riesgo de transmisión de enfermedades virales es extremadamente remoto, basado en los procesos de obtención de la albúmina y de manufactura del producto. El riesgo teórico de transmisión de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob también es considerado remoto. No han sido identificados casos de transmisión de enfermedades virales por albúmina.

Interacciones: N/A

Dosificación y Grupo Etario:

*Tratamiento de la anemia secundaria a insuficiencia renal crónica:

La insuficiencia renal crónica es un cuadro clínico en el que se observa una progresiva disminución de la función renal en forma irreversible. El tratamiento con epoetina ha demostrado estimular la eritropoyesis en los pacientes con anemia e insuficiencia renal, requieran o no diálisis. La primera evidencia de la estimulación de la eritropoyesis es el aumento de los reticulocitos a los 8 días de haber iniciado el tratamiento; posteriormente, durante entre la 2° y 6° semanas, se observa el aumento de la hemoglobina y el hematocrito. La velocidad y magnitud de este aumento dependen de la dosis inicial de epoetina alfa, los niveles basales de hematocrito y hemoglobina, las reservas de hierro y las situaciones clínicas que pueden provocar resistencia al tratamiento (estados inflamatorios, infecciosos, etc.). Antes del inicio del tratamiento con Hemax® deben descartarse otras causas de anemia (ej., déficit de ácido fólico o vitamina B12) y corregir factores concomitantes que puedan agravar la anemia, en especial el déficit de hierro. Por lo tanto, deben realizarse estudios del metabolismo del hierro que incluyan ferremia, capacidad total de saturación y porcentaje de saturación de la transferrina, y ferritina sérica. Se recomienda que los pacientes tengan una saturación de transferrina mayor al 20% y más de 100 ng/dl de ferritina antes de iniciar el tratamiento con Hemax®. Los niveles de hierro deben ser monitoreados y mantenidos en valores adecuados durante el tratamiento con epoetina. La tensión arterial debe controlarse previo al tratamiento, y monitorearse estrictamente durante el mismo.

La dosis inicial recomendada en pacientes adultos en hemodiálisis es de 50 UI/Kg/dosis por vía i.v. o de 40 UI/Kg/dosis vía s.c., tres veces por semana. Luego de cuatro semanas de tratamiento, la dosis debe modificarse de acuerdo al aumento alcanzado en los niveles de hemoglobina:

Si el aumento es de 1 g/dl o mayor: continuar con la misma dosis.

Si el aumento es inferior a 1 g/dl: aumentar la dosis, en incrementos de 25 UI/Kg/dosis. La dosis máxima sugerida es de 300 UI/Kg tres veces por semana. Una vez alcanzado el valor deseado, se puede reducir la dosis en un 30% y pasar a la vía s.c. si es que el paciente había iniciado tratamiento por vía i.v. La dosis de mantenimiento debe ser individualizada para cada paciente.

El 10% de los pacientes en diálisis requiere 25 UI/Kg/dosis tres veces por semana, y otro 10% requiere 200 UI/Kg/dosis tres veces por semana; la dosis promedio de mantenimiento es de 75 UI/Kg/dosis tres veces por semana. Los ajustes de dosis deben efectuarse a intervalos no menores de 4 semanas, ya que la respuesta al cambio de dosis se evidencia luego de 2 a 6 semanas. Los pacientes con insuficiencia renal que no requieren diálisis responden al tratamiento de igual manera que los que están en diálisis. Las dosis recomendadas están entre 75 y 100 UI/Kg/semana; se recomienda usar la vía s.c. En pacientes pediátricos la dosis inicial recomendada es igual a la de los adultos. La dosis de mantenimiento depende del tamaño corporal.

Las dosis usadas habitualmente, en administración tres veces por semana, son:

- a) Peso inferior a 10 kg: 75 a 150 UI/Kg/dosis;
- b) Peso entre 10 y 30 kg: 60 a 150 UI/Kg/dosis;
- c) Peso superior a 30 kg: 30 a 100 UI/Kg/dosis.

La dosis debe reducirse gradualmente hasta el valor más bajo que permita mantener hematocrito y hemoglobina en los niveles deseados.

*Pacientes infectados por el virus VIH tratados con Zidovudina:

Hemax[®] reduce el requerimiento transfusional y aumenta el hematocrito en los pacientes VIH positivos tratados con zidovudina, dando como resultado un aumento significativo en la calidad de vida. Los pacientes con niveles de eritropoyetina endógena inferiores a 500 mU/ml responden mejor al tratamiento, por lo que se recomienda realizar un dosaje de eritropoyetina previo al mismo. La dosis inicial recomendada es de 100 UI/Kg/dosis en adultos y 150 UI/Kg/dosis en niños, tres veces por semana, por vía i.v. o s.c. durante 8 semanas. La respuesta puede evaluarse a las 4 semanas de tratamiento. En caso de no obtenerse una respuesta satisfactoria, esta dosis se puede incrementar de a 50 UI/Kg hasta un máximo de 300 UI/Kg tres veces por semana. La respuesta al tratamiento con epoetina alfa puede disminuir en presencia de infecciones o episodios inflamatorios.

Si los valores de hematocrito exceden el 40%, la administración de Hemax[®] puede interrumpirse hasta que dicho valor llegue a 36%. La dosis debe reducirse en un 25% cuando se reanude el tratamiento y luego evaluar si el hematocrito se mantiene en los valores deseados.

*Anemia en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia:

En esta población de pacientes, la epoetina aumenta el hematocrito y reduce las necesidades transfusionales entre el 1ro y el 4to mes de tratamiento.

Existen dos regímenes de administración de Hemax[®] que pueden emplearse:

a) Administración tres veces por semana: La dosis inicial recomendada es de 150 UI/Kg/dosis tres veces por semana por vía s.c. En caso de no obtenerse respuesta a las 8 semanas, la dosis se puede aumentar de a 50 UI/Kg/dosis hasta un máximo de 300 UI/Kg/dosis tres veces por semana. Si la hemoglobina llega a 12 g/dl o aumenta más de 1 g/dl en un período de 2 semanas, reducir la dosis en un 25%. Si los valores de hematocrito exceden el 40%, la administración puede interrumpirse hasta que dicho valor llegue a 36%. La dosis debe reducirse en un 25% cuando se reanude el tratamiento y luego evaluar si el hematocrito se mantiene en los valores deseados. En el caso de pacientes pediátricos cuyas edades oscilan entre los 6 meses y 18 años, las dosis reportadas fueron de 25 a 300 UI/Kg i.v. o s.c., tres a siete veces por semana.

b) Administración en dosis única semanal: La dosis inicial en adultos es de 40.000 UI, vía s.c., una vez por semana. Si luego de 4 semanas la hemoglobina no aumentó 1 g/dl, en ausencia de transfusión, la dosis de Hemax® debe aumentarse a 60.000 UI. Si el tratamiento con Hemax® produce una respuesta rápida, por ejemplo un aumento de hemoglobina mayor de 1 g/dl en un período de 2 semanas, la dosis debe reducirse en un 25%. La administración de Hemax® debe interrumpirse si el valor de hemoglobina excede 13 g/dl, y reiniciarse con una dosis reducida en un 25% cuando la hemoglobina haya descendido a un nivel inferior a 12 g/dl. Se recomienda Discontinuar el tratamiento aproximadamente a las 4 semanas de haber terminado la quimioterapia. Si los pacientes no han respondido satisfactoriamente a la dosis semanal de 60.000 UI luego de 4 semanas, es poco probable que respondan a dosis mayores de Hemax®. En pacientes pediátricos se han utilizado dosis semanales de 10.000 a 20.000 UI.

c) Transfusión autóloga:

En pacientes con cirugía electiva (cadera, rodilla, etc.) en programa de autotransfusión se demostró que la utilización de epoetina alfa permite reducir la necesidad de transfusiones alogeneicas alogénicas.

La principal variable predictiva de respuesta al tratamiento es el valor de hemoglobina previo a la cirugía; los pacientes con niveles entre 10 y 13 g/dl son los que más se benefician con esta terapia. La dosis inicial es de 300 UI/Kg/día por vía s.c., comenzando 10 días antes de la cirugía y continuando hasta 4 días posteriores a la misma. Como esquema alternativo, puede administrarse en dosis únicas semanales de 600 UI/Kg vía s.c., los días 21, 14 y 7 previos a la cirugía y la cuarta dosis el día de la cirugía. Todos los pacientes deben recibir un suplemento de hierro adecuado, cuya

administración deberá iniciarse a más tardar al comienzo del tratamiento con Hemax® y continuar durante todo el curso del mismo.

d) Anemia del prematuro:

El uso de Hemax® en la anemia del prematuro reduce los requerimientos transfusionales, medidos tanto en el número de pacientes transfundidos como en el volumen de sangre transfundido. La dosis recomendada es de 250 UI/Kg tres veces por semana, por vía s.c., a partir de la segunda semana de vida y durante ocho semanas.

Vía de Administración: Intravenosa/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, con el fin de renovar el registro sanitario

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información poscomercialización que permita aclarar la situación de riesgo incluyendo datos de Colombia, puesto que en el PSUR presentado no hay ningún reporte generado en el país.

Adicionalmente, debe corregir le la información allegada puesto que hace mención al producto Hemax® y no al comercializado en Colombia (Epoyet®).

3.1.3.9. ALBURAAS 20 % SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 19963037
Radicado : 2015171512
Fecha : 12/08/2016
Interesado : Laboratorios Delta S.A.
Fabricante : Shanghai Raas Blood Products, Ltd.

Composición: Cada Vial por 100mL contiene 20g de Albumina purificada

Forma Farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones (Del documento): Shock hipovolemico, sustitución en hipoproteinemia particularmente en hipoalbumina, pérdidas abundantes de plasma o sangre y quemaduras graves.

Contraindicaciones (Del documento):

- *Hipersensibilidad a la albumina o a cualquiera de los componentes del medicamento
- *Hipervolemia
- *Insuficiencia renal,
- *Insuficiencia cardíaca
- *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 a administración, este debe ser suspendida inmediatamente.
- *No debe congelarse durante su almacenamiento y transporte.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas son raras, en ellas se encuentra: fiebre, escalofrío, enrojecimiento, urticaria, náuseas, vómito. La infusión muy rápida puede causar sobrecarga circulatoria y edema pulmonar. Pueden ocurrir reacciones alérgicas.

Interacciones:

N/A

Dosificación y grupo etario:

La dosis deber ser descrita por el medico tratante. Generalmente en casos de shock debido a severas quemaduras o perdida de sangre, pueden ser infundidos de 5 a 20 g 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.

Vía de Administración: Intravenosa (I.V.)**Condición de Venta: Venta Bajo Fórmula Médica**

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016005915 generado por concepto emitido mediante Acta No. 08 del 2016, numeral 3.1.3.5. Para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica del producto biológico.

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.

3.1.3.10. REDDITUX® 500 mg/mL & 100 mg/mL SOLUCIÓN CONCENTRADA

Expediente : 20113058
 Radicado : 2016107179
 Fecha : 05/08/2016
 Interesado : Dr. Reddy's Laboratories S.A.S
 Fabricante : Dr. Reddy's Laboratories Limited

Composición:
 Cada mL de solución contiene 10 mg de Rituximab

Forma farmacéutica: Solución Concentrada para Infusión

Indicaciones:

Las indicaciones de Redditux™ en Colombia están conforme a las indicaciones aprobadas por Invima para este producto:

*Coadyuvante en el tratamiento de pacientes con LNH de células B indoloro, en recaída o resistencia a la quimioterapia. Redditux™ en combinación con CHOP para tratamiento de pacientes con linfomas con células B grandes.

*Tratamiento de primera línea en pacientes con Linfoma No Hodgkin indolente de células B, en combinación con quimioterapia a base de CVP.

*Terapia de mantenimiento con LNH folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción.

*Tratamiento en primera línea de la leucemia linfocítica crónica (LLC) en asociación con quimioterapia.

*Redditux™ en asociación con quimioterapia para tratamiento de leucemia linfocítica crónica (LLC) recidivante o refractaria.

Contraindicaciones: Pacientes con antecedentes de alergia a cualquier componente del producto o a las proteínas murinas

Precauciones y Advertencias:

En la historia clínica del paciente, debe indicarse con claridad el nombre del medicamento que se está suministrando. Esto permite mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva:

El uso de Rituximab puede estar asociado con un mayor riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Sin embargo, muy raros casos de LMP fatales se han reportado después del uso de Rituximab. Los pacientes deben ser monitoreados a intervalos regulares para cualquier síntoma o signos neurológicos nuevos o peores que pueden ser indicativos de LMP. Si se sospecha de LMP, además deberá interrumpirse la administración hasta que se haya descartado una LMP. El médico debe evaluar al paciente para determinar si los síntomas son indicativos de disfunción neurológica, y si es así, si estos síntomas son indicativos de LMP. La consulta con un neurólogo debe ser considerada como clínicamente indicado.

Si existe alguna duda, la evaluación adicional, incluyendo resonancia magnética preferiblemente con contraste, un análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) para detectar ADN del virus JC y repetir las evaluaciones neurológicas, debe ser considerado.

El médico debe estar especialmente alerta a los síntomas indicativos de LMP que el paciente puede no darse cuenta (por ejemplo, cognitiva, neurológica o síntomas psiquiátricos). Los pacientes deben ser advertidos de informar a su pareja o cuidadores acerca de su tratamiento, ya que pueden notar los síntomas que el paciente no es consciente.

Si un paciente desarrolla LMP la dosis de Rituximab debe interrumpirse de forma permanente.

Después de la reconstitución del sistema inmune en pacientes inmunocomprometidos con LMP, se ha visto la estabilización o la mejora de los resultados clínicos. Aún se desconoce si la detección precoz de la LMP y la suspensión de la terapia con Rituximab pueden conducir a la estabilización similar o a un mejor resultado clínico.

Linfoma no Hodgkin y leucemia linfocítica crónica:

Reacciones a la infusión:

Los pacientes con una alta carga tumoral o con un número alto ($\geq 25 \times 10^9 / l$) de células malignas circulantes, tales como pacientes con LLC, que pueden estar en mayor riesgo de síndrome de liberación de citoquinas especialmente grave, sólo deben ser tratados con extrema precaución. Estos pacientes deben ser monitoreados muy de cerca a lo largo de la primera infusión.

Se debe considerar el uso de una velocidad de infusión reducido para la primera infusión en estos pacientes o una fracción de la dosificación de más de dos días

Trastornos cardíacos:

Angina de pecho o arritmias cardíacas tales como aleteo auricular y la insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio han ocurrido en pacientes tratados con Rituximab. Por lo tanto, los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca y / o quimioterapia cardiotóxicos deben ser estrechamente monitoreados.

Toxicidad hematológica:

Aunque no es mielosupresor, Rituximab cuando se utiliza en monoterapia, se debe tener precaución al considerar el tratamiento de pacientes con recuento de neutrófilos $<1,5 \times 10^9 / l$ y / o recuento de plaquetas $<75 \times 10^9 / l$, según la experiencia clínica en esta población es limitada. El Rituximab se ha utilizado en pacientes sometidos a trasplante autólogo de médula ósea y otros grupos de riesgo con una función de la médula ósea presumiblemente reducida sin inducir mielotoxicidad.

Infecciones:

Las infecciones graves, incluso fatales, pueden ocurrir durante el tratamiento con Rituximab no se debe administrar a pacientes con una infección activa, grave (por ejemplo, la tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas). Los médicos deben tener precaución cuando consideren el uso de Rituximab en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o crónicas o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a infecciones graves

Los casos de reactivación de hepatitis B han sido reportados en los sujetos que recibieron Rituximab incluyendo hepatitis fulminante con desenlace fatal. La mayoría de estos pacientes habían estado expuestos también a la quimioterapia citotóxica. La información limitada de un estudio en pacientes con LLC en recaída / refractario sugiere que el tratamiento con Rituximab también puede empeorar el resultado de las infecciones por hepatitis B primarias. Virus de la hepatitis B de cribado (VHB) se debe realizar en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con rituximab.

Los pacientes con serología positiva de la hepatitis B (HBsAg o bien anti-HBc) deben consultar a los expertos en enfermedades del hígado antes de comenzar el tratamiento y deben ser monitoreados y administrados siguiendo los estándares médicos locales para prevenir la hepatitis B reactivación.

Se han notificado casos muy raros de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) durante el uso post-comercialización de Rituximab en el LNH y LLC.

La mayoría de los pacientes habían recibido Rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas.

Neutropenia tardía:

Se debe medir los neutrófilos de sangre antes de cada curso de Rituximab, y regularmente hasta 6 meses después de la interrupción del tratamiento, y en los signos o síntomas de infección

Reacciones Cutáneas:

Se han reportado reacciones graves en la piel, tales como necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y el Síndrome de Stevens-Johnson, algunas con desenlace fatal. En caso de un evento de este tipo, el tratamiento debe interrumpirse de forma permanente.

Inmunización:

Los médicos deben revisar el estado de vacunación del paciente y seguir las pautas de vacunación vigente antes de proceder a la terapia con Rituximab. La vacunación debe completarse al menos 4 semanas antes de la primera administración de Rituximab. La seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después de la terapia con Rituximab no se ha estudiado. Por lo tanto, la vacunación con vacunas de virus vivos no se recomienda mientras este bajo tratamiento con Rituximab o mientras haya depleción de célula B periféricas.

Los pacientes tratados con Rituximab pueden recibir las vacunas no vivas. Sin embargo, las tasas de respuesta a las vacunas no vivas pueden ser reducidas. En un estudio aleatorizado, los pacientes con AR tratados con Rituximab y metotrexato tuvieron tasas de respuesta comparables en el antígeno de recuerdo del tétanos (39% vs. 42%), la reducción de las tasas a la vacuna antineumocócica de polisacáridos (43% vs. 82% a por lo menos 2 serotipos de neumococo de anticuerpos), y KLH neoantígeno (47% vs. 93%), cuando se les da 6 meses después de Rituximab en comparación con los pacientes sólo recibieron metotrexato. Si se requieren las vacunas no vivas mientras estaban recibiendo la terapia con Rituximab, estos deben ser completados al menos 4 semanas antes de comenzar el próximo curso de Rituximab.

En general, la experiencia de la repetición del tratamiento con Rituximab más de un año en la artritis reumatoide, la proporción de pacientes con títulos de anticuerpos positivos contra *S. pneumoniae*, la gripe, las paperas, la rubéola, la varicela y el tétanos tóxico fueron generalmente similares a las proporciones al inicio del estudio.

Uso concomitante / secuencial de otros FAMES (Fármacos Modificadores de Enfermedad):

No se recomienda el uso concomitante de Rituximab y terapias antirreumáticos distintos de los incluidos en la indicación artritis reumatoide y la posología.

Existen datos limitados de ensayos clínicos para evaluar plenamente la seguridad del uso secuencial de otros FAMES (incluidos los inhibidores de TNF y otros productos biológicos) después de Rituximab.

Los datos disponibles indican que la tasa de infección clínicamente relevante es sin cambios cuando se utilizan este tipo de terapias en pacientes previamente tratados con

Rituximab, sin embargo, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para detectar signos de infección si se utilizan agentes biológicos y / o un FAME después de la terapia con Rituximab.

Malignidad:

Los fármacos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de malignidad. La experiencia limitada con Rituximab en pacientes con artritis reumatoide un posible riesgo para el desarrollo de los tumores sólidos no se puede excluir en este momento, aunque no parecen presentar datos que sugieren un aumento del riesgo.

Reacciones Adversas:

Análisis de Efectos Adversos:

Se presenta un análisis de comparabilidad del DRL-Rituximab (Rituximab) con el medicamento de referencia (RMP).

La mayoría de los TEAEs (Tratamiento de los eventos adversos emergentes) más comunes (incidencia $\geq 10\%$ de los pacientes) pertenecía al SOC de trastornos de la sangre y del sistema linfático [global: 134 (88,7%); DRL-Rituximab: 67 (88,2%); RMP: 67 (89,3%)], seguido de trastornos gastrointestinales [generales: 84 (55,6%); Rituximab DRL-: 43 (56,6%); RMP: 41 (54,7%)]; y trastornos generales y condiciones del lugar de administración [en general: 64 (42,4%); DRL-Rituximab: 26 (34,2%); RMP: 38 (50,7%)]. Neutropenia (73,5%) fue el más frecuente EA, seguido de la anemia (27,8%), leucopenia (27,2%), vómitos (23,2%), pirexia (20,5%), trombocitopenia (19,2%), diarrea (18,5%) y neutropenia febril (17,9%).

La frecuencia de la mayoría de estos eventos adversos fueron comparables entre los dos grupos de tratamiento (DRL-Rituximab vs RMP), sin embargo, se informó de la neutropenia febril en 11 (14,5%) frente a 16 (21,3%)], la diarrea en 10 (13,2%) frente a 18 (24,0%)], y la pirexia en 10 (13,2%) frente a 21 (28,0%)] pacientes en el brazo DRL-Rituximab y el brazo RMP respectivamente.

En general, la frecuencia de las reacciones relacionadas con la infusión reportada en el estudio fue bastante baja en comparación con lo que se ha reportado en la literatura; la mayoría de las reacciones fueron leves a moderados, y se incluyen eventos como hipotensión, erupción cutánea, prurito y sequedad de boca.

En general, el ciclo de tratamiento 1 se asoció con una mayor incidencia de TEAEs, que mostró una tendencia a la baja con ciclos posteriores. Según se observó con el perfil general de EA, la mayoría de los TEAEs reportados en todos los ciclos de tratamiento pertenecía a trastornos de la sangre y del sistema linfático seguidos de investigaciones, trastornos gastrointestinales y trastornos generales y condiciones del lugar de administración (Tabla 1)

Un total de 88 (58,3%) pacientes - 50 (65,8%) en el brazo DRL-Rituximab y 38 (50,7%) en el brazo RMP - experimentaron al menos 1 tratamiento relacionado con TEAE. Los TEAEs más frecuentes relacionadas con DRL-Rituximab pertenecían a los trastornos de la sangre SOC y del sistema linfático [38 (50,0%)], las investigaciones [15 (19,7%)], trastornos gastrointestinales [10 (13,2%)], y trastornos generales y las condiciones del lugar de administración [9 (11,8%)]. Los acontecimientos adversos más frecuentes relacionados con el RMP pertenecían a trastornos de la sangre y del sistema linfático [27 (36,0%)], las investigaciones [15 (20,0%)], trastornos generales y condiciones del lugar de administración [12 (16,0%)], y las infecciones y infestaciones [8 (10,7%)]. Los más comúnmente reportados TEAE relacionados con el fármaco del estudio fueron neutropenia [global preferido: 48 (31,8%); Rituximab DRL-: 29 (38,2%); RMP: 19 (25,3%)] y leucopenia [global: 24 (15,9%); Rituximab DRL-: 16 (21,1%); RMP: 8 (10,7%)].

El mayor número de pacientes experimentaron EAE grado 3/4, con una incidencia comparables entre los grupos de tratamiento [en general: 121 (80,1%); DRL-Rituximab: 57 (75,0%); RMP: 64 (85,3%)]. La neutropenia de grado 3/4 fue el caso más frecuente, seguido de la neutropenia febril, leucopenia y anemia.

Efectos Adversos (EA) relacionados con la infusión:

EA relacionados con la infusión son los eventos más comunes conocidos por estar asociados con el uso de Rituximab. Los acontecimientos adversos relacionados con la infusión observada en el estudio CDP-02-05 se presentan en la Tabla 2. Un total de 32 reacciones relacionadas con la infusión se registraron en 17 pacientes en este estudio.

Como era de esperar, los EA relacionados con la perfusión fueron reportados predominantemente en el ciclo 1 (29 de estos 32 EA reportados). El más común EA relacionado con la infusión fueron rigores (n = 8, 25%) seguido de escalofríos (n = 7, 22%).

Cuatro casos de vómitos (12,5%), 3 casos de bradicardia (9,4%), 2 casos cada uno de fiebre (6,3%) e hipersensibilidad (6,3%) se informaron como otros eventos adversos relacionados con la infusión. La falta de aire, hipoglucemia, hipotensión, prurito, rash, y la taquicardia se produjeron como instancia única cada uno (3%). Como se señaló anteriormente, casi todos estos eventos ocurrieron durante la primera infusión en el ciclo 1. Las medidas correctoras, como fueron disminuir la velocidad de infusión y la interrupción temporal se llevaron a cabo para todos los pacientes que experimentaron síntomas y todas las reacciones se resolvieron. Ninguno de los acontecimientos adversos relacionados con la infusión condujo a la retirada del paciente del estudio. Sólo 2 eventos relacionados con la perfusión fueron reportados en el Ciclo 2, y 1 de cada ciclo 3, mientras que no hubo otros casos de reacciones adversas relacionadas con la infusión en cualquiera de los ciclos posteriores.

Otros Efectos adversos (EA):

Los EA no relacionados con la infusión observada en el estudio CDP-02-05 se presentan en la Tabla 3. Un total de 493 eventos adversos se reportaron a través de un total de 406 ciclos de tratamiento y 75 pacientes. Alrededor de 57% de estos EA (279 de 493) fueron de grado 1 en la clasificación CTCAE y menos del 5% (13 de 493) fueron de grado 4. Los acontecimientos adversos más comunes fueron leucopenia (21%), neutropenia (5%), alopecia (5%), anemia (4%) y fiebre, estreñimiento, fatiga, vómito, tos eran alrededor de 3% cada uno. Estas seis categorías representaron casi el 50% de todos los acontecimientos adversos notificados. Los EA más comunes de grado 3/4 fueron leucopenia, neutropenia y anemia, sumando > 85% de todos los EA de grado 3/4.

Tabla 1: Resumen de los más comunes TEAEs (incidencia preferido en $\geq 10\%$ de los pacientes) por MedDRA sistema de órganos con los detalles de causalidad - Población de Seguridad en el estudio RI-01-002

MedDRA SOC Término preferido prepreferido	DRL_RI N = 76		RMP N = 75		Total (Relacionado)
pacientes con al menos 1 TEAE relacionada con el tratamiento	74 (97.4)		75 (100)		88 (58.3%)
	Relacionado	No relacionado	Relacionado	No relacionado	
<i>Desordenes en sangre y Sistema linfático</i>					65 (43.0%)
Neutropenia	29 (38.2)	27 (35.5)	19 (25.3)	36 (48.0)	48 (31.8%)
Leucopenia	16 (21.1)	6 (7.9)	8 (10.7)	11 (14.7)	24 (15.9%)
trombocitopenia	10 (13.2)	5 (6.6)	11 (14.7)	3 (4.0)	21 (13.9%)
Anemia	14 (18.4)	9 (11.8)	5 (6.7)	14 (18.7)	19 (12.6%)
Neutropenia febril	4 (5.3)	7 (9.2)	10 (13.3)	6 (8.0)	14 (9.3%)
<i>Investigaciones</i>					30 (19.9%)
recuento de neutrófilos disminuido	9 (11.8)	1 (1.3)	9 (12.0)	0	18 (11.9%)
recuento de glóbulos blancos disminuido	4 (5.3)	5 (6.6)	14 (18.7)	0	18 (11.9%)
Pérdida de peso	2 (2.6)	4 (5.3)	1 (1.3)	8 (10.7)	3 (2.0%)
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>					21 (13.9%)
Pirexia	4 (5.3)	6 (7.9)	5 (6.7)	16 (21.3)	9 (6.0%)
Astenia	2 (2.6)	9 (11.8)	4 (5.3)	8 (10.7)	6 (4.0%)
Dolor	0	3 (3.9)	2 (2.7)	9 (12.0)	2 (1.3%)
<i>Desórdenes gastrointestinales</i>					17 (11.3%)
Vómitos	4 (5.3)	15 (19.7)	3 (4.0)	13 (17.3)	7 (4.6%)
Nauseas	3 (3.9)	10 (13.2)	1 (1.3)	7 (9.3)	4 (2.6%)

Dolor Abdominal	1 (1.3)	7 (9.2)	1 (1.3)	13 (17.3)	2 (1.3%)
Estreñimiento	1 (1.3)	12 (15.8)	1 (1.3)	8 (10.7)	2 (1.3%)
Diarrea	1 (1.3)	9 (11.8)	1 (1.3)	17 (22.7)	2 (1.3%)
Trastornos metabólicos y nutricionales					12 (7.9%)
Hiperglucemia	4 (5.3)	7 (9.2)	1 (1.3)	11 (14.7)	5 (3.3%)
Disminución del apetito	1 (1.3)	7 (9.2)	0	9 (12.0)	1 (0.7%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					6 (4.0%)
Tos	1 (1.3)	6 (7.9)	2 (2.7)	12 (16.0)	3 (2.0%)
Trastornos en la piel y tejido subcutáneo					4 (2.6%)
Alopecia	2 (2.6)	6 (7.9)	0	11 (14.7)	2 (1.3%)
Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo					3 (2.0%)
Dolor en la mandíbula	2 (2.6)	0	0	3 (4.0)	2 (1.3%)
Dolor de espalda	0	1 (1.3)	0	9 (12.0)	0

Datos presentados como: número de pacientes (porcentaje)

MedDRA SOC	DRL_RI	RMP	Total
Término preferido	N = 76	N = 75	N = 151
(porcentaje) MedDRA			
Cetoacidosis diabética	1 (1.3)	0	1 (0.7)
Hipocalcemia	1 (1.3)	0	1 (0.7)
Hiponatremia	0	1 (1.3)	1 (0.7)
Síndrome de lisis tumoral	1 (1.3)	0	1 (0.7)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	0	4 (5.3)	4 (2.6)
Derrame pleural	0	2 (2.7)	2 (1.3)
Neumotórax	0	1 (1.3)	1 (0.7)
Embolia pulmonar	0	1 (1.3)	1 (0.7)
Trastornos del sistema nervioso	2 (2.6)	1 (1.3)	3 (2.0)
Lesión del sistema nervioso central	1 (1.3)	0	1 (0.7)
Convulsión	0	1 (1.3)	1 (0.7)
Mareo	1 (1.3)	0	1 (0.7)
Trastornos cardíacos	2 (2.6)	0	2 (1.3)
Paro cardíaco	1 (1.3)	0	1 (0.7)
Infarto de miocardio	1 (1.3)	0	1 (0.7)
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	2 (2.6)	0	2 (1.3)
Fractura de fémur	1 (1.3)	0	1 (0.7)
Luxación de la articulación	1 (1.3)	0	1 (0.7)
Dehiscencia de la herida	1 (1.3)	0	1 (0.7)

Trastornos vasculares	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)
Trombosis venosa profunda	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)
<i>Investigaciones</i>	0	1 (1.3)	1 (0.7)
Disminución recuento de leucocitos	0	1 (1.3)	1 (0.7)
Desordenes de la piel y tejido subcutáneo	0	1 (1.3)	1 (0.7)
Úlcera de la piel	0	1 (1.3)	1 (0.7)

Datos presentados como: número de pacientes (porcentaje)

Tabla 2: Frecuencia de los Eventos Adversos relacionados con la infusión por ciclo de tratamiento en el estudio CDP-02-05

Efectos adversos relacionados con la infusión	Frecuen-cia total	Frecuencia por ciclo de tratamiento (Rituximab de Dr. Reddy´s + CHOP)					
	N (%)	Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3	Ciclo 4	Ciclo 5	Ciclo 6
Total Aes relacionados con la infusión	32 (100%)	29 (90.63%)	2 (6.25%)	1 (3.13%)	0	0	0
Rigores	8 (25.00%)	7 (21.88%)	1 (3.13%)	0	0	0	0
Resfriado	7 (21.88%)	6 (18.75%)	1 (3.13%)	0	0	0	0
Vomito	4 (12.50%)	4 (12.50%)	0	0	0	0	0
Bradicardia	3 (9.38%)	2 (6.25%)	0	1 (3.13%)	0	0	0
Fiebre	2 (6.25%)	2 (6.25%)	0	0	0	0	0
Hipersensibilidad	2 (6.25%)	2 (6.25%)	0	0	0	0	0
Falta de aire	1 (3.13%)	1 (3.13%)	0	0	0	0	0
Hipoglicemia	1 (3.13%)	1 (3.13%)	0	0	0	0	0
Hipotensión	1 (3.13%)	1 (3.13%)	0	0	0	0	0
Prurito	1 (3.13%)	1 (3.13%)	0	0	0	0	0
Erupción	1 (3.13%)	1 (3.13%)	0	0	0	0	0

Taquicardia	1 (3.13%)	1 (3.13%)	0	0	0	0	0
-------------	-----------	-----------	---	---	---	---	---

Datos presentados como: número de pacientes (porcentaje)

Tabla 3: Eventos adversos no relacionadas con la infusión por CTCAE- Ciclo de 1 a 6 meses de seguimiento en el estudio CDP-02-05 Estudio: Frecuencia y Sistema de clasificación de órganos

Sistema corporal ¹	Término preferido ¹	Frecuencia total	Frecuencia por clasificación CTCAE ³			
		N(%) ²	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
	Total AEs no relacionadas con Infusión Related AEs	493 (100%)	279 (56.59%)	118 (23.94%)	81 (16.43%)	13 (2.64%)
Trastornos en la sangre y Sistema linfático	Leucocitopenia	102 (20.69%)	13	24	60	5
Trastornos en la sangre y Sistema linfático	Neutropenia	26 (5.27%)	9	2	8	7
Trastornos en piel y tejido subcutáneo	Alopecia	26 (5.27%)	17	9	0	0
Trastornos en la sangre y Sistema linfático	Anemia	21 (4.26%)	11	5	5	0
Trastornos generales y en el lugar de administración	Fatiga	17 (3.45%)	13	4	0	0
Trastornos generales y en el lugar de administración	Fiebre	17 (3.45%)	11	4	1	0
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento	15 (3.04%)	10	5	0	0
Trastornos gastrointestinales	Vomito	14 (2.84%)	12	2	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Tos	14 (2.84%)	11	3	0	0
Trastornos en sistema nervioso	Neuropatía Periférica	12 (2.43%)	11	1	0	0

Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	11 (2.23%)	11	0	0	0
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	11 (2.23%)	6	5	0	0
Trastornos de nutrición y metabolismo	Anorexia	11 (2.23%)	11	0	0	0
Trastornos en sistema nervioso	Dolor de cabeza	11 (2.23%)	10	1	0	0
Trastornos gastrointestinales	Gastritis	9 (1.83%)	7	2	0	0
Trastornos generales y el lugar de administración	Astenia	9 (1.83%)	3	4	1	1
Trastornos gastrointestinales	Nausea	8 (1.62%)	5	3	0	0
Trastornos vasculares	Flebitis	7 (1.42%)	1	6	0	0
Trastornos generales y el lugar de administración	Inflamación de la mucosa	6 (1.22%)	5	1	0	0
Infecciones e infestaciones	Infección	5 (1.01%)	2	2	0	0
Trastornos musculo esqueléticos y del tejido	Dolor de espalda	5 (1.01%)	4	1	0	0
Trastornos en piel y tejido subcutáneo	alteraciones de las uñas	5 (1.01%)	5	0	0	0

Datos presentados como: número de pacientes (porcentaje)

En general, los efectos adversos observados con Redditux no difieren a los reportados para el medicamento de referencia

En general, los efectos adversos observados con Redditux® no difieren a los reportados para el medicamento de referencia

Interacciones:

Actualmente, existen datos limitados sobre las posibles interacciones medicamentosas con Rituximab.

En pacientes con LLC, la administración conjunta con Rituximab no parece tener un efecto sobre la farmacocinética de fludarabina o ciclofosfamida. Además, no hubo ningún efecto aparente de fludarabina y ciclofosfamida sobre la farmacocinética de Rituximab.

La co-administración con metotrexato no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de Rituximab en pacientes con artritis reumatoide.

Los pacientes con anticuerpos anti-ratón humano o anticuerpo anti-químico humano (HACA/HAMA) Los títulos pueden tener reacciones alérgicas o de hipersensibilidad cuando son tratados con otros anticuerpos monoclonales terapéuticos o de diagnóstico.

En pacientes con artritis reumatoide, 283 pacientes recibieron tratamiento posterior con un DMARD biológica después de Rituximab. En estos pacientes, la tasa de infección clínicamente relevante, mientras que con en Rituximab fue 6,01 por 100 pacientes en comparación con el 4,97 por 100 pacientes después del tratamiento con el biológico FAME.

Dosificación y Grupo Etario:

Rituximab sólo debe administrarse bajo supervisión médica por una persona con experiencia, en una instalación donde se disponga de medidas de reanimación.

La premedicación con glucocorticoides se debe considerar si, Rituximab no se administra en combinación con quimioterapia que incluya glucocorticoides para el tratamiento del linfoma no Hodgkin y la leucemia linfocítica crónica.

Premedicación consistente en un antipirético y un medicamento antihistamínico, por ejemplo, paracetamol y difenhidramina, deben administrarse siempre antes de cada infusión de Rituximab

Primera perfusión:

La tasa de infusión inicial recomendada es de 50 mg/h; después de los primeros 30 minutos, se puede aumentar en incrementos de 50 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

refractaria con LNH folicular es de 375 mg/m² de superficie corporal por ciclo, para un máximo de 8 ciclos.

Rituximab debe ser administrado en el día 1 de cada ciclo de quimioterapia, después de la administración intravenosa del componente glucocorticoide de la quimioterapia, si procede.

La terapia de mantenimiento:

Linfoma folicular no tratados previamente

La dosis recomendada de Rituximab utiliza como tratamiento de mantenimiento en pacientes con linfoma folicular no tratados previamente que han respondido al tratamiento de inducción es de 375 mg / m² de superficie corporal una vez cada 2 meses (a partir de 2 meses después de la última dosis de la terapia de inducción) hasta la progresión de la enfermedad por un período máximo de dos años.

Linfoma folicular en recaída / refractaria:

La dosis recomendada de Rituximab como tratamiento de mantenimiento en pacientes con linfoma folicular/refractaria en recaída que han respondido al tratamiento de inducción es de 375 mg/m² de superficie corporal una vez cada 3 meses (a partir de 3 meses después de la última dosis de la terapia de inducción) hasta progresión de la enfermedad o por un período máximo de dos años.

Vía de Administración: Formulación intravenosa (IV): Concentrado para solución para infusión

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 para producto Biotecnológico
- Inclusión en la norma farmacológica para producto biosimilar bajo la norma 6.0.0.0.N10

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.

**3.1.3.11. BLASTOFERON 22 µg/vial
BLASTOFERON 44 µg/vial**

Expediente : 20100713
Radicado : 2015139624
Fecha : 20/06/2016
Interesado : Suiphar de Colombia S.A.
Fabricante : Biosidus S.A

Composición:

Cada jeringa prellenada contiene:

Interferón beta 1a 22 µg (6 M UI)
Interferón beta 1a 22 µg 44 µg (12 M UI)

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Blastoferon® está indicado para el tratamiento de pacientes con formas de esclerosis múltiple con recaídas para disminuir la frecuencia de exacerbaciones clínicas y demorar la progresión de la discapacidad física. No se ha establecido la eficacia del Blastoferon® en la esclerosis múltiple progresiva crónica.

Contraindicaciones: Blastoferon® está contraindicado en pacientes con historia de hipersensibilidad al interferón beta natural o recombinante, a la albúmina humana, o a cualquier otro componente de la formulación.

Asimismo, está contraindicado en pacientes con depresión severa crónica y/o tendencias suicidas.

El inicio del tratamiento con Blastoferon® está contraindicado en pacientes embarazadas.

Precauciones y advertencias:

Advertencias:

Depresión:

El Interferón beta 1a deberá ser administrado con precaución en pacientes con depresión, una condición común en pacientes con esclerosis múltiple. Se han informado episodios de depresión, ideación suicida e intentos de suicidio con mayor frecuencia en

pacientes que reciben preparados que contienen interferón, incluyendo el Interferón beta 1a. Debe advertirse a los pacientes que informen inmediatamente al médico tratante cualquier síntoma de depresión y/o ideación suicida. Deberá considerarse la interrupción del tratamiento con Blastoferon® en caso que un paciente desarrolle un estado depresivo.

Daño hepático:

Se ha informado un caso de insuficiencia hepática fulminante que demandó trasplante de hígado en un paciente que inició tratamiento con Interferón beta 1b que recibía en forma simultánea una medicación potencialmente hepatotóxica. Se ha reportado la disfunción hepática sintomática, que se presenta inicialmente bajo la forma de ictericia, como una complicación extremadamente poco frecuente del uso del Interferón beta 1a. La elevación asintomática de transaminasas hepáticas (particularmente ALT sérica) es común en pacientes que reciben tratamiento con interferón. El tratamiento con Interferón beta 1a debe iniciarse con precaución en pacientes con enfermedad hepática activa, abuso de alcohol, ALT sérica aumentada (>2,5 veces el límite superior normal), o historia de enfermedad hepática significativa. Deberá considerarse una reducción de dosis si la ALT aumenta por encima de cinco veces el límite superior del valor normal. La dosis puede ser gradualmente re-escalada al normalizarse los niveles enzimáticos. Deberá interrumpirse el tratamiento con Blastoferon® si aparecen síntomas como ictericia u otro síntoma clínico de disfunción hepática.

Anafilaxis:

Se ha reportado la anafilaxis como una complicación poco frecuente asociada al uso del Interferón beta 1a. Otras reacciones alérgicas incluyeron *rash* cutáneo y urticaria, y han sido de leves a severas sin poder establecerse una relación clara con respecto a la dosis o duración del tratamiento. Luego del uso prolongado, se han producido varias reacciones alérgicas, algunas graves.

Albúmina humana:

Este producto contiene albúmina humana, un derivado de la sangre. En base a un relevamiento efectivo de los donantes, y del proceso de fabricación del producto, la presencia de albúmina trae aparejado un riesgo extremadamente remoto de transmisión de enfermedades virales. También se considera extremadamente remoto el riesgo teórico de contraer la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD). No se han identificado casos de transmisión de enfermedades virales o CDJ para la albúmina empleada en este producto.

Precauciones:

Generales:

Deberán tomarse precauciones cuando se administre Blastoferon® a pacientes con historia previa de convulsiones. Se han asociado episodios de convulsiones con el uso de los Interferones beta. No se ha establecido una relación entre episodios convulsivos y el uso de Blastoferon®. Algunos pacientes en tratamiento con interferón beta 1a han desarrollado leucopenia o agravamiento de anomalías tiroideas.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas graves más frecuentemente comunicadas para los pacientes en tratamiento con Interferón beta 1a fueron los trastornos psiquiátricos, que incluyen depresión e ideación suicida o intento de suicidio. La incidencia de depresión de cualquier gravedad en ambos grupos (los tratados con Interferón beta 1a y en el grupo placebo) fue de aproximadamente 25%. Las reacciones adversas más frecuentemente informadas fueron molestias en el sitio de inyección, síntomas de tipo gripal (cefalea, fatiga, fiebre, rigidez, dolor en el pecho, dolor de espalda, mialgias), dolor abdominal, depresión, elevación de enzimas hepáticas y anomalías hematológicas. Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas que dieron lugar a intervención clínica (ej., interrupción en la administración de Interferón beta 1a, ajuste de dosis, o necesidad de medicación concomitante para tratar los síntomas de la reacción adversa) fueron dolor o lesión en el sitio de inyección, síntomas del tipo gripal, depresión y elevación de enzimas hepáticas.

En un estudio de tratamiento durante 2 años con interferón beta 1a, el mismo principio activo de Blastoferon, se detectaron lesiones descritas como necrosis en el sitio de inyección (1% con 22 µg 3 veces por semana y 3 % con 44 µg 3 veces por semana). Éstas presentaron una respuesta apropiada a tratamiento médico; 1 caso fue tratado con la interrupción transitoria del Interferón beta 1a, en tanto que los restantes continuaron sin modificación.

La tasa y descripción de las reacciones adversas asociadas con el Interferón beta 1a en pacientes con esclerosis múltiple recaída-remisión se han obtenido a partir de dos estudios publicados: uno controlado con placebo (n= 560) y otro controlado con interferón beta 1b (n= 339) y de fuentes como el Formulario Nacional Británico (BNF). La mayoría de la población estudiada eran mujeres de raza blanca, entre 18 y 55 años. Estas tasas no son comparables en forma directa con las obtenidas en otros ensayos en esclerosis múltiple y pueden no ser representativas de lo observable en la práctica asistencial.

En esos ensayos se detectó la presencia de manifestaciones de tipo gripal y cefalea en más de la mitad de los pacientes, cansancio en alrededor del 40% de los pacientes y fiebre en casi el 30%; estas manifestaciones disminuyen durante el tratamiento. El

evento más común fue la producción de irritación local en el sitio de inyección, que a lo largo de la duración de los estudios aparecieron en algún momento en alrededor del 90% de los casos. Entre un cuarto y un quinto de los pacientes tuvieron alguna anomalía en las pruebas de función hepática, como aumento de transaminasas. El BNF (septiembre de 2004) recomienda evitar el empleo de interferón beta en pacientes con enfermedad hepática descompensada. Otras reacciones incluyen hipersensibilidad, con formación de anticuerpos, *rash* cutáneo, y, raramente, anafilaxia y urticaria, en ocasiones náuseas y vómitos, y disfunción tiroidea. Se ha registrado disminución en el recuento de leucocitos y plaquetas, y más raramente, anemia. Algunos pacientes en los ensayos clínicos mencionados presentaron somnolencia; por su parte el BNF menciona cambios en la personalidad y el humor, confusión y convulsiones, y en algunos casos, ideación e intentos suicidas.

Los pacientes con enfermedad cardíaca, como angina, falla cardíaca congestiva o arritmia, deben ser rigurosamente monitoreados durante el inicio de la terapia con Interferón beta 1a.

El síndrome pseudogripal podría ser experimentado con mayor molestia en pacientes cardíacos tratados con Interferón beta 1a.

Microangiopatía trombótica (MAT): Se han notificado casos de MAT, manifestada como púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) o síndrome urémico hemolítico (SUH), incluidos casos mortales, con medicamentos con interferón beta. Los acontecimientos se notificaron en diferentes momentos del tratamiento y pueden ocurrir transcurridas varias semanas o años después de comenzar el tratamiento con interferón beta. Las manifestaciones clínicas incipientes incluyen trombocitopenia, hipertensión de nueva aparición, fiebre, síntomas del sistema nervioso central (por ejemplo, confusión, paresia) e insuficiencia renal. Los resultados de laboratorio sugestivos de MAT incluyen disminución del recuento de plaquetas, aumento de lactato deshidrogenasa (LDH) en suero debido a la hemólisis y esquistocitos (fragmentación de los eritrocitos) en un frotis de sangre. Por lo tanto, si se observan manifestaciones clínicas de MAT, se recomienda realizar más pruebas para controlar los niveles de plaquetas en sangre, la LDH en suero, frotis de sangre y función renal. Si se diagnostica MAT, es preciso iniciar el tratamiento inmediatamente (considerar recambio plasmático) y se recomienda suspender inmediatamente Blastoferón.

Interacciones:

No se han efectuado estudios formales de interacción de medicamentos con Blastoferon®. Debido al potencial del Interferón beta 1a para causar neutropenia y linfopenia, deberá realizarse un adecuado control de los pacientes en tratamiento con Blastoferon® en combinación con agentes mielosupresores

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada de Blastoferon® es de 44 µg por inyección subcutánea tres veces por semana. De ser posible, Blastoferon® deberá administrarse a la misma hora (preferentemente a última hora de la tarde o noche) en los mismos tres días de la semana (ej. Lunes, Miércoles y Viernes), debiendo transcurrir un lapso de al menos 48 horas entre aplicaciones. Generalmente, los pacientes deben comenzar con una dosis de 8,8 µg subcutánea 3 veces por semana y aumentar paulatinamente en un período de 4 semanas hasta alcanzar la dosis de 44 µg 3 veces por semana. Luego de la administración de cada dosis, el producto residual de la jeringa deberá descartarse en forma segura y adecuada.

En base a los ensayos mencionados, se propone iniciar el tratamiento con una dosis de 8,8 µg (0,2 mL de Blastoferon® 22 µg), tres veces por semana durante 2 semanas, aumentando luego a 22 µg (0,5 ml de Blastoferon® 22 µg) tres veces por semana durante las dos semanas siguientes y alcanzando la dosis plena de 44 µg (0,5 ml de Blastoferon® 44 µg) tres veces por semana a partir de la quinta semana.

En caso de producirse leucopenia o alteración de la función hepática determinada por pruebas de laboratorio, puede ser necesaria una reducción de dosis del 20 al 50% hasta que la toxicidad se haya resuelto.

Blastoferon® deberá usarse bajo la supervisión de un médico. Se recomienda que los médicos o personal médico calificado entrenen a los pacientes sobre la técnica adecuada de autoinyección subcutánea usando la jeringa prellenada. Deberá advertirse a los pacientes que roten los sitios de inyección subcutánea. El uso concurrente de analgésicos y/o antipiréticos puede ayudar a disminuir los síntomas de tipo gripal durante los días de tratamiento. Antes de ser administrado, deberá efectuarse una inspección visual de Blastoferon® para comprobar la ausencia de partículas visibles o eventual decoloración.

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. 2016003448 generado por concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2016, numeral 3.1.3.4., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 2015139624

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

3.1.3.12. Cresp®

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

Composición: Darbepoetina alfa (origen ADN-r).

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

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

Forma farmacéutica: Solución para inyección-jeringa prellenada

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

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

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

Precauciones y Advertencias:

1. Generales:

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

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

j. En pacientes con insuficiencia renal crónica, la concentración de hemoglobina en la fase de mantenimiento no debe exceder el límite de 12 g/dL (7.5 mmol/L). En ensayos clínicos con agentes estimulantes de la eritropoyesis, se ha observado un aumento del

riesgo de muerte, de aparición de episodios cardiovasculares graves o cerebrovasculares- incluyendo ictus- y de trombosis de los accesos vasculares; igualmente, no se han observado beneficios significativos en cuanto a la posibilidad de reducción de transfusiones, cuando se intenta alcanzar niveles de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7.5 mmol/L).

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

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

2. Pacientes con Insuficiencia Renal Crónica

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

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

3. Población pediátrica con insuficiencia renal crónica:

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

4. Pacientes con enfermedades oncológicas

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

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

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

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

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

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

tromboembólicos. El recuento de plaquetas y los niveles de hemoglobina también deberán monitorizarse periódicamente.

5. Embarazo y Lactancia

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

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

Dosificación y Grupo Etario:

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

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

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

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

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

administrada en inyección única semanal. En pacientes no sometidos a diálisis, se puede administrar una dosis inicial bisemanal de 0.75 µg/Kg como inyección única por vía subcutánea.

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

Si el aumento de la hemoglobina es superior a 2 g/dL (1.25 mmol/L) en un periodo de cuatro (4) semanas, la dosis se debe reducir en 25% (0.34 µg/kg), dependiendo de la velocidad de aumento de la hemoglobina. Si el nivel de la hemoglobina rebasa los 12 g/dL (7.5 mmol/L), se debe evaluar la necesidad de reducir la dosis. Si el nivel de hemoglobina continúa aumentando, la dosis debe reducirse en 25%. En caso de que el nivel de hemoglobina continúe aumentando tras la reducción de la dosis de Cresp®, el tratamiento se debe suspender hasta que los niveles de hemoglobina empiecen a disminuir, momento en el que se reiniciará el tratamiento con Cresp® a una dosis 25% inferior a la dosis previa. La hemoglobina se medirá cada una o dos semanas hasta que se estabilice. Posteriormente la hemoglobina se medirá a intervalos de tiempo más amplios.

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

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

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

Pacientes pediátricos que vienen siendo tratados con r-HuEPO dos o tres veces a la semana pueden cambiar su tratamiento a Cresp® una vez a la semana, mientras que aquéllos tratados con r-HuEPO una vez a la semana, pueden cambiar a Cresp® una vez cada dos (2) semanas. La dosis pediátrica semanal inicial de Cresp® (µg/semana) puede calcularse dividiendo entre 240 la dosis semanal total de r-HuEPO (IU/semana). La dosis inicial de Cresp® administrada cada dos semanas (µg/cada dos semanas) puede calcularse dividiendo entre 240 la dosis total acumulada de r-HuEPO durante el



CO-SC-7341-1

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

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

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

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

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

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

Vía de Administración: Parenteral, subcutánea o intravenosa

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

Efectos Adversos: La incidencia de reacciones adversas se detalla a continuación según el sitio de compromiso y la frecuencia. Las frecuencias se definen como: Muy

frecuente ($\geq 1/10$), frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara (de $\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10,000$) y desconocida (no se puede estimar con la información disponible).

Pacientes con Insuficiencia renal crónica

Tipo de sistema	Incidencia	Descripción
Trastornos del sistema linfático y de la sangre	Desconocida	Aplasia pura de células rojas
Trastornos del sistema inmunológico	Muy frecuente	Hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Apoplejía
	Poco Frecuente	Convulsiones
Trastornos cardíacos	Muy frecuente	Hipertensión arterial
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Eventos tromboembólicos
Trastornos de la piel y del tejido celular subcutáneo	Frecuentes	Rash / Eritema
Trastornos en el lugar de la administración	Frecuentes	Dolor en el sitio de la inyección

Pacientes con cáncer

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

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inclusión en Normar farmacológicas

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

3.1.3.13. INSULEX R 100 UI/mL (INSULINA HUMANA)

Expediente : 20013207
Radicado : 2016006682
Fecha : 11/07/2016
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: 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 presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido mediante Acta No. 08 de 2016, numeral 3.1.3.4., para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica para seguir 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 aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

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

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

Composición: Cada 0.5 mL contiene:

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

Forma Farmacéutica: Suspensión inyectable.

Indicaciones : indicaciones recomendadas por comisión revisora según concepto emitido en acta 09 de 2012 numeral 3.3.11. las cuales corresponden textualmente a: gardasil es una vacuna indicada en niñas y mujeres de 9 a 45 años para la prevención de cáncer cervical, vulvar, vaginal y anal, lesiones precancerosas o displásicas, verrugas genitales, e infecciones causadas por el virus de papiloma humano (vph) gardasil está indicado para prevenir las siguientes enfermedades: o cáncer cuello uterino, vulvar, vaginal y anal causado por vph tipos 16 y 18 o verrugas genitales (condiloma acuminado) causadas por vph tipos 6 y 11. Además de prevenir las siguientes lesiones precancerosas o displásicas causadas por vph tipos 6, 11, 16 y 18: o neoplasia intraepitelial cervical (nic) grado 2 y 3 adenocarcinoma cervical in situ (ais) o neoplasia intraepitelial cervical (nic) grado 1 o neoplasia intraepitelial vulvar (niv) grado 2 y grado 3 o neoplasia intraepitelial vaginal (niva) grado 2 y grado 3 o niv grado 1 y niva grado 1 o neoplasia intraepitelial anal (nia) grados 1, 2, y 3. gardasil está indicada en niños y hombres de 9 a 26 años para la prevención de lesiones genitales externas e infecciones y las siguientes enfermedades causadas por los tipos de virus de papiloma humano (vph) incluidos en la vacuna: o cáncer anal causado por vph tipos 16 y 18 o verrugas genitales (condiloma acuminado) causado por vph tipos 6 y 11 y las siguientes lesiones precancerosas o displásicas causadas por vph tipos 6, 11, 16 y 18: o neoplasia intraepitelial anal (nia) grados 1, 2, y 3.

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

Precauciones y Advertencias: como es el caso de cualquier vacuna, la vacunación con gardasil® puede no producir protección en todos los receptores de la vacuna. Esta vacuna no está destinada para ser usada para el tratamiento de lesiones genitales externas activas, cáncer de cuello uterino, vulvar, vaginal, o anal; nic, niv, niva o nia. Esta vacuna no protegerá contra enfermedades que no son causadas por vph. Como sucede con todas las vacunas inyectables, siempre deberá estar fácilmente disponible un tratamiento médico apropiado en caso de reacciones anafilácticas raras después de la administración de la vacuna. Síncope (desmayos) pueden presentarse después de la vacunación, especialmente en adolescentes y adultos jóvenes. El síncope algunas veces asociado con caídas, se ha presentado después de la vacunación con gardasil®, por lo tanto, se debe realizar observación cuidadosa de los pacientes por 15 minutos después de la aplicación de gardasil®. La decisión para administrar o retrasar la vacunación debido a una enfermedad febril actual o reciente depende en gran medida de la gravedad de los síntomas y su etiología. La fiebre baja y la infección leve de las vías respiratorias superiores generalmente no son contraindicaciones para la vacunación. Los individuos con respuesta inmunitaria deficiente, ya sea por el uso de terapia inmunosupresora, un defecto genético, infección por el virus de

inmunodeficiencia humana (VIH), u otras causas, podrían tener reducida la respuesta de los anticuerpos a la inmunización activa. Esta vacuna deberá administrarse con precaución a los individuos con trombocitopenia o algún trastorno de coagulación debido a que puede ocurrir hemorragia después de la administración intramuscular en estos individuos.

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

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

3.1.4. NUEVA ASOCIACIÓN

3.1.4.1. MOMATE AZ AEROSOL NASAL

Expediente : 20112248
Radicado : 2016097486
Fecha : 19/07/2016
Interesado : Glenmark Pharmaceuticals Limited
Fabricante : Glenmark Pharmaceuticals Colombia SAS

Composición: Cada puff o pulverización de aerosol nasal contiene furoato de mometasona 50 µg + azelastina 140 µg

Forma farmacéutica: Aerosol nasal

Indicaciones: Alivio de los síntomas asociados con la rinitis alérgica

Contraindicaciones: Alergia a la azelastina clorhidrato o al Furoato de Mometasona o cualquiera de los demás componentes; Infección no tratada en la nariz y Cirugía en la nariz o lesiones recientes en la nariz

Precauciones y advertencias: Tuberculosis; Cualquier infección; Fibrosis quística; Contacto con personas con sarampión o varicela; Infección de la nariz o la garganta;

Irritación persistente de la nariz o de la garganta; Picor o irritación en los ojos; No se recomienda para niños menores de 12 años de edad; Cuando se usa durante mucho tiempo puede hacer que los niños y los adolescentes crezcan más lentamente; Embarazo y lactancia y Conducción y uso de máquinas.

Reacciones Adversas: Dolor de cabeza y disgeusia; Somnolencia, letargo, náuseas, dispepsia y estornudos; Sabor desagradable en la boca; Irritación leve de la parte interna de la nariz (escozor, picor) estornudos y epistaxis; Reacciones de hipersensibilidad (como erupción cutánea, prurito, urticaria); Reacciones de hipersensibilidad inmediata (alérgicas): hinchazón de la cara, la lengua o la garganta; Dificultad al tragar; Urticaria y Sibilancias o dificultad para respirar Estornudos

Interacciones: No se han estudiado interacciones específicas.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos y adolescentes de 12 años o más:

La dosis recomendada es una pulverización o puff en cada fosa nasal dos veces al día

Población pediátrica:

El aerosol nasal de mometasona y azelastina no se recomienda para uso en niños menores de 12 años de edad dado que no se han establecido la seguridad y la eficacia en este grupo de edad.

Pacientes con insuficiencia renal:

No se necesita ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina >79 ml/min). Para pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (depuración de creatinina < 79 ml/min - >10 ml/min), este producto debe ser usado con precaución y bajo estricta supervisión médica.

Pacientes con insuficiencia hepática:

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Vía de administración: Intranasal

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
- Prospecto para el paciente versión julio de 2016
- Información para prescribir versión julio de 2016

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, considera que el interesado debe presentar estudios adicionales que permitan evidenciar la real utilidad de la asociación frente a los productos individuales.

3.1.4.2. GLEMONT L® TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20112251
Radicado : 2016097528
Fecha : 19/07/2016
Interesado : Glenmark Pharmaceuticals Colombia SAS
Fabricante : Glenmark Pharmaceuticals Limited

Composición: Cada tableta recubierta contiene Montelukast 10 mg y Levocetirizina clorhidrato 5 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Alivio de los síntomas de la rinitis alérgica

Contraindicaciones:

- * Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.
- * Insuficiencia renal severa.
- * Enfermedades hereditarias raras como intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa típica de los lapones o malabsorción de glucosa-galactosa

Precauciones y advertencias:

- * Alergia al Montelukast, la Levocetirizina o a otros medicamentos.
- * Pacientes que están tomando fenobarbital, rifampina, antidepresivos, medicamentos para la ansiedad, las enfermedades mentales o las convulsiones, ritonavir, sedantes, píldoras para dormir, teofilina y tranquilizantes.
- * Enfermedad de los riñones
- * Enfermedad del hígado.
- * Embarazo o lactancia
- * Trastornos o enfermedades mentales: puede producir agitación, comportamiento agresivo, ansiedad, irritabilidad, sueños extraños, alucinaciones, depresión, dificultad para dormir o permanecer dormido, inquietud, sonambulismo, pensamientos o acciones suicidas, temblor

- * Levocetirizina puede causar somnolencia. Se debe evitar conducir vehículos u operar máquinas.
- * Se debe evitar tomar bebidas alcohólicas

Reacciones Adversas:

- * Dolor de cabeza
- * Mareo
- * Acidez estomacal
- * Dolor de estómago
- * Cansancio
- * Dificultad para respirar o tragar
- * Hinchazón de la cara, garganta, lengua, labios, ojos, manos, pies, tobillos o pantorrillas
- * Ronquera
- * Picazón
- * Sarpullido
- * Erupción de la piel
- * Fiebre
- * Síntomas similares a gripa
- * Hormigueo o entumecimiento en los brazos o las piernas
- * Dolor e inflamación de los senos paranasales
- * Somnolencia
- * Debilidad
- * Dolor de garganta
- * Boca seca
- * Fiebre
- * Tos
- * Hemorragia nasal
- * Urticaria
- * Comezón

Interacciones:

Se debe tener cuidado al tomar: fenitoína, fenobarbital y rifampicina.

En pacientes sensibles, la administración simultánea de cetirizina o levocetirizina y alcohol u otros depresores del SNC puede producir efectos adversos sobre el sistema nervioso central.

Dosificación y Grupo Etario:

Pacientes adultos: La dosis recomendada es una tableta por vía oral en la noche. Las tabletas deben tomarse enteras con o sin alimentos.

Pacientes pediátricos y adolescentes (<18 años de edad): Este medicamento no se recomienda en este grupo de edad.

Pacientes con insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina >79 ml/min).

En pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (depuración de creatinina <79 ml/min hasta > 10 ml/min), el medicamento debe ser usado con precaución y bajo estricta supervisión médica.

Pacientes con insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

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 versión 001 – Julio 2016
- Resumen de las características del producto versión Julio 2016

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

Composición: Cada tableta recubierta contiene Montelukast 10 mg y Levocetirizina clorhidrato 5 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Alivio de los síntomas de la rinitis alérgica persistente que no han respondido a la terapia con corticosteroides nasales o antihistamínicos solos o asociados o al montelukast en monoterapia

Contraindicaciones:

- * **Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.**
- * **Insuficiencia renal severa.**

- * **Enfermedades hereditarias raras como intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa típica de los lapones o malabsorción de glucosa-galactosa**

Precauciones y advertencias:

- * **Alergia al Montelukast, la Levocetirizina o a otros medicamentos.**
- * **Pacientes que están tomando fenobarbital, rifampina, antidepresivos, medicamentos para la ansiedad, las enfermedades mentales o las convulsiones, ritonavir, sedantes, píldoras para dormir, teofilina y tranquilizantes.**
- * **Enfermedad de los riñones**
- * **Enfermedad del hígado.**
- * **Embarazo o lactancia**
- * **Trastornos o enfermedades mentales: puede producir agitación, comportamiento agresivo, ansiedad, irritabilidad, sueños extraños, alucinaciones, depresión, dificultad para dormir o permanecer dormido, inquietud, sonambulismo, pensamientos o acciones suicidas, temblor**
- * **Levocetirizina puede causar somnolencia. Se debe evitar conducir vehículos u operar máquinas.**
- * **Se debe evitar tomar bebidas alcohólicas**

Reacciones Adversas:

- * **Dolor de cabeza**
- * **Mareo**
- * **Acidez estomacal**
- * **Dolor de estómago**
- * **Cansancio**
- * **Dificultad para respirar o tragar**
- * **Hinchazón de la cara, garganta, lengua, labios, ojos, manos, pies, tobillos o pantorrillas**
- * **Ronquera**
- * **Picazón**
- * **Sarpullido**
- * **Erupción de la piel**
- * **Fiebre**
- * **Síntomas similares a gripa**
- * **Hormigueo o entumecimiento en los brazos o las piernas**
- * **Dolor e inflamación de los senos paranasales**
- * **Somnolencia**
- * **Debilidad**
- * **Dolor de garganta**

- * **Boca seca**
- * **Fiebre**
- * **Tos**
- * **Hemorragia nasal**
- * **Urticaria**
- * **Comezón**

Interacciones:

Se debe tener cuidado al tomar: fenitoína, fenobarbital y rifampicina. En pacientes sensibles, la administración simultánea de cetirizina o levocetirizina y alcohol u otros depresores del SNC puede producir efectos adversos sobre el sistema nervioso central.

Dosificación y Grupo Etario:

Pacientes adultos: La dosis recomendada es una tableta por vía oral en la noche. Las tabletas deben tomarse enteras con o sin alimentos.

Pacientes pediátricos y adolescentes (<18 años de edad): Este medicamento no se recomienda en este grupo de edad.

Pacientes con insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina >79 ml/min).

En pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (depuración de creatinina <79 ml/min hasta > 10 ml/min), el medicamento debe ser usado con precaución y bajo estricta supervisión médica.

Pacientes con insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 11.1.4.0.N10

Adicionalmente, debe ajustar el inserto versión 001 – Julio 2016 y el resumen de las características del producto versión Julio 2016 a las indicaciones anteriores.

3.1.4.3. DESLER-M TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20112763
Radicado : 2016103639
Fecha : 01/08/2016
Interesado : Galeno Química S.A
Fabricante : Laboratorios La Santé

Composición: Cada tableta recubierta contiene: 10 mg de Montelukast + 5 mg de Desloratadina

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones: Tratamiento de la rinitis alérgica en mayores de 12 años: está indicado, para el alivio de los síntomas nasales y no-nasales, diurnos y nocturnos, de la rinitis alérgica (estacional y perenne) en mayores de 12 años.

Contraindicaciones:

- Pacientes con hipersensibilidad al Montelukast u otros antileucotrienos, a la Desloratadina, loratadina o a cualquier otro componente del medicamento.
- Pacientes con daño hepático severo por el posible riesgo de una menor depuración de los principios activos.
- Embarazo, lactancia y niños menores de 12 años.

Precauciones y Advertencias:

Si con el consumo de este medicamento se observan cambios de humor, agresividad, irritabilidad, alteraciones del sueño, depresión e ideación suicida, suspenda el medicamento y comuníquese inmediatamente con el médico tratante.

El uso de Montelukast ha sido asociado a la aparición del síndrome de Churg-Strauss, el cual posiblemente está relacionado con la disminución o supresión del uso de esteroides. Aunque no se ha establecido una relación causal con el antagonismo de los receptores de leucotrienos, se recomienda precaución y supervisión clínica apropiada en pacientes que estén recibiendo Montelukast y estén siendo tratados con corticosteroides.

Este medicamento no debe usarse concomitantemente con otros productos que contengan los mismos ingredientes activos, Montelukast, Desloratadina, Loratadina u otros antihistamínicos sistémicos.

Reacciones Adversas:

Durante los ensayos clínicos en los que se ha utilizado la combinación Montelukast + Desloratadina, el principal efecto adverso reportado ha sido cefalea en un 1.5%

Otras reacciones adversas poco comunes (<1%) reportadas durante los estudios clínicos en pacientes con rinitis alérgica fueron: somnolencia, sed, letargo, dolor de cabeza, tos, molestia nasal, sequedad nasal, diarrea, irritabilidad, dolor faringolaríngeo, dispepsia, vómito, mareo, boca seca, náusea, fatiga, anorexia e insomnio, todos estos efectos han sido de intensidad leve y con incidencia similar al placebo.

Interacciones:

Interacciones del Montelukast:

- * El fenobarbital disminuye el área bajo la curva del Montelukast en más o menos un 40% después de una dosis oral de 10 mg de Montelukast. No se recomienda ajuste de la dosificación de Montelukast. Es razonable emplear monitoreo clínico apropiado cuando se coadministran inductores potentes de las enzimas del citocromo P-450, como el fenobarbital o la rifampicina con Montelukast.
- * La coadministración de Montelukast con itraconazol resulta en un aumento no significativo en la exposición sistémica de Montelukast.
- * Montelukast no produce cambios clínicamente significativos en la farmacocinética de la teofilina ni de la warfarina. No se han detectado cambios en la excreción urinaria de digoxina o sobre el perfil plasmático de la terfenadina o fexofenadina, su metabolito carboxilato, y no prolongó el intervalo QTc después de la administración concomitante con terfenadina 60 mg dos veces al día.
- * Montelukast no produjo ninguna alteración sobre las concentraciones plasmáticas de un anticonceptivo oral que contiene 1 mg noretrindona/35 µg de etinilestradiol; de igual forma no causa cambios clínicamente significativos en los perfiles plasmáticos de prednisona o prednisolona.
- * Montelukast no inhibe el CYP2C8 in vivo, por lo que no se prevén alteraciones en el metabolismo de fármacos metabolizados por esta vía enzimática (por ejemplo, paclitaxel, rosiglitazona y repaglinida). Con base en estudios in vitro se ha podido demostrar que el Montelukast no inhibe los citocromos P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19, o 2D6.

Interacciones de la Desloratadina:

- * La azitromicina, así como la eritromicina, la fluoxetina, el ketoconazol la cimetidina y el jugo de toronja incrementan las concentraciones séricas de la Desloratadina y de su metabolito activo; sin embargo, estos cambios carecen de importancia clínica o sobre los signos físicos o bioquímicos

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos y niños mayores de 12 años: La dosis recomendada es de una tableta (Montelukast 10 mg + Desloratadina 5 mg) una vez al día, administrada en la noche.

El tiempo de administración debe ser individualizado en pacientes con rinitis alérgica para ajustar las necesidades del paciente.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con Fórmula Médica

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

-Evaluación Farmacológica de la Nueva Asociación

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

Composición: Cada tableta recubierta contiene: 10 mg de Montelukast + 5 mg de Desloratadina

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones: Alivio de los síntomas de la rinitis alérgica persistente que no han respondido a la terapia con corticosteroides nasales o antihistamínicos solos o asociados o al montelukast en monoterapia

Contraindicaciones:

- **Pacientes con hipersensibilidad al Montelukast u otros antileucotrienos, a la Desloratadina, loratadina o a cualquier otro componente del medicamento.**
- **Pacientes con daño hepático severo por el posible riesgo de una menor depuración de los principios activos.**
- **Embarazo, lactancia y niños menores de 12 años.**

Precauciones y Advertencias:

Si con el consumo de este medicamento se observan cambios de humor, agresividad, irritabilidad, alteraciones del sueño, depresión e ideación suicida, suspenda el medicamento y comuníquese inmediatamente con el médico tratante. El uso de Montelukast ha sido asociado a la aparición del síndrome de Churg-Strauss, el cual posiblemente está relacionado con la disminución o supresión del uso de esteroides. Aunque no se ha establecido una relación causal con el antagonismo de los receptores de leucotrienos, se recomienda precaución y supervisión clínica apropiada en pacientes que estén recibiendo Montelukast y estén siendo tratados con corticosteroides.

Este medicamento no debe usarse concomitantemente con otros productos que contengan los mismos ingredientes activos, Montelukast, Desloratadina, Loratadina u otros antihistamínicos sistémicos.

Reacciones Adversas:

Durante los ensayos clínicos en los que se ha utilizado la combinación Montelukast + Desloratadina, el principal efecto adverso reportado ha sido cefalea en un 1.5%

Otras reacciones adversas poco comunes (<1%) reportadas durante los estudios clínicos en pacientes con rinitis alérgica fueron: somnolencia, sed, letargo, dolor de cabeza, tos, molestia nasal, sequedad nasal, diarrea, irritabilidad, dolor faringolaríngeo, dispepsia, vómito, mareo, boca seca, náusea, fatiga, anorexia e insomnio, todos estos efectos han sido de intensidad leve y con incidencia similar al placebo.

Interacciones:

Interacciones del Montelukast:

- * El fenobarbital disminuye el área bajo la curva del Montelukast en más o menos un 40% después de una dosis oral de 10 mg de Montelukast. No se recomienda ajuste de la dosificación de Montelukast. Es razonable emplear monitoreo clínico apropiado cuando se coadministran inductores potentes de las enzimas del citocromo P-450, como el fenobarbital o la rifampicina con Montelukast.
- * La coadministración de Montelukast con itraconazol resulta en un aumento no significativo en la exposición sistémica de Montelukast.
- * Montelukast no produce cambios clínicamente significativos en la farmacocinética de la teofilina ni de la warfarina. No se han detectado cambios en la excreción urinaria de digoxina o sobre el perfil plasmático de la terfenadina o fexofenadina, su metabolito carboxilato, y no prolongó el intervalo QTc después de la administración concomitante con terfenadina 60 mg dos veces al día.
- * Montelukast no produjo ninguna alteración sobre las concentraciones plasmáticas de un anticonceptivo oral que contiene 1 mg noretrindona/35 µg de etinilestradiol; de igual forma no causa cambios clínicamente significativos en los perfiles plasmáticos de prednisona o prednisolona.
- * Montelukast no inhibe el CYP2C8 in vivo, por lo que no se prevén alteraciones en el metabolismo de fármacos metabolizados por esta vía enzimática (por ejemplo, paclitaxel, rosiglitazona y repaglinida). Con base en estudios in vitro se ha podido demostrar que el Montelukast no inhibe los citocromos P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19, o 2D6.

Interacciones de la Desloratadina:

- * La azitromicina, así como la eritromicina, la fluoxetina, el ketoconazol la cimetidina y el jugo de toronja incrementan las concentraciones séricas de la Desloratadina y de su metabolito activo; sin embargo, estos cambios carecen de importancia clínica o sobre los signos físicos o bioquímicos

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos y niños mayores de 12 años: La dosis recomendada es de una tableta (Montelukast 10 mg + Desloratadina 5 mg) una vez al día, administrada en la noche.

El tiempo de administración debe ser individualizado en pacientes con rinitis alérgica para ajustar las necesidades del paciente.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con Fórmula Médica

Norma Farmacológica: 11.1.4.0.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.

3.1.4.4. LISONORM FORTE COMPRIMIDOS

Expediente : 20112992
 Radicado : 2016106728
 Fecha : 05/08/2016
 Interesado : Altadis Farmacéutica S.A.S
 Fabricante : Gedeon Richter Plc.

Composición: Cada comprimido contiene 20mg de Lisinopril (como dihidrato) y 10mg de amlodipino (como besilato)

Forma farmacéutica: Comprimido

Indicaciones:

Tratamiento de la Hipertensión esencial en adultos

Lisonorm está indicado como tratamiento de sustitución en pacientes adultos con la presión sanguínea adecuadamente controlada con Lisinopril y amlodipino administrados simultáneamente a su mismo nivel de dosis.

Contraindicaciones:

Relacionado con Lisinopril:

- * Hipersensibilidad a lisinopril o a cualquier otro inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE).
- * Una historia de angioedema asociado a un tratamiento previo con un inhibidor de la ECA
- * Angioedema hereditario o idiopático.
- * Segundo y tercer trimestre del embarazo
- * El uso concomitante de Lisinorm con productos que contienen aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml / min / 1.73m²).

Relacionada con Amlodipina:

- * Hipersensibilidad a amlodipino o a cualquier otro derivado de dihidropiridina*Hipotensión grave
- * Shock (incluyendo shock cardiogénico)
- * La obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (por ejemplo, estenosis aórtica de alto grado)
- * Insuficiencia cardíaca hemodinámicamente inestable después de un infarto agudo de miocardio

Relacionado con Lisonorm:

- * Todas las contraindicaciones arriba detalladas relacionadas con los monocomponentes individuales también se relacionan con la combinación fija Lisinorm.
- * Hipersensibilidad a cualquiera de los excipientes

Precauciones y Advertencias:

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Lisonorm si:

- * Tiene problemas de corazón
- * Tiene problemas en sus vasos sanguíneos (Enfermedad vascular del colágeno)
- * Tiene problemas de riñón
- * Tiene problemas de hígado
- * Va a someterse a una cirugía (incluidas las cirugías dentales) o a anestesia
- * Está en diálisis
- * Está a punto de recibir un tratamiento llamado aféresis de LDL para eliminar el colesterol de la sangre
- * Tiene más de 65 años
- * Tiene diabetes
- * Tiene una dieta baja en sal y utiliza sustitutos de la sal o suplementos que contienen potasio
- * Tiene diarrea o vómitos

- * Recibe tratamiento de desensibilización para reducir la alergia a las picaduras de abeja o de avispa
- * Tiene niveles elevados de potasio en sangre (hiperpotasemia)
- * Es usted de origen afroamericano porque los inhibidores de la ECA pueden ser menos efectivos, y también puede que sea más propenso a padecer angioedema (hinchazón de cara, labios, lengua y/o garganta)
- * Si usted piensa que está (o que pudiera quedarse) embarazada debe decírselo a su médico. No se recomienda utilizar Lisonorm al principio del embarazo, y no debe tomarse si su embarazo es de más de 3 meses, ya que puede causar daños graves a su bebé si lo toma en esa fase del embarazo
- * Si presenta tos seca persistente durante un periodo prolongado después de empezar a tomar Lisonorm, coménteselo a su médico.

Niños y adolescentes:

No debe administrarse Lisonorm a niños menores de 18 años.

Uso de Lisonorm con otros medicamentos:

Comuníquese a su médico o farmacéutico que está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Los diuréticos ahorradores de potasio (como espironolactona, amilorida, triamtereno, utilizados para reducir la retención de líquidos) y los suplementos de potasio o los sustitutos de la sal que contienen potasio sólo se pueden tomar a la vez que Lisonorm bajo estrecha supervisión médica.

Es necesario tener especial prudencia cuando se toma Lisonorm con los siguientes medicamentos:

- * Medicamentos para orinar llamadas diuréticas (utilizados para reducir la retención de líquidos)
- * Otros medicamentos utilizados para reducir la tensión sanguínea (antihipertensivos)
- * Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) como el ácido acetilsalicílico (utilizado para tratar artritis, dolores musculares, cefaleas, inflamación, fiebre)
- * El litio, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos (utilizados para tratar trastornos mentales)
- * Insulina y antidiabéticos orales
- * Estimulantes del sistema nervioso autónomo (simpaticomiméticos), como efedrina, fenilefrina, xilometazolina y salbutamol (utilizados para tratar la congestión, la tos, el resfriado y el asma)

- * Inmunosupresores (utilizados para evitar el rechazo de un trasplante, p. ej., corticoides, agentes citotóxicos y antimetabolitos)
- * Alopurinol (utilizado para tratar la gota) - procainamida (utilizado en arritmias)
- * Heparina (utilizada para tratar los coágulos sanguíneos)
- * Simvastatina (para bajar el colesterol y determinadas grasas de su sangre)
- * Narcóticos, morfina y medicamentos relacionados (que se utilizan para tratar el dolor severo)
- * Medicamentos anticancerosos
- * Anestésicos (utilizados en cirugía o en algunos procedimientos dentales). Dígale a su médico o dentista que está tomando Lisonorm antes de que le administren un anestésico local o general, dado el riesgo de disminución de la tensión sanguínea a corto plazo.
- * Anticonvulsivantes (como carbamazepina, fenobarbital y fenitoína), utilizados para tratar la epilepsia
- * Medicamentos utilizados para tratar infecciones bacterianas (rifampicina), por VIH (ritonavir) o fúngicas (ketoconazol)
- * Sales de oro, especialmente cuando se administran por vía intravenosa (utilizadas para tratar los síntomas de la artritis reumatoide)
- * Dantroleno (relajante muscular que se utiliza para tratar la hipertermia maligna)
- * Preparados herbales que contienen Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Toma de Lisonorm con los alimentos, bebidas y alcohol:

Deberá evitarse el consumo de alcohol durante el tratamiento. El zumo de pomelo puede interactuar con amlodipino aumentando su efecto; no obstante, este aumento generalmente no es significativo.

Embarazo, lactancia y fertilidad:

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Embarazo:

Debe comentarle a su médico si piensa que está (o que puede estar) embarazada. Habitualmente su médico le aconsejará que deje de tomar Lisonorm antes de quedarse embarazada o tan pronto como sepa que está embarazada, y le aconsejará que tome otro medicamento en vez de Lisonorm, ya que Lisonorm no está recomendado al principio del embarazo y no debe tomarlo más allá del tercer mes de embarazo, ya que puede producir daños graves a su bebé si se utiliza después del tercer mes de embarazo.

Lactancia:

Coménteles a su médico si está en periodo de lactancia o si está a punto de empezarlo. Lisonorm no se recomienda en madres que están en periodo de lactancia, y su médico puede elegir otro tratamiento si usted desea dar lactancia materna, sobre todo si su bebé es recién nacido, o nació de forma prematura.

Conducción y uso de máquinas:

Antes de conducir un vehículo, utilizar herramientas o máquinas o realizar otras actividades que requieran concentración, asegúrese que conoce cómo le afecta Lisonorm comprimidos. Lisonorm puede afectar a su capacidad de conducir y usar máquinas con seguridad (especialmente al inicio del tratamiento). No conduzca ni utilice máquinas si percibe que Lisonorm afecta negativamente a su capacidad de conducir o usar máquinas.

Reacciones Adversas:

Al igual que todos los medicamentos, Lisonorm puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Estos efectos adversos pueden aparecer con determinadas frecuencias, que se definen así:

- * Muy frecuente: puede afectar a más de 1 de cada 10 personas
- * Frecuente: puede afectar a entre 1 y 10 de cada 100 personas
- * Poco frecuente: puede afectar a entre 1 y 10 de cada 1000 personas.
- * Raro: puede afectar a entre 1 y 10 de cada 10.000 personas
- * Muy raro: puede afectar a menos de 1 de cada 10.000 personas.
- * Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Los siguientes efectos adversos frecuentes se observaron en un ensayo clínico realizado con la combinación de amlodipino y lisinopril: Cefalea, tos, y mareo.

Con la utilización de Lisonorm pueden aparecer reacciones alérgicas (hipersensibilidad). Usted debe dejar de tomar Lisonorm y buscar atención médica inmediatamente si desarrolla cualquiera de los siguientes síntomas de angioedema:

- * Dificultad para respirar con o sin hinchazón de cara, labios, lengua y/o garganta
- * Hinchazón de cara, labios, lengua y/o garganta que puede causar dificultad para tragar
- * Picor severo de la piel (con bultos).

Los efectos adversos adicionales de los que se ha informado con amlodipino o lisinopril solos (los dos principios activos de Lisonorm), y que también pueden aparecer con este medicamento son:

Amlodipino

Efectos adversos frecuentes:

Cefalea, palpitaciones (sentir el latido del corazón), edema (por ejemplo hinchazón de tobillos), sentirse cansado, somnolencia, náuseas, mareo, dolor abdominal, enrojecimiento. Coménteselos a su médico si estos efectos le causan algún problema o si duran más de una semana.

Efectos adversos poco frecuentes:

Erupción cutánea, picor en la piel, caída del cabello, manchas rojas en la piel, decoloración de la piel, indigestión, vómitos, calambres musculares, alteración del hábito intestinal (diarrea y estreñimiento), dolor muscular o articular, dolor de espalda, dolor de pecho, cambios de humor (incluyendo ansiedad), depresión, insomnio, temblor, alteraciones visuales, tinnitus (zumbidos en el oído), hipotensión (presión sanguínea baja), dificultad para respirar, alteración del gusto, parestesias (sensación de hormigueo o acorchamiento), nariz que no para de moquear, necesidad de orinar frecuentemente por la noche, trastornos de la micción, boca seca, pérdida de la sensación de dolor, aumento del sudor, desvanecimiento, dolor, malestar, debilidad, aumento de los pechos en varones, impotencia, aumento de peso, disminución de peso.

Efectos adversos raros:

Confusión.

Efectos adversos muy raros:

Reacciones alérgicas, pruebas de función hepática anormales, inflamación del hígado (hepatitis), piel que se vuelve amarilla (ictericia), disminución en el número de leucocitos y plaquetas en la sangre, elevación de la glucosa sanguínea, ataque al corazón (infarto de miocardio), latidos del corazón irregulares (arritmia), tos, reacciones severas de la piel (urticaria, descamación de la piel, reacciones alérgicas severas acompañadas de fiebre, manchas rojas, dolor articular y/o trastornos oculares (síndrome de Stevens-Johnson), hinchazón de labios, párpados y genitales (edema de Quincke)), hinchazón o dolor en las encías, inflamación del páncreas (pancreatitis), inflamación de las paredes estomacales (gastritis), urticaria, sensibilidad a la luz, hipertensión (aumento de la tensión muscular), neuropatía periférica (trastorno de los nervios que causa debilidad y sensación de hormigueo), inflamación de los vasos sanguíneos.

Lisinopril:

Efectos adversos frecuentes

Cefalea, mareo o vértigo especialmente al ponerse de pie rápidamente, diarrea, tos, vómitos, problemas renales.

Efectos adversos poco frecuentes:

Variaciones del estado de ánimo, cambios en la coloración (azul pálido que pasa a ser rojo) y/o dedos de las manos y los pies dormidos o con hormigueo (fenómeno de Raynaud), cambios en el sabor de las cosas, cansancio, sensación de somnolencia o dificultad para dormirse, sueños extraños, sensación de giro (vértigo), sensaciones anormales en la piel (como hormigueo, cosquilleo, picor, o quemazón), sensación de latidos rápidos e irregulares del corazón (palpitaciones), ataque al corazón (infarto de miocardio), infarto cerebral, nariz que no para de moquear, náuseas (mareo), dolor de estómago o indigestión, impotencia, cansancio, alteraciones en los resultados de algunas pruebas de laboratorio (Que muestran el funcionamiento de riñones e hígado), erupción cutánea, picor, latidos rápidos (taquicardia).

Efectos adversos raros:

Angioedema (reacción de hipersensibilidad con hinchazón súbito de labios, cara y cuello y ocasionalmente de los pies y las manos; la tasa de angioedema es más alta en pacientes de raza negra que en pacientes que no son de raza negra), confusión, secreción inadecuada de hormona antidiurética que controla la cantidad de orina que se excreta, problemas renales agudos, fallo renal, boca seca, caída del cabello, psoriasis, urticaria, aumento de los pechos en los hombres. Deterioro del análisis de sangre: disminución de los glóbulos rojos y la hemoglobina. Aumento en el nivel de bilirrubina (pigmento biliar), nivel bajo de sodio en sangre.

Efectos adversos muy raros:

Disminución de la glucosa de la sangre (hipoglucemia), dolor de los senos nasales, sibilancias, inflamación de los pulmones (neumonía), piel y/o ojos amarillos (ictericia), inflamación del hígado o del páncreas, insuficiencia hepática, trastornos severos de la piel (entre cuyos síntomas están: enrojecimiento, ampollas, descamación), sudor. Reducción en el volumen de orina o ausencia de orina. Edema intestinal. Deterioro del recuento sanguíneo: disminución en el número de glóbulos rojos (anemia).

Empeoramiento del análisis de sangre: disminución en el número de plaquetas en la sangre (trombocitopenia), disminución en el número de glóbulos blancos (neutropenia, leucopenia, agranulocitosis). Estos problemas pueden producir hemorragias prolongadas, cansancio, debilidad, enfermedad de los ganglios linfáticos, trastorno autoinmune (cuando su sistema inmune produce anticuerpos contra sus propios tejidos). Es más fácil que usted tenga infecciones.

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

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto

Interacciones:

Los diuréticos ahorradores de potasio (como espironolactona, amilorida, triamtereno, utilizados para reducir la retención de líquidos) y los suplementos de potasio o los sustitutos de la sal que contienen potasio sólo se pueden tomar a la vez que Lisonorm bajo estrecha supervisión médica.

Es necesario tener especial prudencia cuando se toma Lisonorm con los siguientes medicamentos:

- * Medicamentos para orinar llamadas diuréticos (utilizados para reducir la retención de líquidos)
 - * Otros medicamentos utilizados para reducir la tensión sanguínea (antihipertensivos)
 - * Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) como al ácido acetilsalicílico (utilizado para tratar artritis, dolores musculares, cefaleas, inflamación, fiebre)
 - * Litio, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos (utilizados para tratar trastornos mentales)
 - * Insulina y antidiabéticos orales
 - * Estimulantes del sistema nervioso autónomo (simpaticomiméticos), como efedrina, fenilefrina, xilometazolina y salbutamol (utilizados para tratar la congestión, la tos, el resfriado y el asma)
 - * Inmunosupresores (utilizados para evitar el rechazo de un trasplante, p. ej., corticoides, agentes citotóxicos y antimetabolitos)
 - * Alopurinol (utilizado para tratar la gota)
 - * Procainamida (utilizado en arritmias)
 - * Heparina (utilizada para tratar los coágulos sanguíneos)
 - * Simvastatina (para bajar el colesterol y determinadas grasas de su sangre)
 - * Narcóticos, morfina y medicamentos relacionados (que se utilizan para tratar el dolor severo)
 - * Medicamentos anticancerosos
 - * Anestésicos (utilizados en cirugía o en algunos procedimientos dentales).
- Dígale a su médico o dentista que está tomando Lisonorm antes de que le administren un anestésico local o general, dado el riesgo de disminución de la tensión sanguínea a corto plazo.
- * Anticonvulsivantes (como carbamazepina, fenobarbital y fenitoína), utilizados para tratar la epilepsia
 - * Medicamentos utilizados para tratar infecciones bacterianas (rifampicina), por VIH (ritonavir) o fúngicas (ketoconazol)
 - * Sales de oro, especialmente cuando se administran por vía intravenosa (utilizadas para tratar los síntomas de la artritis reumatoide)
 - * Dantroleno (relajante muscular que se utiliza para tratar la hipertermia maligna)
 - * Preparados herbales que contienen Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Toma de Lisonorm con los alimentos, bebidas y alcohol Deberá evitarse el consumo de alcohol durante el tratamiento. El zumo de pomelo puede interactuar con amlodipino aumentando su efecto; no obstante, este aumento generalmente no es significativo.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Embarazo

Debe comentarle a su médico si piensa que está (o que puede estar) embarazada. Habitualmente su médico le aconsejará que deje de tomar Lisonorm antes de quedarse embarazada o tan pronto como sepa que está embarazada, y le aconsejará que tome otro medicamento en vez de Lisonorm, ya que Lisonorm no está recomendado al principio del embarazo y no debe tomarlo más allá del tercer mes de embarazo, ya que puede producir daños graves a su bebé si se utiliza después del tercer mes de embarazo.

Lactancia

Coméntele a su médico si está en periodo de lactancia o si está a punto de empezarlo. Lisonorm no se recomienda en madres que están en periodo de lactancia, y su médico puede elegir otro tratamiento si usted desea dar lactancia materna, sobre todo si su bebé es recién nacido, o nació de forma prematura.

Conducción y uso de máquinas

Antes de conducir un vehículo, utilizar herramientas o máquinas o realizar otras actividades que requieran concentración, asegúrese que conoce cómo le afecta Lisonorm comprimidos. Lisonorm puede afectar a su capacidad de conducir y usar máquinas con seguridad (especialmente al inicio del tratamiento).

No conduzca ni utilice máquinas si percibe que Lisonorm afecta negativamente a su capacidad de conducir o usar máquinas.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada es de 1 comprimido al día. Lisonorm puede tomarse con o sin comida. Debe tomar el comprimido a la misma hora del día.

Si tiene la impresión de que el efecto de Lisonorm comprimidos es demasiado fuerte o demasiado débil, coménteselo a su médico o farmacéutico.

Uso en niños y adolescentes Lisonorm no debe usarse en niños menores de 18 años debido a la falta de datos de seguridad y eficacia.

Pacientes de edad avanzada:

En general no es necesaria ninguna modificación de la dosis en pacientes mayores de 65 años.

Pacientes con insuficiencia hepática:

Una enfermedad hepática puede influir en el nivel sanguíneo de amlodipino. En este caso su médico le aconsejará que realice controles médicos más frecuentes.

Pacientes con insuficiencia renal:

En su seguimiento médico se realizarán controles frecuentes de la función renal, el potasio sérico y los niveles de sodio durante el tratamiento con Lisonorm. Si empeora su función renal se retirará Lisonorm y se sustituirá por un tratamiento con sus componentes individuales adecuadamente ajustados.

Si toma más Lisonorm del que debe Póngase inmediatamente en contacto con su médico o vaya al servicio de urgencias del hospital más cercano. Es probable que una sobredosis de Lisonorm dé lugar a una tensión sanguínea muy baja, que debe monitorizarse cuidadosamente, y si aparecen síntomas característicos como mareo y cefalea, se le debe colocar tumbado boca arriba. Su médico tomará las medidas que sean oportunas.

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte con su médico o farmacéutico o llame al Servicio de Información Toxicológica, teléfono 91 562 04 20, indicando el medicamento y la cantidad ingerida. Se recomienda llevar el envase y el prospecto al profesional sanitario.

Si olvidó tomar Lisonorm Si olvida tomar un comprimido, excluya esa dosis por completo. Con el fin de evitar el riesgo de sobredosis no tome una dosis doble para compensar un comprimido olvidado. Tome la siguiente dosis a la hora habitual.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

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
- Inclusión en las normas Farmacológicas
- Inserto radicado bajo número 2016106728

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

Composición: Cada comprimido contiene 20 mg de Lisinopril (como dihidrato) y 10 mg de amlodipino (como besilato)

Forma farmacéutica: Comprimido

Indicaciones:

Tratamiento de la Hipertensión esencial en adultos

Lisonorm está indicado como tratamiento de sustitución en pacientes adultos con la presión sanguínea adecuadamente controlada con Lisinopril y amlodipino administrados simultáneamente a su mismo nivel de dosis.

Contraindicaciones:

Relacionado con Lisinopril:

- * Hipersensibilidad a lisinopril o a cualquier otro inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE).
- * Una historia de angioedema asociado a un tratamiento previo con un inhibidor de la ECA
- * Angioedema hereditario o idiopático.
- * Segundo y tercer trimestre del embarazo
- * El uso concomitante de Lisonorm con productos que contienen aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml / min / 1,73m²).

Relacionada con Amlodipina:

- * Hipersensibilidad a amlodipino o a cualquier otro derivado de dihidropiridina*Hipotensión grave
- * Shock (incluyendo shock cardiogénico)
- * La obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (por ejemplo, estenosis aórtica de alto grado)
- * Insuficiencia cardíaca hemodinámicamente inestable después de un infarto agudo de miocardio

Relacionado con Lisonorm:

- * Todas las contraindicaciones arriba detalladas relacionadas con los monocomponentes individuales también se relacionan con la combinación fija Lisonorm.
- * Hipersensibilidad a cualquiera de los excipientes

Precauciones y Advertencias:

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Lisonorm si:

- * Tiene problemas de corazón
- * Tiene problemas en sus vasos sanguíneos (Enfermedad vascular del colágeno)
- * Tiene problemas de riñón
- * Tiene problemas de hígado
- * Va a someterse a una cirugía (incluidas las cirugías dentales) o a anestesia
- * Está en diálisis
- * Está a punto de recibir un tratamiento llamado aféresis de LDL para eliminar el colesterol de la sangre
- * Tiene más de 65 años
- * Tiene diabetes
- * Tiene una dieta baja en sal y utiliza sustitutos de la sal o suplementos que contienen potasio
- * Tiene diarrea o vómitos
- * Recibe tratamiento de desensibilización para reducir la alergia a las picaduras de abeja o de avispa
- * Tiene niveles elevados de potasio en sangre (hiperpotasemia)
- * Es usted de origen afroamericano porque los inhibidores de la ECA pueden ser menos efectivos, y también puede que sea más propenso a padecer angioedema (hinchazón de cara, labios, lengua y/o garganta)
- * Si usted piensa que está (o que pudiera quedarse) embarazada debe decírselo a su médico. No se recomienda utilizar Lisonorm al principio del embarazo, y no debe tomarse si su embarazo es de más de 3 meses, ya que puede causar daños graves a su bebé si lo toma en esa fase del embarazo
- * Si presenta tos seca persistente durante un periodo prolongado después de empezar a tomar Lisonorm, coménteselo a su médico.

Niños y adolescentes:

No debe administrarse Lisonorm a niños menores de 18 años.

Uso de Lisonorm con otros medicamentos:

Comunique a su médico o farmacéutico que está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Los diuréticos ahorradores de potasio (como espironolactona, amilorida, triamtereno, utilizados para reducir la retención de líquidos) y los suplementos de potasio o los sustitutos de la sal que contienen potasio sólo se pueden tomar a la vez que Lisonorm bajo estrecha supervisión médica.

Es necesario tener especial prudencia cuando se toma Lisonorm con los siguientes medicamentos:

- * Medicamentos para orinar llamadas diuréticas (utilizados para reducir la retención de líquidos)
- * Otros medicamentos utilizados para reducir la tensión sanguínea (antihipertensivos)
- * Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) como al ácido acetilsalicílico (utilizado para tratar artritis, dolores musculares, cefaleas, inflamación, fiebre)
- * El litio, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos (utilizados para tratar trastornos mentales)
- * Insulina y antidiabéticos orales
- * Estimulantes del sistema nervioso autónomo (simpaticomiméticos), como efedrina, fenilefrina, xilometazolina y salbutamol (utilizados para tratar la congestión, la tos, el resfriado y el asma)
- * Inmunosupresores (utilizados para evitar el rechazo de un trasplante, p. ej., corticoides, agentes citotóxicos y antimetabolitos)
- * Alopurinol (utilizado para tratar la gota) - procainamida (utilizado en arritmias)
- * Heparina (utilizada para tratar los coágulos sanguíneos)
- * Simvastatina (para bajar el colesterol y determinadas grasas de su sangre)
- * Narcóticos, morfina y medicamentos relacionados (que se utilizan para tratar el dolor severo)
- * Medicamentos anticancerosos
- * Anestésicos (utilizados en cirugía o en algunos procedimientos dentales). Dígale a su médico o dentista que está tomando Lisonorm antes de que le administren un anestésico local o general, dado el riesgo de disminución de la tensión sanguínea a corto plazo.
- * Anticonvulsivantes (como carbamazepina, fenobarbital y fenitoína), utilizados para tratar la epilepsia
- * Medicamentos utilizados para tratar infecciones bacterianas (rifampicina), por VIH (ritonavir) o fúngicas (ketoconazol)
- * Sales de oro, especialmente cuando se administran por vía intravenosa (utilizadas para tratar los síntomas de la artritis reumatoide)
- * Dantroleno (relajante muscular que se utiliza para tratar la hipertermia maligna)
- * Preparados herbales que contienen Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Toma de Lisonorm con los alimentos, bebidas y alcohol:
 Deberá evitarse el consumo de alcohol durante el tratamiento. El zumo de pomelo puede interactuar con amlodipino aumentando su efecto; no obstante, este aumento generalmente no es significativo.

Embarazo, lactancia y fertilidad:

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Acta No. 24 Primera Parte de 2016 SEMPB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Embarazo:

Debe comentarle a su médico si piensa que está (o que puede estar) embarazada. Habitualmente su médico le aconsejará que deje de tomar Lisonorm antes de quedarse embarazada o tan pronto como sepa que está embarazada, y le aconsejará que tome otro medicamento en vez de Lisonorm, ya que Lisonorm no está recomendado al principio del embarazo y no debe tomarlo más allá del tercer mes de embarazo, ya que puede producir daños graves a su bebé si se utiliza después del tercer mes de embarazo.

Lactancia:

Coméntele a su médico si está en periodo de lactancia o si está a punto de empezarlo. Lisonorm no se recomienda en madres que están en periodo de lactancia, y su médico puede elegir otro tratamiento si usted desea dar lactancia materna, sobre todo si su bebé es recién nacido, o nació de forma prematura.

Conducción y uso de máquinas:

Antes de conducir un vehículo, utilizar herramientas o máquinas o realizar otras actividades que requieran concentración, asegúrese que conoce cómo le afecta Lisonorm comprimidos. Lisonorm puede afectar a su capacidad de conducir y usar máquinas con seguridad (especialmente al inicio del tratamiento). No conduzca ni utilice máquinas si percibe que Lisonorm afecta negativamente a su capacidad de conducir o usar máquinas.

Reacciones Adversas:

Al igual que todos los medicamentos, Lisonorm puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Estos efectos adversos pueden aparecer con determinadas frecuencias, que se definen así:

- * **Muy frecuente:** puede afectar a más de 1 de cada 10 personas
- * **Frecuente:** puede afectar a entre 1 y 10 de cada 100 personas
- * **Poco frecuente:** puede afectar a entre 1 y 10 de cada 1000 personas.
- * **Raro:** puede afectar a entre 1 y 10 de cada 10.000 personas
- * **Muy raro:** puede afectar a menos de 1 de cada 10.000 personas.
- * **Frecuencia no conocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Los siguientes efectos adversos frecuentes se observaron en un ensayo clínico realizado con la combinación de amlodipino y lisinopril: Cefalea, tos, y mareo.

Con la utilización de Lisonorm pueden aparecer reacciones alérgicas (hipersensibilidad). Usted debe dejar de tomar Lisonorm y buscar atención médica inmediatamente si desarrolla cualquiera de los siguientes síntomas de angioedema:

- * Dificultad para respirar con o sin hinchazón de cara, labios, lengua y/o garganta
- * Hinchazón de cara, labios, lengua y/o garganta que puede causar dificultad para tragar
- * Picor severo de la piel (con bultos).

Los efectos adversos adicionales de los que se ha informado con amlodipino o lisinopril solos (los dos principios activos de Lisonorm), y que también pueden aparecer con este medicamento son:

Amlodipino

Efectos adversos frecuentes:

Cefalea, palpitaciones (sentir el latido del corazón), edema (por ejemplo hinchazón de tobillos), sentirse cansado, somnolencia, náuseas, mareo, dolor abdominal, enrojecimiento. Coménteselos a su médico si estos efectos le causan algún problema o si duran más de una semana.

Efectos adversos poco frecuentes:

Erupción cutánea, picor en la piel, caída del cabello, manchas rojas en la piel, decoloración de la piel, indigestión, vómitos, calambres musculares, alteración del hábito intestinal (diarrea y estreñimiento), dolor muscular o articular, dolor de espalda, dolor de pecho, cambios de humor (incluyendo ansiedad), depresión, insomnio, temblor, alteraciones visuales, tinnitus (zumbidos en el oído), hipotensión (presión sanguínea baja), dificultad para respirar, alteración del gusto, parestesias (sensación de hormigueo o acorchamiento), nariz que no para de moquear, necesidad de orinar frecuentemente por la noche, trastornos de la micción, boca seca, pérdida de la sensación de dolor, aumento del sudor, desvanecimiento, dolor, malestar, debilidad, aumento de los pechos en varones, impotencia, aumento de peso, disminución de peso.

Efectos adversos raros:

Confusión.

Efectos adversos muy raros:

Reacciones alérgicas, pruebas de función hepática anormales, inflamación del hígado (hepatitis), piel que se vuelve amarilla (ictericia), disminución en el número de leucocitos y plaquetas en la sangre, elevación de la glucosa sanguínea, ataque

al corazón (infarto de miocardio), latidos del corazón irregulares (arritmia), tos, reacciones severas de la piel (urticaria, descamación de la piel, reacciones alérgicas severas acompañadas de fiebre, manchas rojas, dolor articular y/o trastornos oculares (síndrome de Stevens-Johnson), hinchazón de labios, párpados y genitales (edema de Quincke)), hinchazón o dolor en las encías, inflamación del páncreas (pancreatitis), inflamación de las paredes estomacales (gastritis), urticaria, sensibilidad a la luz, hipertonía (aumento de la tensión muscular), neuropatía periférica (trastorno de los nervios que causa debilidad y sensación de hormigueo), inflamación de los vasos sanguíneos.

Lisinopril:

Efectos adversos frecuentes

Cefalea, mareo o vértigo especialmente al ponerse de pie rápidamente, diarrea, tos, vómitos, problemas renales.

Efectos adversos poco frecuentes:

Variaciones del estado de ánimo, cambios en la coloración (azul pálido que pasa a ser rojo) y/o dedos de las manos y los pies dormidos o con hormigueo (fenómeno de Raynaud), cambios en el sabor de las cosas, cansancio, sensación de somnolencia o dificultad para dormirse, sueños extraños, sensación de giro (vértigo), sensaciones anormales en la piel (como hormigueo, cosquilleo, picor, o quemazón), sensación de latidos rápidos e irregulares del corazón (palpitaciones), ataque al corazón (infarto de miocardio), infarto cerebral, nariz que no para de moquear, náuseas (mareo), dolor de estómago o indigestión, impotencia, cansancio, alteraciones en los resultados de algunas pruebas de laboratorio (Que muestran el funcionamiento de riñones e hígado), erupción cutánea, picor, latidos rápidos (taquicardia).

Efectos adversos raros:

Angioedema (reacción de hipersensibilidad con hinchazón súbito de labios, cara y cuello y ocasionalmente de los pies y las manos; la tasa de angioedema es más alta en pacientes de raza negra que en pacientes que no son de raza negra), confusión, secreción inadecuada de hormona antidiurética que controla la cantidad de orina que se excreta, problemas renales agudos, fallo renal, boca seca, caída del cabello, psoriasis, urticaria, aumento de los pechos en los hombres. Deterioro del análisis de sangre: disminución de los glóbulos rojos y la hemoglobina. Aumento en el nivel de bilirrubina (pigmento biliar), nivel bajo de sodio en sangre.

Efectos adversos muy raros:

Disminución de la glucosa de la sangre (hipoglucemia), dolor de los senos nasales, sibilancias, inflamación de los pulmones (neumonía), piel y/o ojos amarillos (ictericia), inflamación del hígado o del páncreas, insuficiencia hepática, trastornos severos de la piel (entre cuyos síntomas están: enrojecimiento, ampollas, descamación), sudor. Reducción en el volumen de orina o ausencia de orina. Edema intestinal. Deterioro del recuento sanguíneo: disminución en el número de glóbulos rojos (anemia).

Empeoramiento del análisis de sangre: disminución en el número de plaquetas en la sangre (trombocitopenia), disminución en el número de glóbulos blancos (neutropenia, leucopenia, agranulocitosis). Estos problemas pueden producir hemorragias prolongadas, cansancio, debilidad, enfermedad de los ganglios linfáticos, trastorno autoinmune (cuando su sistema inmune produce anticuerpos contra sus propios tejidos). Es más fácil que usted tenga infecciones.

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

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto

Interacciones:

Los diuréticos ahorradores de potasio (como espironolactona, amilorida, triamtereno, utilizados para reducir la retención de líquidos) y los suplementos de potasio o los sustitutos de la sal que contienen potasio sólo se pueden tomar a la vez que Lisonorm bajo estrecha supervisión médica.

Es necesario tener especial prudencia cuando se toma Lisonorm con los siguientes medicamentos:

- * Medicamentos para orinar llamados diuréticos (utilizados para reducir la retención de líquidos)**
- * Otros medicamentos utilizados para reducir la tensión sanguínea (antihipertensivos)**
- * Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) como al ácido acetilsalicílico (utilizado para tratar artritis, dolores musculares, cefaleas, inflamación, fiebre)**
- * Litio, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos (utilizados para tratar trastornos mentales)**
- * Insulina y antidiabéticos orales**
- * Estimulantes del sistema nervioso autónomo (simpaticomiméticos), como efedrina, fenilefrina, xilometazolina y salbutamol (utilizados para tratar la congestión, la tos, el resfriado y el asma)**
- * Inmunosupresores (utilizados para evitar el rechazo de un trasplante, p. ej., corticoides, agentes citotóxicos y antimetabolitos)**

- * Alopurinol (utilizado para tratar la gota)
- * Procainamida (utilizado en arritmias)
- * Heparina (utilizada para tratar los coágulos sanguíneos)
- * Simvastatina (para bajar el colesterol y determinadas grasas de su sangre)
- * Narcóticos, morfina y medicamentos relacionados (que se utilizan para tratar el dolor severo)
- * Medicamentos anticancerosos
- * Anestésicos (utilizados en cirugía o en algunos procedimientos dentales). Dígale a su médico o dentista que está tomando Lisonorm antes de que le administren un anestésico local o general, dado el riesgo de disminución de la tensión sanguínea a corto plazo.
- * Anticonvulsivantes (como carbamazepina, fenobarbital y fenitoína), utilizados para tratar la epilepsia
- * Medicamentos utilizados para tratar infecciones bacterianas (rifampicina), por VIH (ritonavir) o fúngicas (ketoconazol)
- * Sales de oro, especialmente cuando se administran por vía intravenosa (utilizadas para tratar los síntomas de la artritis reumatoide)
- * Dantroleno (relajante muscular que se utiliza para tratar la hipertermia maligna)
- * Preparados herbales que contienen Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Toma de Lisonorm con los alimentos, bebidas y alcohol Deberá evitarse el consumo de alcohol durante el tratamiento. El zumo de pomelo puede interactuar con amlodipino aumentando su efecto; no obstante, este aumento generalmente no es significativo.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Embarazo

Debe comentarle a su médico si piensa que está (o que puede estar) embarazada. Habitualmente su médico le aconsejará que deje de tomar Lisonorm antes de quedarse embarazada o tan pronto como sepa que está embarazada, y le aconsejará que tome otro medicamento en vez de Lisonorm, ya que Lisonorm no está recomendado al principio del embarazo y no debe tomarlo más allá del tercer mes de embarazo, ya que puede producir daños graves a su bebé si se utiliza después del tercer mes de embarazo.

Lactancia

Coméntele a su médico si está en periodo de lactancia o si está a punto de empezarlo. Lisonorm no se recomienda en madres que están en periodo de lactancia, y su médico puede elegir otro tratamiento si usted desea dar lactancia materna, sobre todo si su bebé es recién nacido, o nació de forma prematura.

Conducción y uso de máquinas

Antes de conducir un vehículo, utilizar herramientas o máquinas o realizar otras actividades que requieran concentración, asegúrese que conoce cómo le afecta Lisonorm comprimidos. Lisonorm puede afectar a su capacidad de conducir y usar máquinas con seguridad (especialmente al inicio del tratamiento).

No conduzca ni utilice máquinas si percibe que Lisonorm afecta negativamente a su capacidad de conducir o usar máquinas.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada es de 1 comprimido al día. Lisonorm puede tomarse con o sin comida. Debe tomar el comprimido a la misma hora del día.

Si tiene la impresión de que el efecto de Lisonorm comprimidos es demasiado fuerte o demasiado débil, coménteselo a su médico o farmacéutico.

Uso en niños y adolescentes Lisonorm no debe usarse en niños menores de 18 años debido a la falta de datos de seguridad y eficacia.

Pacientes de edad avanzada:

En general no es necesaria ninguna modificación de la dosis en pacientes mayores de 65 años.

Pacientes con insuficiencia hepática:

Una enfermedad hepática puede influir en el nivel sanguíneo de amlodipino. En este caso su médico le aconsejará que realice controles médicos más frecuentes.

Pacientes con insuficiencia renal:

En su seguimiento médico se realizarán controles frecuentes de la función renal, el potasio sérico y los niveles de sodio durante el tratamiento con Lisonorm. Si empeora su función renal se retirará Lisonorm y se sustituirá por un tratamiento con sus componentes individuales adecuadamente ajustados.

Si toma más Lisonorm del que debe Póngase inmediatamente en contacto con su médico o vaya al servicio de urgencias del hospital más cercano. Es probable que una sobredosis de Lisonorm dé lugar a una tensión sanguínea muy baja, que debe monitorizarse cuidadosamente, y si aparecen síntomas característicos como mareo y cefalea, se le debe colocar tumbado boca arriba. Su médico tomará las medidas que sean oportunas.

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte con su médico o farmacéutico o llame al Servicio de Información Toxicológica, teléfono 91 562 04

20, indicando el medicamento y la cantidad ingerida. Se recomienda llevar el envase y el prospecto al profesional sanitario.

Si olvidó tomar Lisonorm Si olvida tomar un comprimido, excluya esa dosis por completo. Con el fin de evitar el riesgo de sobredosis no tome una dosis doble para compensar un comprimido olvidado. Tome la siguiente dosis a la hora habitual.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con Fórmula Médica

Norma farmacológica: 7.3.0.0.N30

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto radicado bajo número 2016106728

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

**3.1.4.5. LEVORCET® 10mg – 5mg TABLETAS MASTICABLES
LEVORCET® 5mg – 2.5mg TABLETAS MASTICABLES
LEVORCET® 4mg – 1.25mg TABLETAS MASTICABLES**

Expediente : 20113389
Radicado : 2016111116
Fecha : 12/08/2016
Interesado : Laboratorios Legrand S.A
Fabricante : Titan Laboratories Pvt Ltd

Composición:

*Levorcet® 10mg - 5mg:

Cada Tableta contiene: Montelukast 10 mg + Levocetirizina 5 mg

*Levorcet® 5mg - 2,5mg:

Cada Tableta contiene: Montelukast 5 mg + Levocetirizina 2.5 mg

*Levorcet® 4mg - 1,25mg:

Cada Tableta contiene: Montelukast 4 mg + Levocetirizina 1.25 mg

Forma Farmacéutica: Tabletas Masticables

Indicaciones: Está indicado en el manejo de los síntomas de la rinitis alérgica persistente.

Contraindicaciones:

Levorcet® (Montelukast + Levocetirizina) presenta las siguientes contraindicaciones:

- *Se contraindica en pacientes con historia de hipersensibilidad a la levocetirizina, cetirizina o a cualquier otro componente de la formulación o a cualquier derivado piperazínico.
- *Enfermedad renal terminal con una depuración de creatinina inferior a 10 mL/min.
- *Levocetirizina puede presentar interacción con IMAOs, por lo tanto debe evitarse su uso concomitante.
- *Historia de hipersensibilidad a montelukast o a alguno de sus componentes.
- *Embarazo y lactancia.

Precauciones y Advertencias:

Precauciones relacionadas con efectos adversos:

*Depresión del SNC: Puede causar depresión del SNC, afectando las capacidades físicas o mentales; los pacientes deben ser advertidos sobre cómo realizar tareas que requieran alerta mental (por ejemplo, operar maquinaria o conducir).

*Eosinofilia y vasculitis: En casos raros, los pacientes pueden presentar eosinofilia sistémica, que algunas veces presenta síntomas clínicos de vasculitis consistente con el síndrome de Churg-Strauss, una condición que a menudo se trata con terapia con corticosteroides sistémicos. Se debe evaluar la eosinofilia, erupciones, vasculitis, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas y / o neuropatía presentando en sus pacientes. Aunque la asociación causal entre montelukast y estas condiciones subyacentes no se ha establecido.

*Eventos neuropsiquiátricos: Informes posteriores a la comercialización han reportado cambios de comportamiento (por ejemplo, sueños anormales, agitación, agresividad, ansiedad, déficit de atención, depresión, desorientación, alucinaciones, hostilidad, insomnio, irritabilidad, alteraciones de la memoria, agitación, trastornos del sueño, ideación suicida / comportamiento, y temblor) y aunque son raros, se han observado en pacientes pediátricos, adolescentes y adultos. Los pacientes deben ser instruidos para notificar a la persona que prescribe si se producen cambios en el comportamiento.

Precauciones relacionadas con la enfermedad:

*Insuficiencia renal: Utilizar con precaución en pacientes adultos con insuficiencia renal leve a severa; Pueden ser necesarios ajustes de dosis. Su uso está contraindicado en la enfermedad renal terminal (depuración de creatinina <10 ml / minuto), los pacientes sometidos a hemodiálisis, y en lactantes y niños de 6 meses a 11 años de edad con insuficiencia renal

*Retención urinaria: Utilizar con precaución en pacientes con un mayor riesgo de retención urinaria (incluyendo lesiones de la médula espinal o la hiperplasia prostática); suspender si se produce retención urinaria.

*Se recomienda precaución con la ingesta de alcohol.

*Ancianos: Usar con precaución en los ancianos

*Asma aguda o broncoespasmo: No debe usarse para reducir los broncoespasmo en los ataques agudos de asma, incluyendo la crisis asmática.

*Asmáticos sensibles a aspirina: Montelukast no detiene la bronchoconstricción inducida por aspirina u otros AINEs

Problemas concurrentes de la farmacoterapia:

*Pacientes que toman corticosteroides: Cuando se inhala o se toman corticosteroides sistémicos y están recibiendo montelukast se recomienda reducción gradual de la dosis del esteroide.

Reacciones Adversas:

Se pueden presentar los siguientes eventos adversos: Cefalea, mareos, somnolencia, fatiga, agitación, sequedad de boca, malestar abdominal y reacciones alérgicas o de hipersensibilidad.

Podrían presentarse eventos adversos que han sido descritos para otros fármacos antihistamínicos, tales como: Alteración psicomotriz, efectos antimuscarínicos (como retención urinaria, boca seca, visión borrosa y trastornos gastrointestinales), palpitations, taquicardia, hipotensión arterial, reacciones de hipersensibilidad (incluyendo broncoespasmo, angioedema, anafilaxia, rash cutáneo, reacciones maculopapulares y fotosensibilidad), eventos adversos extrapiramidales, confusión, agresión, agitación, alucinaciones, depresión, alteraciones del sueño, tremor, convulsiones, parestesias, alteraciones hematológicas, alteraciones hepáticas (hepatitis colestásica, anormalidades de la función hepática).

-Niños de 15 o más años y adultos: >10%: Sistema nervioso central: Cefalea (18%)

-1% a 10%:

*Sistema nervioso central: mareos (2%), fatiga (2%), fiebre (2%)

*Dermatológica: Erupción cutánea (2%)

*Gastrointestinal: Dispepsia (2%), gastroenteritis (2%), dolor de dientes (2%)

*Hepática: Aumento de la AST (2%), aumento de la ALT sérica ($\geq 1\%$)

*Neuromuscular y esquelético: Debilidad (2%)

*Respiratorio: Congestión nasal (2%), tos ($\geq 1\%$), epistaxis ($\geq 1\%$), sinusitis ($\geq 1\%$), infección del tracto respiratorio superior ($\geq 1\%$)

-Niños de 2 a ≤ 14 años: $\geq 2\%$:

*Sistema nervioso central: fiebre, cefalea Dermatológicos: dermatitis, eczema, erupción cutánea, urticaria, Gastrointestinales: dolor abdominal, dispepsia, gastroenteritis, náusea

*Infección: Influenza, varicela, infección viral

*Oftálmica: Conjuntivitis

*Ótica: otalgia, otitis

*Respiratorio: laringitis, faringitis, neumonía, rinorrea, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior

-Los niños de 6 a 23 meses: $\geq 2\%$:

*Respiratorio: tos, otitis media, faringitis, rinitis, amigdalitis, infecciones del tracto respiratorio superior, sibilancias

Informes posteriores a la comercialización: Churg-Strauss, depresión, desorientación, eosinofilia (sistémica), neumonía eosinofílica, eritema multiforme, eritema nudoso, alucinación, la infiltración eosinofílica hepática, hepatitis (patrón mixto, hepatocelular y colestática), hipersensibilidad, insomnio, pérdida de memoria, pancreatitis, parestesia, convulsiones, sonambulismo, síndrome de Stevens-Johnson, ideación suicida, tendencias suicidas, trombocitopenia, necrólisis epidérmica tóxica, incontinencia urinaria en niños.

Interacciones:

No se recomienda la administración concomitante de Levocetirizina con fármacos o sustancias que tengan efecto sedante.

Algunas interacciones son:

-Alcohol: El efecto sedativo puede ser aumentado.

-Antidepresivos tricíclicos: Efecto antimuscarínico pueden estar aumentados.

-Antimuscarínicos: Incremento de los efectos adversos antimuscarínicos, tales como boca seca, retención de la orina, estreñimiento; el uso concomitante puede llevar también a la confusión en pacientes de edad avanzada.

-Ansiolíticos e hipnóticos: Efecto sedativo aumentado.

-Inhibidores de la MAO: Efectos antimuscarínicos y sedantes aumentados.

-Montelukast es sustrato aunque en menor grado de la CYP2C8, CYP2C9, y la CYP3A4.

-Amodiaquina: Inhibidores de CYP2C8 puede aumentar la concentración sérica de amodiaquina. Gemfibrozilo: puede aumentar la concentración sérica de Montelukast.

-Loxapina inhalado: Agentes para tratar la enfermedad de las vías respiratorias pueden aumentar el efecto adverso de loxapina.

-Lumacaftor: Puede disminuir la concentración sérica de Montelukast.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada Levorcet® (Montelukast + Levocetirizina) es:

- Niños de 6 meses a 5 años: Montelukast 4 mg + Levocetirizina 1.25 mg una vez al día
- Niños de 6 a 14 años: Montelukast 5 mg + Levocetirizina 2.5 mg una vez al día
- Adolescentes mayores de 14 años y adultos: Montelukast 10 mg + Levocetirizina 5 mg una vez al día.

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
- Inclusión en las normas Farmacológicas
- Inserto Versión 01 2016
- Información para Prescribir Versión 01 2016

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

Composición:

***Levorcet® 10mg - 5mg:**

Cada Tableta contiene: Montelukast 10 mg + Levocetirizina 5 mg

***Levorcet® 5mg - 2,5mg:**

Cada Tableta contiene: Montelukast 5 mg + Levocetirizina 2.5 mg

***Levorcet® 4mg - 1,25mg:**

Cada Tableta contiene: Montelukast 4 mg + Levocetirizina 1.25 mg

Forma Farmacéutica: Tabletas Masticables

Indicaciones: Alivio de los síntomas de la rinitis alérgica persistente que no han respondido a la terapia con corticosteroides nasales o antihistamínicos solos o asociados o al montelukast en monoterapia

Contraindicaciones:

Levorcet® (Montelukast + Levocetirizina) presenta las siguientes contraindicaciones:

***Se contraindica en pacientes con historia de hipersensibilidad a la levocetirizina, cetirizina o a cualquier otro componente de la formulación o a cualquier derivado piperazínico.**

***Enfermedad renal terminal con una depuración de creatinina inferior a 10 mL/min.**

***Levocetirizina puede presentar interacción con IMAOs, por lo tanto debe evitarse su uso concomitante.**

***Historia de hipersensibilidad a montelukast o a alguno de sus componentes.**

***Embarazo y lactancia.**

Precauciones y Advertencias:

Precauciones relacionadas con efectos adversos:

***Depresión del SNC:** Puede causar depresión del SNC, afectando las capacidades físicas o mentales; los pacientes deben ser advertidos sobre cómo realizar tareas que requieran alerta mental (por ejemplo, operar maquinaria o conducir).

***Eosinofilia y vasculitis:** En casos raros, los pacientes pueden presentar eosinofilia sistémica, que algunas veces presenta síntomas clínicos de vasculitis consistente con el síndrome de Churg-Strauss, una condición que a menudo se trata con terapia con corticosteroides sistémicos. Se debe evaluar la eosinofilia, erupciones, vasculitis, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas y / o neuropatía presentando en sus pacientes. Aunque la asociación causal entre montelukast y estas condiciones subyacentes no se ha establecido.

***Eventos neuropsiquiátricos:** Informes posteriores a la comercialización han reportado cambios de comportamiento (por ejemplo, sueños anormales, agitación, agresividad, ansiedad, déficit de atención, depresión, desorientación, alucinaciones, hostilidad, insomnio, irritabilidad, alteraciones de la memoria, agitación, trastornos del sueño, ideación suicida / comportamiento, y temblor) y aunque son raros, se han observado en pacientes pediátricos, adolescentes y adultos. Los pacientes deben ser instruidos para notificar a la persona que prescribe si se producen cambios en el comportamiento.

Precauciones relacionadas con la enfermedad:

***Insuficiencia renal:** Utilizar con precaución en pacientes adultos con insuficiencia renal leve a severa; Pueden ser necesarios ajustes de dosis. Su uso está contraindicado en la enfermedad renal terminal (depuración de creatinina <10 ml / minuto), los pacientes sometidos a hemodiálisis, y en lactantes y niños de 6 meses a 11 años de edad con insuficiencia renal

***Retención urinaria:** Utilizar con precaución en pacientes con un mayor riesgo de retención urinaria (incluyendo lesiones de la médula espinal o la hiperplasia prostática); suspender si se produce retención urinaria.

***Se recomienda precaución con la ingesta de alcohol.**

***Ancianos:** Usar con precaución en los ancianos

***Asma aguda o broncoespasmo:** No debe usarse para reducir los broncoespasmo en los ataques agudos de asma, incluyendo la crisis asmática.

***Asmáticos sensibles a aspirina:** Montelukast no detiene la bronchoconstricción inducida por aspirina u otros AINES

Problemas concurrentes de la farmacoterapia:

***Pacientes que toman corticosteroides:** Cuando se inhala o se toman corticosteroides sistémicos y están recibiendo montelukast se recomienda reducción gradual de la dosis del esteroide.

Reacciones Adversas:

Se pueden presentar los siguientes eventos adversos: Cefalea, mareos, somnolencia, fatiga, agitación, sequedad de boca, malestar abdominal y reacciones alérgicas o de hipersensibilidad.

Podrían presentarse eventos adversos que han sido descritos para otros fármacos antihistamínicos, tales como: Alteración psicomotriz, efectos antimuscarínicos (como retención urinaria, boca seca, visión borrosa y trastornos gastrointestinales), palpitaciones, taquicardia, hipotensión arterial, reacciones de hipersensibilidad (incluyendo broncoespasmo, angioedema, anafilaxia, rash cutáneo, reacciones maculopapulares y fotosensibilidad), eventos adversos extrapiramidales, confusión, agresión, agitación, alucinaciones, depresión, alteraciones del sueño, tremor, convulsiones, parestesias, alteraciones hematológicas, alteraciones hepáticas (hepatitis colestásica, anomalías de la función hepática).

-Niños de 15 o más años y adultos: >10%: Sistema nervioso central: Cefalea (18%)

-1% a 10%:

***Sistema nervioso central:** mareos (2%), fatiga (2%), fiebre (2%)

***Dermatológica:** Erupción cutánea (2%)

***Gastrointestinal:** Dispepsia (2%), gastroenteritis (2%), dolor de dientes (2%)

***Hepática:** Aumento de la AST (2%), aumento de la ALT sérica (≥1%)

***Neuromuscular y esquelético:** Debilidad (2%)

***Respiratorio:** Congestión nasal (2%), tos (≥1%), epistaxis (≥1%), sinusitis (≥1%), infección del tracto respiratorio superior (≥1%)

-Niños de 2 a ≤14 años: ≥2%:

***Sistema nervioso central:** fiebre, cefalea **Dermatológicos:** dermatitis, eczema, erupción cutánea, urticaria, **Gastrointestinales:** dolor abdominal, dispepsia, gastroenteritis, náusea

***Infección:** Influenza, varicela, infección viral

***Oftálmica:** Conjuntivitis

***Ótica:** otalgia, otitis

***Respiratorio:** laringitis, faringitis, neumonía, rinorrea, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior

-Los niños de 6 a 23 meses: ≥2%:

***Respiratorio:** tos, otitis media, faringitis, rinitis, amigdalitis, infecciones del tracto respiratorio superior, sibilancias

Informes posteriores a la comercialización: Churg-Strauss, depresión, desorientación, eosinofilia (sistémica), neumonía eosinofílica, eritema multiforme, eritema nudoso, alucinación, la infiltración eosinofílica hepática, hepatitis (patrón mixto, hepatocelular y colestática), hipersensibilidad, insomnio, pérdida de memoria, pancreatitis, parestesia, convulsiones, sonambulismo, síndrome de Stevens-Johnson, ideación suicida, tendencias suicidas, trombocitopenia, necrólisis epidérmica tóxica, incontinencia urinaria en niños.

Interacciones:

No se recomienda la administración concomitante de Levocetirizina con fármacos o sustancias que tengan efecto sedante.

Algunas interacciones son:

-Alcohol: El efecto sedativo puede ser aumentado.

-Antidepresivos tricíclicos: Efecto antimuscarínico pueden estar aumentados.

-Antimuscarínicos: Incremento de los efectos adversos antimuscarínicos, tales como boca seca, retención de la orina, estreñimiento; el uso concomitante puede llevar también a la confusión en pacientes de edad avanzada.

-Ansiolíticos e hipnóticos: Efecto sedativo aumentado.

-Inhibidores de la MAO: Efectos antimuscarínicos y sedantes aumentados.

-Montelukast es sustrato aunque en menor grado de la CYP2C8, CYP2C9, y la CYP3A4.

-Amodiaquina: Inhibidores de CYP2C8 puede aumentar la concentración sérica de amodiaquina. **Gemfibrozilo:** puede aumentar la concentración sérica de Montelukast.

-Loxapina inhalado: Agentes para tratar la enfermedad de las vías respiratorias pueden aumentar el efecto adverso de loxapina.

-Lumacaftor: Puede disminuir la concentración sérica de Montelukast.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada Levorcet® (Montelukast + Levocetirizina) es:

-Niños de 6 meses a 5 años: Montelukast 4 mg + Levocetirizina 1.25 mg una vez al día

-Niños de 6 a 14 años: Montelukast 5 mg + Levocetirizina 2.5 mg una vez al día

-Adolescentes mayores de 14 años y adultos: Montelukast 10 mg + Levocetirizina 5 mg una vez al día.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 11.1.4.0.N10

Adicionalmente, el interesado debe ajustar el inserto y la información para Prescribir a la indicación aprobada en esta Acta.

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

3.1.5 NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

3.1.5.1. PROXYM TABLETAS 200 mg PROXYM TABLETAS 300 mg

Expediente : 20104092

Radicado : 2015171132

Fecha : 01/08/2016

Interesado : Vitalchem Laboratories de Colombia S.A.

Fabricante : Emcure Pharmaceuticals LTD

Composición:

Cada tableta de liberación extendida contiene 200 mg de S(+) etodolaco

Cada tableta de liberación extendida contiene 300 mg de S(+) etodolaco

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones: Indicado para el alivio del dolor y la inflamación en pacientes con artritis reumatoide y osteoartritis.

Contraindicaciones: S (+) Etodolac no debe utilizarse en pacientes que previamente han mostrado hipersensibilidad a Etodolac. Tampoco debe utilizarse en pacientes con úlcera péptica activa o con antecedentes de enfermedad de úlcera péptica (incluyendo hemorragia gastrointestinal debido a otro medicamento antiinflamatorio no esteroide). Debido a la posible reactividad cruzada, S (+) Etodolac no debe ser administrado a pacientes que sufren de asma, rinitis o urticaria o que la hayan experimentado durante terapia con aspirina u otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos

Precauciones y Advertencias:

Se requiere precaución si S (+) Etodolac es administrado a pacientes que sufren de, o tienen antecedentes de asma bronquial ya que los AINES pueden causar broncoespasmo en tales pacientes. Aunque los fármacos antiinflamatorios no esteroides no tienen los mismos efectos directos sobre las plaquetas como aspirina, todos los fármacos que 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 sea 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 las dosis de otros medicamentos deberán ser ajustadas 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 o insuficiencia cardíaca.

Reacciones Adversas:

Reacciones adversas y efectos secundarios

S-Etodolac puede causar dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, vómitos, náuseas, etc. La mayoría de estos efectos secundarios son leves y no específicos en las terapias de dosis más bajas.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción: 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 y S (+) etodolaco no requieren un ajuste 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 S (+) el etodolaco se administra conjuntamente con warfarina. Las pruebas de bilirrubina pueden dar un resultado falso positivo debido a la presencia de metabolitos fenólicos de S (+) Etodolac en la orina.

El uso concomitante de ciclosporina, metotrexato, digoxina o litio con AINES puede 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 no 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 puede aumentar el riesgo de convulsiones asociadas con antibióticos de quinolona. Los pacientes que toman AINES y quinolonas pueden tener un mayor riesgo de desarrollar convulsiones.

Embarazo y la lactancia:

Los medicamentos que inhiben la biosíntesis de prostaglandinas pueden causar distocia y retraso del parto según lo evidenciado 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 debe evitarse su uso en madres lactantes

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 etodolac 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 de etodolac tabletas de liberación prolongada es de 400 a 1000 mg administrados una vez al día.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con Formula Médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016006530 generado por concepto emitido mediante Acta No. 10 del 2016, numeral 3.1.5.5 para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica

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.

3.1.5.2. VITAMINA D3 SOLUCIÓN ORAL

Expediente : 200113276
 Radicado : 2016109908
 Fecha : 11/08/2016
 Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.
 Fabricante : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición: Cada 3 mL contienen 300000 UI de vitamina D3 (Colecalciferol). Cada gota contiene 3125 UI de vitamina D3 (Colecalciferol)

Forma farmacéutica: Solución Oral

Indicaciones: Tratamiento de deficiencias orgánicas de Vitamina D, prevención de fracturas osteoporóticas y reducción de la pérdida ósea posmenopáusica.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Hipercalcemia y/o hipercalcúria. Hipervitaminosis D.

Precauciones y Advertencias:

*Adminístrese con precaución en pacientes con litiasis o insuficiencia renal.

***Deterioro de la función renal:**

La vitamina D debe ser utilizada con precaución en pacientes con deterioro de la función renal y se debe monitorizar su efecto sobre los niveles de calcio y fosfato. Se debería tener en cuenta el riesgo de calcificación de los tejidos blandos.

***Sarcoidosis:**

La vitamina D debe prescribirse con precaución en pacientes con Sarcoidosis debido a un posible aumento de la forma activa del colecalciferol, también deben monitorizarse los niveles de calcio en suero y orina.

No hay evidencia clara sobre la relación entre suplementación con vitamina D y la aparición de cálculos renales, aunque dicha relación es plausible especialmente en pacientes que se haga suplementación simultánea con calcio.

Se ha comunicado un aumento del riesgo de fracturas en personas de edad avanzada asociado a la administración de dosis ultra altas de vitamina D (500.000 UI en toma única anual), siendo dicho riesgo mayor durante los tres primeros meses posteriores a la toma única.

***Fertilidad, embarazo y lactancia:**

Durante el embarazo no se recomiendan dosis de vitamina D, mayores a 1000 UI /día.

Si es necesario se puede prescribir vitamina D en el período de lactancia a dosis que sean equivalentes a 1000 UI/día; esta suplementación no sustituye la administración de Vitamina D del neonato. No se han observado sobredosis inducidas por las madres suplementadas con Vitamina D.

Reacciones Adversas:

*Poco frecuentes ($>1/1000$ a $<1/100$) hipercalcemia e hipercalciuria

*Raros ($>1/10000$ a $<1/1000$) prurito, rash y urticaria.

Interacciones:

*El uso concomitante de antiepilépticos (Fenitoína, barbitúricos u otros medicamentos inductores de enzimas hepáticas) puede reducir el efecto de la Vitamina D3 mediante su inactivación metabólica.

*Se recomienda la monitorización del calcio sérico en caso de tratamiento con diuréticos tiazídicos, ya que estos pueden reducir la eliminación del Calcio en orina

*El uso concomitante de glucocorticoides puede disminuir el efecto de la Vitamina D3

*La administración de Vitamina D3 puede aumentar el riesgo de toxicidad por digitálicos u otros glucósidos cardíacos, en estos casos se requiere controles electrocardiográficos y monitorización médica estricta.

*La absorción gastrointestinal de Vitamina D3 puede reducirse por el tratamiento simultáneo con resinas intercambiadoras de iones como la Colestiramina, hidrocloreto de Colestipol, Orlistat, o algunos laxantes como el aceite de Parafina.

*Algunos agentes citotóxicos como la Actinomicina y los antifúngicos imidazólicos interfieren con la actividad de la Vitamina D3 inhibiendo la conversión de 25-hidroxivitamina D a 1,25 dihidroxivitamina D, mediante la enzima renal 25-hidroxivitaminaD-1-hidroxilasa.

Dosificación y Grupo Etario:

Recién nacidos prematuros, recién nacidos, lactantes, niños mayores de 1 año, adolescentes y adultos

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:

-Evaluación Farmacológica de la Nueva Forma Farmacéutica

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

Composición: Cada 3 mL contienen 300000 UI de vitamina D3 (Colecalciferol). Cada gota contiene 3125 UI de vitamina D3 (Colecalciferol)

Forma farmacéutica: Solución Oral

Indicaciones: Tratamiento de deficiencias orgánicas de Vitamina D, prevención de fracturas osteoporóticas y reducción de la pérdida ósea posmenopáusica.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Hipercalcemia y/o hipercalciuria. Hipervitaminosis D.

Precauciones y Advertencias:

*Adminístrese con precaución en pacientes con litiasis o insuficiencia renal.

*Deterioro de la función renal:

La vitamina D debe ser utilizada con precaución en pacientes con deterioro de la función renal y se debe monitorizar su efecto sobre los niveles de calcio y fosfato. Se debería tener en cuenta el riesgo de calcificación de los tejidos blandos.

***Sarcoidosis:**

La vitamina D debe prescribirse con precaución en pacientes con Sarcoidosis debido a un posible aumento de la forma activa del colecalciferol, también deben monitorizarse los niveles de calcio en suero y orina.

No hay evidencia clara sobre la relación entre suplementación con vitamina D y la aparición de cálculos renales, aunque dicha relación es plausible especialmente en pacientes que se haga suplementación simultánea con calcio.

Se ha comunicado un aumento del riesgo de fracturas en personas de edad avanzada asociado a la administración de dosis ultra altas de vitamina D (500.000 UI en toma única anual), siendo dicho riesgo mayor durante los tres primeros meses posteriores a la toma única.

***Fertilidad, embarazo y lactancia:**

Durante el embarazo no se recomiendan dosis de vitamina D, mayores a 1000 UI /día.

Si es necesario se puede prescribir vitamina D en el período de lactancia a dosis que sean equivalentes a 1000 UI/día; esta suplementación no sustituye la administración de Vitamina D del neonato. No se han observado sobredosis inducidas por las madres suplementadas con Vitamina D.

Reacciones Adversas:

***Poco frecuentes (>1/1000 a <1/100) hipercalcemia e hipercalciauria**

***Raros (>1/10000 a <1/1000) prurito, rash y urticaria.**

Interacciones:

***El uso concomitante de antiepilépticos (Fenitoína, barbitúricos u otros medicamentos inductores de enzimas hepáticas) puede reducir el efecto de la Vitamina D3 mediante su inactivación metabólica.**

***Se recomienda la monitorización del calcio sérico en caso de tratamiento con diuréticos tiazídicos, ya que estos pueden reducir la eliminación del Calcio en orina**

***El uso concomitante de glucocorticoides puede disminuir el efecto de la Vitamina D3**

***La administración de Vitamina D3 puede aumentar el riesgo de toxicidad por digitálicos u otros glucósidos cardíacos, en estos casos se requiere controles electrocardiográficos y monitorización médica estricta.**

***La absorción gastrointestinal de Vitamina D3 puede reducirse por el tratamiento simultáneo con resinas intercambiadoras de iones como la Colestiramina,**

hidrocloruro de Colestipol, Orlistat, o algunos laxantes como el aceite de Parafina.

*Algunos agentes citotóxicos como la Actinomicina y los antifúngicos imidazólicos interfieren con la actividad de la Vitamina D3 inhibiendo la conversión de 25- hidroxivitamina D a 1,25 dihidroxivitamina D, mediante la enzima renal 25-hidroxivitaminaD-1-hidroxilasa.

Dosificación y Grupo Etario:

Recién nacidos prematuros, recién nacidos, lactantes, niños mayores de 1 año, adolescentes y adultos

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con Fórmula Médica

Normas Farmacológica: 21.1.0.0.N10

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

3.1.5.3. DACEPTON®

Expediente : 20104307
 Radicado : 2015172471 / 2016074519
 Fecha : 03/06/2016
 Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
 Fabricante : EVER Neuro Pharma GmbH

Composición: Cada vial de 20mL contiene Apomorfina hidrocloruro hemihidrato equivalentes a 100mg de apomorfina
 Cada cápsula de 3mL contiene Apomorfina hidrocloruro hemihidrato equivalentes 30mg de apomorfina

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Dacepton® (Apomorfina solución inyectable), está indicado como coadyuvante en el tratamiento de la Enfermedad de Parkinson en fase “off”.

Contraindicaciones: Dacepton® (Apomorfina solución inyectable) tiene las siguientes contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Pacientes con depresión respiratoria.

Demencia.

Enfermedades psicóticas.

Insuficiencia hepática.

Menores de 18 años de edad.

No debe administrarse apomorfina a pacientes con una respuesta “on” a la levodopa que se acompañe por discinesia o distonía graves.

Embarazo y Lactancia: No hay experiencia del uso de apomorfina en mujeres embarazadas ni durante la lactancia, por lo cual no se recomienda su utilización en estas situaciones, salvo que el balance riesgo/beneficio y el criterio médico así lo indique y sea claramente necesaria su administración

Precauciones y advertencias: Dacepton® (Apomorfina solución inyectable) tiene las siguientes precauciones:

La apomorfina debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedad renal, pulmonar o cardiovascular y en personas con predisposición o tendencia a presentar náuseas y vómitos.

Se recomienda precaución adicional durante el inicio del tratamiento en personas de edad avanzada y/o pacientes debilitados.

Puesto que la apomorfina puede producir hipotensión (incluso aunque se administre con tratamiento previo con domperidona), se debe tener precaución y tomar las medidas que se consideren pertinentes en los pacientes con cardiopatías previas o en los pacientes que tomen medicamentos vasoactivos, como antihipertensivos y especialmente en los pacientes con enfermedad actual o historia de hipotensión postural.

Puesto que la apomorfina, especialmente a dosis elevadas, puede provocar la prolongación del intervalo QT, se debe tener precaución al tratar a pacientes con historia o enfermedad actual de arritmias, especialmente aquellos con riesgo de presentar arritmia por “torsades de pointes”.

La apomorfina se asocia con efectos subcutáneos locales que a veces pueden reducirse si se rotan los lugares de inyección o posiblemente si se utiliza ultrasonido (en caso de estar disponible) para evitar las zonas de nodularidad e induración.

Se recomienda precaución al combinar apomorfina con otros medicamentos, especialmente aquellos con un estrecho rango terapéutico.

Los problemas neuropsiquiátricos coexisten en muchos pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada. Se ha documentado que en algunos pacientes los trastornos neuropsiquiátricos se pueden exacerbar con la apomorfina. Se debe tener especial precaución al utilizar apomorfina en estos pacientes.

La apomorfina se ha asociado con somnolencia y con episodios de comienzo repentino del sueño, especialmente en pacientes con enfermedad de Parkinson. Debe informarse de esto a los pacientes y recomendarles que tengan precaución si conducen o utilizan máquinas durante el tratamiento con apomorfina. Los pacientes que han experimentado somnolencia y/o un episodio de comienzo repentino del sueño, deben evitar conducir o manejar máquinas. Además, se debe considerar una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento

Dacepton® (Apomorfina solución inyectable) tiene las siguientes *advertencias*:

La apomorfina no debe usarse por vía intravenosa.

Los pacientes seleccionados para el tratamiento con Dacepton® solución inyectable (o sus cuidadores), deberán ser capaces de reconocer la aparición de los síntomas “off” y de inyectarse por sí mismos el medicamento o, de lo contrario, disponer de un cuidador responsable.

Se recomienda que el tratamiento con apomorfina sea iniciado en un centro clínico y/o médico, controlado por un especialista. El paciente deberá ser supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (p. ej. un neurólogo).

El tratamiento del paciente con levodopa, con o sin agonistas de dopamina, deberá optimizarse antes de iniciar el tratamiento con Dacepton®

La solución de Dacepton® (Apomorfina solución inyectable), debe inspeccionarse visualmente antes de usarla.

Solo debe usarse si es una solución transparente, incolora a ligeramente amarillenta y sin partículas.

Dacepton® solución inyectable contiene metabisulfito de sodio, que en raras ocasiones, puede producir broncoespasmo y reacciones alérgicas graves.

Dacepton® solución inyectable contiene 3,4 mg de sodio por cada ml, lo cual deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

Se ha notificado anemia hemolítica y trombocitopenia en pacientes tratados con apomorfina. Se recomienda hacer controles hematológicos periódicos, al igual que en aquellos casos de tratamiento concomitante con levodopa.

Trastornos de control de los impulsos: Los pacientes deben ser controlados con regularidad para detectar el desarrollo de trastornos de control de los impulsos. Los pacientes y sus cuidadores deben ser informados de que pueden presentarse síntomas conductuales de trastornos de control de los impulsos en los pacientes tratados con agonistas de la dopamina, incluida la apomorfina, como son el juego patológico, el aumento de la libido, la hipersexualidad, las compras o los gastos compulsivos y el comer de manera compulsiva. Deberá considerarse reducir o interrumpir gradualmente la dosis si se desarrollan estos síntomas

Dosificación y Grupo Etario: Dacepton® es una solución inyectable disponible en Vial o en Cápsulas para administración por vía subcutánea en pacientes adultos.

La dosis diaria de Dacepton® solución para administración subcutánea varía de forma considerable entre pacientes adultos, oscilando habitualmente entre 3 y 30 mg al día. Se recomienda que la dosis diaria total de apomorfina en adultos no supere los 100 mg.

La dosis puede variar y se puede cambiar en función de la respuesta del paciente. La posología óptima de apomorfina varía de una persona a otra, pero, una vez establecida, se mantiene relativamente constante en cada paciente.

En pacientes cuyo control global siga siendo insatisfactorio utilizando inyecciones intermitentes, o en aquellos en quienes se requieran muchas y frecuentes inyecciones, podrán comenzar o cambiar a perfusiones subcutáneas continuas mediante una bomba de infusión y/o minibomba y/o bomba de jeringa y/o pluma inyectora ("pen inyector"). La elección del dispositivo que se deba utilizar, así como el ajuste de la dosis requerida, será determinada por el médico de acuerdo con las necesidades particulares del paciente.

La perfusión subcutánea se inicia a una velocidad de 1 mg de apomorfina por hora y, después, se aumenta de acuerdo con la respuesta individual cada día.

Los aumentos en la velocidad de la perfusión no deben exceder 0,5 mg a intervalos no inferiores a 4 horas. La velocidad de perfusión por hora puede variar entre 1 mg y 4 mg, lo cual equivale un rango aproximado entre 0,014 y 0,06 mg/kg/hora.

Las perfusiones solo deben realizarse durante las horas de vigilia. Excepto que el paciente sufra problemas nocturnos graves, no se aconsejan perfusiones durante las 24 horas. No se ha observado que se produzca un fenómeno de tolerancia a la terapia siempre y cuando haya un período sin tratamiento de al menos 4 horas durante la noche. En cualquiera de los casos, el lugar de la perfusión debe cambiarse cada 12 horas.

Es posible que los pacientes deban complementar la perfusión continua con bolos de refuerzo intermitentes, según sean necesarios, y según lo indique el médico.

Puede considerarse una reducción de la dosificación de otros agonistas de la dopamina durante el tratamiento con apomorfina. Algunos estudios han demostrado que se puede reducir la dosis de Levodopa, aunque este efecto varía de forma importante entre pacientes y deberá ser considerado y controlado cuidadosamente por un médico con experiencia.

Se recomienda prescribir domperidona, generalmente 20 mg tres veces al día, durante al menos dos días antes de comenzar el tratamiento. Una vez establecido el tratamiento, la terapia con domperidona podrá reducirse gradualmente en algunos pacientes, pero solo podrá eliminarse con éxito en algunos casos, sin que se observe vómito y/o hipotensión

Vía de administración: Dacepton® (Apomorfina solución inyectable) se administra por vía subcutánea.

Interacciones: Se pueden presentar las siguientes interacciones farmacológicas:

Los medicamentos con acción antidopaminérgica (por ejemplo, neurolepticos, metoclopramida, etc) pueden tener un efecto antagonista si se usan con apomorfina. Si se deben usar medicamentos neurolepticos en pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con agonistas de la dopamina, podrá considerarse una reducción gradual de la dosis de apomorfina.

Existe la posibilidad de interacción entre la clozapina y la apomorfina; sin embargo, la clozapina también puede usarse para reducir los síntomas de complicaciones neuropsiquiátricas.

No se han estudiado los posibles efectos de la apomorfina sobre las concentraciones plasmáticas de otros medicamentos.

Por lo tanto, se recomienda precaución al combinar la apomorfina con otros medicamentos, especialmente los que tienen un rango terapéutico estrecho.

La apomorfina puede potenciar los efectos de fármacos con acción vasodilatadora, antihipertensivos y cardíacos.

Se recomienda evitar la administración de apomorfina con otros medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT.

No se recomienda la administración concomitante con antagonistas del receptor de serotonina (por ejemplo, alosetron, dolasetron, granisetron, ondansetron, palonosetron) debido a la posibilidad de hipotensión e incluso pérdida del estado de conciencia.

La apomorfina puede causar somnolencia, por lo cual se debe tener precaución al administrar concomitantemente con fármacos que tengan efectos sedantes o depresores del sistema nervioso, incluyendo el alcohol

Efectos Adversos: Dacepton® (Apomorfina solución inyectable) puede ocasionar lo siguiente

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Poco frecuentes: anemia hemolítica y trombocitopenia.

Raros: Eosinofilia.

Trastornos del sistema inmunológico:

Raros: Debido a la presencia del metabisulfito sódico, pueden aparecer reacciones alérgicas (que incluyen anafilaxis y broncoespasmo).

Trastornos Psiquiátricos:

Frecuentes: Los trastornos neuropsiquiátricos son frecuentes en los pacientes con enfermedad de Parkinson. La administración de apomorfina debe realizarse con especial precaución en estos pacientes. Se han producido trastornos neuropsiquiátricos (que incluyen confusión transitoria leve y alucinaciones visuales) durante el tratamiento con apomorfina.

Frecuencia No conocida: Trastornos de control de los impulsos: Los pacientes tratados con agonistas de la dopamina, incluyendo apomorfina, pueden presentar síntomas conductuales de trastornos de control de los impulsos; algunos ejemplos son: juego patológico, el aumento de la libido, la hipersexualidad, las compras o los gastos compulsivos y el comer de manera compulsiva.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: Puede aparecer sedación transitoria tras cada dosis de apomorfina al comienzo del tratamiento; esto normalmente se resuelve en las primeras semanas. La apomorfina se asocia con somnolencia, vértigo/mareos.

Poco frecuentes: La apomorfina puede provocar discinesias durante los períodos “on”, que pueden ser graves en algunos casos y, en algunos pacientes pueden llevar a la interrupción del tratamiento. La apomorfina se ha asociado con episodios de inicio súbito del sueño.

Trastornos vasculares:

Poco frecuentes: Se ha observado hipotensión postural en forma ocasional y normalmente es transitoria.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuentes: Se han notificado bostezos.

Poco frecuentes: Se ha notificado dificultad respiratoria.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: Náuseas y vómito.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Poco frecuentes: Erupción local y generalizada.

Trastornos generales y relacionados con el lugar de administración:

Muy Frecuentes: La mayoría de los pacientes experimentan reacciones en el lugar de la inyección, especialmente con el uso continuado. Se puede presentar: nódulos subcutáneos, sensibilidad a la palpación, induración, paniculitis y eritema. También

pueden aparecer otras reacciones locales (tales como irritación, prurito, hematomas y dolor).

Poco frecuentes: Se han notificado casos de necrosis y ulceración en el lugar de inyección.

Frecuencia no conocida: Edema periférico.

Otros eventos adversos que se han reportado con la utilización de apomorfina son: cefalea, tremor, calor, sudoración, hiperhidrosis, salivación, artralgias, dolor lumbar, dolores musculoesqueléticos, estreñimiento y/o diarrea, reacciones alérgicas dermatológicas, dermatitis de contacto, equimosis, granuloma en el sitio de la inyección, paniculitis (algunas veces con ulceración), delirios, confusión, desorientación, paranoia, agresividad, agitación, euforia, inquietud, ansiedad, depresión, disnea, edemas, fatiga, debilidad, alteraciones del sueño (incluyendo insomnio), degeneración macular, erecciones dolorosas o priapismo, prolongación del intervalo QT, palpitaciones, taquicardia, síncope, falla cardíaca, arresto cardíaco, angina, dolor torácico, infarto, estomatitis.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al requerimiento emitido mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.1.5.3 en el sentido de allegar la información para prescribir Versión 01-2015 corregida y una nueva versión de inserto diferente al allegado inicialmente y distinto para cada uno de los productos Dacepton 10 mg/mL y Dacepton 5 mg/mL.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.1.5.3., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la información para prescribir versión 01-2015 Diciembre / 2015 e inserto allegados mediante radicado 2016074519

3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN

3.1.6.1. XUMADOL1g GRANULADO EFERVESCENTE

Expediente : 20112653
 Radicado : 2016102598
 Fecha : 29/07/2016
 Interesado : Rb Pharmaceuticals S.A.S
 Fabricante : Italfarmaco, S.A.

Composición: Cada sobre contiene paracetamol 1 g

Forma farmacéutica: Granulado efervescente

Indicaciones: Tratamiento sintomático del dolor de intensidad moderada. Estados febriles.

Contraindicaciones:

- * Hipersensibilidad al paracetamol o a alguno de los excipientes.
- * Pacientes con enfermedades hepáticas (con insuficiencia hepática o sin ella) o hepatitis viral ya que aumenta el riesgo de hepatotoxicidad

Precauciones y Advertencias:

Se debe administrar el paracetamol con precaución, evitando tratamientos prolongados en pacientes con anemia, afecciones cardíacas o pulmonares o con disfunción renal (en este último caso, el uso ocasional es aceptable, pero la administración prolongada de dosis elevadas puede aumentar el riesgo de aparición de efectos renales adversos).

La utilización de paracetamol en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas al día) puede provocar daño hepático.

En alcohólicos crónicos no se debe administrar más de 2 g/día de paracetamol. Se recomienda precaución en pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico, debido a que se han descrito ligeras reacciones broncoespásmicas con paracetamol (reacción cruzada) en estos pacientes, aunque solo se manifestaron en menos del 5% de los ensayados.

El uso simultáneo de más de un medicamento que contenga paracetamol, puede dar lugar a cuadros de intoxicación. Los cuadros tóxicos asociados a paracetamol se pueden producir tanto por la ingesta de una sobredosis única o por varias tomas con dosis excesivas de paracetamol.

Se han producido comunicaciones de casos de hepatotoxicidad con dosis diarias inferiores a 4g. Si el dolor se mantiene durante más de 5 días o la fiebre durante más de 3 días, o empeoran o aparecen otros síntomas, se debe reevaluar la situación clínica.

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento puede ser perjudicial para personas con fenilcetonuria porque contiene aspartamo que es una fuente de fenilalanina. Este medicamento contiene 3,97 mmol (91,34 mg) de sodio por sobre, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

Interacciones con pruebas de diagnóstico:

El paracetamol puede alterar los valores de las siguientes determinaciones analíticas:

*Sangre: aumento biológico de transaminasas (ALT y AST), fosfatasa alcalina, amoníaco, bilirrubina, creatinina, lactato deshidrogenasa (LDH) y urea; aumento (interferencia analítica) de glucosa, teofilina y ácido úrico. Aumento del tiempo de protrombina (en pacientes con dosis de mantenimiento de warfarina, aunque sin significación clínica). Reducción (interferencia analítica) de glucosa cuando se utiliza el método de oxidasa-peroxidasa.

*Orina: pueden aparecer valores falsamente aumentados de metadrenalina y ácido úrico.

*Pruebas de función pancreática mediante la bentiromida: el paracetamol, como la bentiromida, se metaboliza también en forma de arilamina, por lo que aumenta la cantidad aparente de ácido paraaminobenzoico (PABA) recuperada; se recomienda interrumpir el tratamiento con paracetamol al menos tres días antes de la administración de bentiromida.

*Determinaciones del ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en orina: en las pruebas cualitativas diagnósticas de detección que utilizan nitrosonaftol como reactivo, el paracetamol puede producir resultados falsamente positivos. Las pruebas cuantitativas no resultan alteradas.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas del paracetamol son, por lo general, raras o muy raras. Se han observado las siguientes reacciones adversas, que se clasifican por órganos y sistemas y por frecuencias.

Los siguientes datos de frecuencia son la base para la evaluación de las reacciones adversas: Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

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

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

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

Muy raras ($< 1/10.000$)

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

Trastornos Generales:

Raros: Malestar.

Muy raros: Reacciones de hipersensibilidad que oscilan, entre una simple erupción cutánea o una urticaria y shock anafiláctico.

Trastornos hepatobiliares:

Raros: Niveles aumentados de transaminasas hepáticas.

Muy raros: Hepatotoxicidad (ictericia).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Muy raros: Hipoglucemia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Muy raros: Trombocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica.

Trastornos vasculares:

Raros: Hipotensión.

Trastornos renales y urinarios:

Muy raros: Piuria estéril (orina turbia), efectos renales adversos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Muy raras: se han notificado reacciones cutáneas graves.

Interacciones:

El paracetamol se metaboliza a nivel hepático, dando lugar a metabolitos hepatotóxicos por lo que puede interactuar con fármacos que utilicen sus mismas vías de metabolización. Dichos fármacos son:

*Anticoagulantes orales (acenocumarol, warfarina):

La administración crónica de dosis de paracetamol superiores a 2 g/día con este tipo de productos, puede provocar un incremento del efecto anticoagulante, posiblemente debido a una disminución de la síntesis hepática de los factores que favorecen la coagulación. Dada su aparente escasa relevancia clínica, se considera la alternativa terapéutica a salicilatos, cuando existe terapia con anticoagulantes.

*Alcohol etílico:

Potenciación de la toxicidad del paracetamol, por posible inducción de la producción hepática de productos hepatotóxicos derivados del paracetamol.

*Anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, metilfenobarbital, primidona):

Disminución de la biodisponibilidad del paracetamol así como potenciación de la hepatotoxicidad en sobredosis, debido a la inducción del metabolismo hepático.

*Cloranfenicol:

Potenciación de la toxicidad del cloranfenicol, por posible inhibición de su metabolismo hepático.

*Estrógenos: Disminución de los niveles plasmáticos de paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por posible inducción de su metabolismo.

*Diuréticos del asa:

Los efectos de los diuréticos pueden verse reducidos, ya que el paracetamol puede disminuir la excreción renal de prostaglandinas y la actividad de la renina plasmática.

*Isoniazida:

Disminución del aclaramiento de paracetamol, con posible potenciación de su acción y/o toxicidad, por inhibición de su metabolismo hepático.

*Lamotrigina:

Disminución del área bajo la curva (20%) y de la vida media (15%) de lamotrigina, con posible inhibición de su efecto, por posible inducción de su metabolismo hepático.

*Probenecid:

Puede incrementar ligeramente la eficacia terapéutica del paracetamol.

*Propranolol:

El propranolol inhibe el sistema enzimático responsable de la glucuronidación y oxidación del paracetamol. Por lo tanto, puede potenciar la acción del paracetamol.

*Rifampicina:

Aumento del aclaramiento de paracetamol por posible inducción de su metabolismo hepático. - Anticolinérgicos (glicopirrono, propantelina):

Disminución en la absorción del paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por la disminución de velocidad en el vaciado gástrico.

*Resinas de intercambio iónico (colestiramina):

Disminución en la absorción del paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por fijación del paracetamol en intestino.

*Zidovudina:

Puede provocar la disminución de los efectos farmacológicos de la zidovudina por un aumento del aclaramiento de dicha sustancia

Dosificación y Grupo Etario:

Posología Adultos y adolescentes mayores de 15 años:

La dosis habitual es de 1 sobre (1g de paracetamol) de 3 a 4 veces al día. Las tomas deben espaciarse al menos 4 horas. No se excederá de 4 g (4 sobres) cada 24 horas.

Insuficiencia renal grave:

Cuando se administra paracetamol en caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/min), se recomienda que el intervalo entre 2 tomas sea como mínimo de 8 horas.

Insuficiencia hepática:

Está contraindicado. Pacientes de edad avanzada En pacientes geriátricos se ha observado un aumento de la semivida de eliminación del paracetamol por lo que se recomienda reducir la dosis del adulto en un 25%.

Otras situaciones clínicas:

En alcohólicos crónicos no se debe administrar más de 2 g/día de paracetamol.

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 la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación Farmacológica de la Nueva concentración
- Inserto Versión Noviembre 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.

3.1.6.2. AVONZA® TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 200113357
 Radicado : 2016110742
 Fecha : 12/08/2016
 Interesado : Laboratorios VIH Corp Ltd
 Fabricante : Mylan Laboratories Limited

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 300 mg fumarato disoproxilo tenofovir, 300mg lamivudina y 400mg efavirenz

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas por una película

Indicaciones:

Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400mg tabletas es una combinación de dosis fija de tenofovir disoproxil fumarato, lamivudina y efavirenz.

Está indicado en el tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana – 1 (VIH-1) en adultos y adolescentes (a partir de los 12 años de edad y ≥ 40 kg de peso) con supresión virológica a niveles de ARN VIH de <50 copias / ml en la combinación actual de la terapia antirretroviral por más de 3 meses. Los pacientes no deben haber experimentado falla virológica en ninguna de las terapias antirretrovirales previas.

La elección de Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas para el tratamiento de pacientes con experiencia en terapias antirretrovirales con infección VIH-1 se debe basar en las pruebas de resistencia viral individual y/o la historia de tratamientos del paciente.

Se deben considerar las directrices oficiales del tratamiento para la infección por VIH-1 (ej, las de la OMS).

Contraindicaciones:

Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa a tenofovir, lamivudina o efavirenz o a alguno de los excipientes contenidos en la formulación.

Las preparaciones herbales que contienen la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) no deben ser usadas cuando se está tomando Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas debido al riesgo de disminución de la concentración plasmática.

Debido a que Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas es un producto de una combinación de dosis fija, la dosis de efavirenz no puede ser alterada, por lo tanto, voriconazol y Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas no deben ser co-administradas.

Precauciones y Advertencias:**General:**

*Como combinación fija, Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas no debe ser co-administrado con otro producto médico que contenga cualquiera de los mismos ingredientes activos, efavirenz, lamivudina o tenofovir disoproxil fumarato.

*Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas no deben ser administrados de manera concomitante con otros análogos de la citidina tales como emtricitabina.

*Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas no debe ser suministrado de manera concomitante con adefovir dipivoxil.

Transmisión de VIH:

No se ha demostrado que el tratamiento con Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas elimine el riesgo de transmisión de la infección de VIH por transmisión sexual o por transfusión sanguínea, aunque el riesgo puede disminuir. Los pacientes deben seguir usando las protecciones adecuadas para evitar la transmisión de VIH.

Didanosina:

La co-administración de Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas y didanosina no está recomendada debido a que la exposición a la didanosina es incrementada de manera significativa después de la coadministración con tenofovir disoproxil fumarato.

Enfermedad hepática:

La seguridad y la farmacocinética de efavirenz, no ha sido investigada en pacientes con falla hepática severa. Por lo tanto, Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas solo deben ser usadas en este grupo de pacientes si los beneficios sobrepasan los riesgos y con un monitoreo de seguridad muy de cerca.

Toxicidad hepática:

Un incremento en los niveles de las transaminasas puede ocurrir meses después del inicio con efavirenz y puede ser más frecuente en pacientes con co-infección de HBV – y/o HCV.

Se recomienda discontinuar si hay Hepatotoxicidad sintomática, o si los niveles de transaminasas son >10 veces al límite superior normal.

La falla hepática se ha presentado en pacientes sin enfermedad hepática preexistente u otros factores de riesgo que puedan ser identificados. El monitoreo de las enzimas hepáticas debe ser considerado en pacientes sin preexistencia de disfunción hepática u otros factores de riesgo.

*Pacientes con VIH y co-infección con hepatitis B (HBV) o virus C (HCV):

Los pacientes con hepatitis B o C crónica y tratados con una terapia antiretroviral combinada tienen un riesgo incrementado para reacciones hepáticas adversas severas o potencialmente fatales.

Los médicos deben referirse a las directrices de tratamiento para el óptimo mantenimiento de los pacientes con infección de VIH coinfectados con HBV.

La lamivudina y el tenofovir disoproxil fumarato también son activos contra HBV. Por lo tanto, la suspensión de la terapia de Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas en pacientes coinfectados con VIH y HBV puede estar asociado con exacerbaciones de hepatitis agudas severas.

Los pacientes coinfectados con VIH y HBV que suspenden Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas deben ser monitoreados de cerca con un seguimiento tanto clínico como de laboratorio de por lo menos 4 meses después de suspendido el tratamiento con Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas. Si es adecuado, el reinicio del de una terapia específica anti hepatitis B puede ser garantizada.

En pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, la suspensión del tratamiento no está recomendada debido a que la exacerbación de la hepatitis puede conllevar a una descompensación hepática.

Rash:

Un brote ligero a moderado se desarrolla muy frecuentemente dentro de las dos primeras semanas después del inicio del tratamiento con efavirenz y no requiere una suspensión del tratamiento. El brote generalmente se resuelve en dos semanas. Brote severo o eritema, incluyendo el Síndrome de Stevens – Johnson, requiere de una suspensión inmediata.

Sistema nervioso central y efectos psiquiátricos:

Los efectos colaterales del sistema nervioso central y psiquiátricos son muy comunes después del inicio del tratamiento con efavirenz. Estos síntomas típicamente ocurren dentro de la primera semana de tratamiento y usualmente se resuelven dentro de las primeras 4 semanas de tratamiento. Hay un efecto adicional potencial con el alcohol y las drogas psicoactivas. Los pacientes deben ser advertidos de que si presentan síntomas como depresión severa, psicosis o ideas suicidas, deben contactar inmediatamente a su médico para determinar si los beneficios sobrepasan el riesgo de continuar con la terapia.

Función renal:

El tenofovir es principalmente eliminado por vía renal por medio de una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa. Por lo tanto, la eliminación es disminuida en pacientes con falla renal. Hay datos limitados sobre la seguridad y la eficacia de tenofovir disoproxil fumarato en pacientes con falla renal (<80 ml/min). En dichos pacientes, Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas solo deben ser usados si los beneficios potenciales del tratamiento sobrepasan los riesgos potenciales.

En pacientes con falla renal moderada a severa, la vida media en el plasma de lamivudina es incrementada debido a una disminución en la eliminación. Se recomienda disminuir las dosis en pacientes con una depuración de creatinina <50 ml/min.

El uso de Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas no está recomendado en pacientes con depuración de creatinina <50 ml/min, debido a que no se logra una reducción adecuada en la dosis con una tableta combinada.

La falla renal, la creatinina elevada, hipofosfatemia y tubulopatía proximal (incluyendo el Síndrome de Fanconi) han sido reportados con el uso de tenofovir disoproxil fumarato en la práctica clínica. Se recomienda que la eliminación de creatinina se calcule en todos los pacientes antes del inicio de la terapia y es clínicamente adecuado durante la terapia con Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas.

Un monitoreo de rutina calculando la eliminación de creatinina y fosfato sérico deben ser realizados en pacientes con riesgo de falla renal.

En pacientes recibiendo tenofovir disoproxil fumarato, la función renal debe ser reevaluada dentro de la siguiente semana, incluyendo mediciones de glucosa en sangre, concentraciones de potasio sanguíneo y glucosa en la orina, si el fosfato sérico es < 1.5 mg/dl (0.48 mmol/l) o si la eliminación de creatinina disminuye a niveles inferiores a 50 ml/min.

Se debe también considerar interrumpir el tratamiento con Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/400 mg tabletas en pacientes cuya eliminación de creatinina baje a niveles inferiores a 50 ml/min o si el fosfato sérico disminuye a menos de 1.0 mg/dl (0.32 mmol/l).

Las Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas deben ser evitadas con el uso concurrente de un producto medicinal nefrotóxico (ej.: aminoglicósidos, anfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir o interleuquina -2). Si no es posible evitar el uso concomitante de tenofovir disoproxil fumarato y agentes nefrotóxicos, la función renal debe ser monitoreada semanalmente.

Efectos óseos:

En un estudio clínico controlado, la disminución en la densidad ósea en su densidad mineral de la espina y cambios en los biomarcadores óseos de la línea base fueron observados en ambos grupos de tratamiento, pero fue significativamente mayor en el grupo tratado con tenofovir disoproxil fumarato que en el grupo de comparación tratado con estavudina (cada combinación con lamivudina y efavirenz) en 144 semanas. Una disminución en la densidad ósea de los huesos de la cadera fue significativamente mayor en este grupo hasta la semana 96. Sin embargo, no hubo un incremento en el

riesgo de fracturas o evidencia para una relevancia clínica de anomalías óseas durante 144 semanas.

El tenofovir fue estudiado en sujetos pediátricos infectados con VIH-1 de 12 años de edad y mayores. Bajo circunstancias normales, la densidad mineral ósea incrementa rápidamente en este grupo de edad. En este estudio, la tasa promedio de ganancia ósea fue menor en el grupo tratado con tenofovir cuando fue comparado con el grupo placebo. El crecimiento esquelético (talla) no se vio afectado. Los marcadores de los recambios óseos en sujetos pediátricos tratados con tenofovir de 12 años de edad y más sugieren un incremento en el recambio óseo que es consistente con los efectos observados en adultos.

Debido a los posibles efectos de tenofovir sobre el metabolismo óseo, Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas solamente deben ser usadas en adolescentes bajo la edad de 18 años si se considera que los beneficios superan los riesgos.

Acidosis láctica:

La acidosis láctica es rara pero severa, es una complicación que pone en riesgo la vida asociada con el uso de inhibidores de nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR). Se sabe que varios otros agentes de esta clase producen acidosis láctica. Los datos preclínicos y clínicos sugieren que el riesgo de ocurrencia de la acidosis láctica, considerada un efecto de clase putativo de los análogos de los nucleósidos, es muy bajo para tenofovir fumarato y lamivudina. Sin embargo, el riesgo no puede ser descartado. La acidosis láctica puede presentarse después de varios meses con tratamiento INTR. Los pacientes con hiperlactacemia pueden ser asintomáticos, estar críticamente enfermos o presentar síntomas no específicos como disnea, fatiga, náuseas, vómito, diarrea y dolor abdominal. Los factores de riesgo asociados con la acidosis láctica por INTR incluyen el género femenino y la obesidad. Los pacientes con alto riesgo deben ser monitoreados clínicamente muy de cerca. El tamizaje para hiperlactacemia en pacientes asintomáticos tratados con INTR no está recomendado. Los pacientes sintomáticos normalmente presentan niveles de >5 mmol/l y requieren de la suspensión del tratamiento de todos los INTRs. Los niveles de ácido láctico <10 mmol/l usualmente son una emergencia médica.

Lipodistrofia y desórdenes metabólicos:

Se ha demostrado, in vivo e in vitro, que la terapia antiretroviral combinada causa un grado variable de daño mitocondrial. Ha habido reportes de disfunción mitocondrial en infantes VIH negativos expuestos in útero y/o post natal a los análogos de nucleósidos.

Los principales eventos adversos son alteraciones hematológicas (anemia, neutropenia) y desórdenes metabólicos (hiperlactacemia, hiperlipasemia). Estos eventos normalmente son transitorios. Algunos desórdenes neurológicos tardíos han sido

reportados (hipertensión, convulsiones, comportamiento anormal). Si los desórdenes neurológicos son transitorios o permanentes actualmente no se sabe. Cualquier niño expuesto in útero a análogos nucleótidos o nucleósidos, incluso niños VIH negativos, deben tener un seguimiento clínico y de laboratorio y deben ser completamente investigados en busca de posible disfunción mitocondrial en el caso de que haya signos o síntomas relevantes. Estos hallazgos no afectan las recomendaciones nacionales actuales para el uso de terapia antiretroviral en mujeres en estado de embarazo para la prevención de la transmisión vertical.

Pancreatitis:

El tratamiento con Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas debe ser inmediatamente suspendido si hay signos clínicos, síntomas o anormalidades de laboratorio que sugieran la ocurrencia de pancreatitis.

Infecciones oportunistas:

Los pacientes recibiendo una terapia antiretroviral pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección con VIH. Por lo tanto, los pacientes deben permanecer bajo observación clínica cuidadosa por parte de los médicos durante el tratamiento de la infección.

Síndrome de Reactivación Inmune:

En pacientes infectados con VIH con una deficiencia inmune severa preexistente, típicamente en las primeras semanas o meses después del inicio de la combinación ART, puede presentarse una reacción inflamatoria a patógenos asintomáticos o residuales (ej.: retinitis CMV, infecciones micobacteriales, *Pneumocystis pneumonia*) y causar condiciones clínicas serias o agravar los síntomas. El tratamiento debe ser instituido cuando sea necesario.

Osteonecrosis:

A pesar de que la etiología es considerada multifactorial (incluyendo el uso de corticoesteroides, el consumo de alcohol, inmunosupresión severa, índice de masa corporal alto), casos de osteonecrosis han sido reportados, particularmente en pacientes con enfermedad de VIH avanzada y/o exposición por largos periodos de tiempo a terapias antirretrovirales combinadas. Los pacientes deben estar advertidos de buscar ayuda médica si experimentan dolores o molestias articulares, rigidez articular o dificultad en el movimiento.

Pacientes mayores

Es más posible que los pacientes mayores tengan una disminución en el funcionamiento renal; por lo tanto, se debe tener precaución en el momento de tratar personas de la tercera edad con tenofovir disoproxil fumarato (ver a continuación).

Excipientes:

Pacientes con raros problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, la deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene 1.9 mmol (43 mg) de sodio por tableta. Esto debe ser tenido en consideración en pacientes con una dieta con sodio controlado.

Reacciones Adversas:

Los siguientes efectos adversos han sido reportados en estudios clínicos controlados durante el tratamiento de la infección de VIH con efavirenz, lamivudina y/o tenofovir disoproxil fumarato.

Los eventos adversos considerados por lo menos posiblemente relacionados con el tratamiento están listados a continuación por sistema del cuerpo, clase de órgano y frecuencia absoluta. Las frecuencias están determinadas como muy común (≥ 10), común ($\geq 1/100$, < 10), poco común ($\geq 1/1.000$, < 100), raro ($\geq 1/10.000$, < 1.000), muy raro (< 10.000).

Adicionalmente, los efectos adversos identificados durante la post aprobación del uso están listados (frecuencia, categoría: “no conocido”). Debido a que son reportados de manera voluntaria a partir de una población con un tamaño desconocido, los estimados de la frecuencia no pueden realizarse. Estos eventos han sido incluidos debido al potencial de causa de conexión con los componentes activos de Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas, teniendo también en cuenta la seriedad y el número de reportes.

Desórdenes metabólicos y de nutrición

Muy común: incremento en los triglicéridos en ayuno, colesterol, colesterol de lipoproteínas de alta y baja densidad, hipofosfatemia.

Raro: Acidosis láctica

No conocido: Lipodistrofia, hipopotasemia

Desórdenes sanguíneos y del sistema linfático

Poco común: Neutropenia, anemia, trombocitopenia

Muy raro: Aplasia pura de las células rojas

Desórdenes torácicos, respiratorios y mediastínicos

Común: Tos, síntomas nasales

Muy raro: Disnea

Desórdenes del sistema nervioso

Muy común: Mareo

Común: sueños anormales, alteración en la atención, dolor de cabeza, insomnio, somnolencia.

Poco común: Agitación, amnesia, ataxia, coordinación anormal, estado de confusión, convulsiones, pensamientos anormales

Muy raro: Neuropatía periférica (parestesia)

No conocido: Temores

Desórdenes psiquiátricos:

Común: Ansiedad y depresión

Poco común: Responsabilidad afectada, agresión, modo eufórico, alucinaciones, manías, paranoia, ideas e intentos de suicidio

No conocido: Neurosis, suicidios completados

Desórdenes hepatobiliares:

Común: Elevación de las enzimas hepáticas

Poco común: Hepatitis aguda

No conocido: Falla hepática, esteatosis hepática

Desórdenes renales y urinarios:

Raro: Falla renal aguda, falla renal, tubulopatía renal proximal (incluyendo el Síndrome de Fanconi), creatinina sérica incrementada

Muy raro: Nefritis (incluyendo nefritis intersticial aguda), diabetes insípida nefrogénica

Desórdenes de piel y tejido subcutáneo:

Muy común: Brote

Común: prurito, pérdida de cabello

Poco común: Eritema multiforme, Síndrome de Steven-Johnson

No conocido: Dermatitis fotoalérgica

Desórdenes del sistema musculoesquelético y el tejido conectivo:

Común: Artralgia, mialgia

No conocido: Rabdomiólisis, osteomalacia (manifestada como dolor óseo e infrecuente contribución a fracturas), debilidad muscular, miopatía, osteonecrosis

Desórdenes del sistema reproductivo y mamario:

Poco común: Ginecomastia

Desórdenes oculares:

Poco común: Visión borrosa

Desórdenes de oído y laberinto:

Poco común: Vértigo

No conocido: Tinnitus

Desórdenes gastrointestinales:

Muy común: Diarrea, náuseas, vómito

Común: Dolor abdominal, flatulencia

Poco común: Pancreatitis aguda

Desórdenes generales y desórdenes del sitio de administración:

Común: Fatiga, malestar, fiebre

No conocido: Síndrome de Reconstitución Inmune, enrojecimiento

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Tubulopatía renal:

Las siguientes reacciones adversas, listadas bajo el título de sistemas del cuerpo anteriormente, pueden ocurrir como consecuencia de una tubulopatía renal proximal debido al tenofovir disoproxil fumarato: rabdomiólisis, osteomalacia (manifestada con dolores óseos e infrecuentemente contribuyendo a fracturas), hipopotasemia, debilidad muscular, miopatía e hipofosfatemia. Estos eventos no están considerados como asociados de manera causal al Tenofovir Disoproxil Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas en ausencia de tubulopatía renal proximal

Síntomas del sistema nervioso central:

Los síntomas del sistema nervioso central son comunes con efavirenz, uno de los componentes de Tenofovir Disoproxil Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas. En estudios clínicos controlados con efavirenz, los síntomas del sistema nervioso central de intensidad moderada a severa fueron experimentados por el 19% (severo 2%) de los pacientes y 2% de los pacientes suspendieron la terapia debido a estos síntomas. Usualmente inician durante el primer o segundo día de la terapia con efavirenz y generalmente se resuelven durante las primeras dos a cuatro semanas de tratamiento. Pueden ocurrir más frecuentemente cuando Tenofovir Disoproxil Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas se toman de manera concomitante con las comidas posiblemente por el incremento en los niveles plasmáticos de efavirenz. La dosificación antes de dormir parece mejorar la tolerancia de estos síntomas.

Efectos óseos de tenofovir en adolescentes:

El efecto del tenofovir sobre la masa muscular en aquellos que no han terminado su crecimiento es un hecho de seguridad teórico específico. La evaluación de las reacciones adversas se basa en un estudio al azar en 87 pacientes pediátricos infectados con VIH-1 (12 a <18 años de edad) que recibieron el tratamiento con tenofovir (N= 45) o placebo (N=42) en combinación con otros agentes retrovirales durante 48 semanas.

Los efectos óseos observados en pacientes pediátricos de 12 años y más, como el recambio óseo fueron consistentes con los observados en estudios clínicos en adultos.

Interacciones:

Interacciones relevantes a la Lamivudina:

La coadministración con trimetoprim/ sulfametoxazol genera un incremento del 40% en el área de lamivudina bajo la curva de concentración. Ningún ajuste de dosis de Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas es necesario. La lamivudina no tiene efecto sobre la farmacocinética de trimetoprim/ sulfametoxazol.

Interacciones relevantes al tenofovir Didanosina:

La coadministración de tenofovir disoproxil fumarato y didanosina no está recomendada.

Productos médicos eliminados por vía renal:

Dado que tenofovir se elimina principalmente por los riñones, la coadministración de tenofovir disoproxil fumarato con medicamentos que reducen la función renal o compiten por la secreción tubular activa a través de las proteínas de transporte hOAT 1, hOAT 3 o MRP 4 (por ejemplo, cidofovir), puede aumentar las concentraciones séricas de tenofovir y / o los medicamentos que se administran simultáneamente.

Tenofovir disoproxil fumarato debe ser evitado con el uso concomitante de fármacos nefrotóxicos, como los aminoglucósidos, anfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir o interleucina-2.

Dado que el tacrolimus puede afectar la función renal, se recomienda una estrecha vigilancia cuando se coadministra con tenofovir disoproxil fumarato.

Interacciones relevantes con efavirenz:

El efavirenz es eliminado por medio de metabolismo hepático, principalmente catabolizado por la isoforma del citocromo (CYP) 450 genéticamente polimórfico, CYP2B6 pero también por CYP3A4. Por lo tanto, los agentes que alteran la actividad de CYP2B6 o CYP3A pueden alterar la concentración plasmática de efavirenz.

Efavirenz es un importante inductor clínico de las enzimas del citocromo P450, tales como CYP3A4; por lo tanto, las interacciones con los productos médicos metabolizados por esta vía pueden ocurrir. El efavirenz in vitro, también es un inhibidor de UDP-glucuronosil transferasa, CYP3A4, CYP2C9 y CYP 2C19. En la gran mayoría de los casos donde efavirenz interactúa in vivo con sustratos conocidos de CYP3A, la red de resultados después de múltiples dosis es una disminución de la exposición sistémica del medicamento interactuando con el efavirenz.

A pesar de que el efavirenz puede actuar in vivo como un inhibidor de red de CYP3A4 después de la primera dosis, no ha sido demostrado que esto ocurra una vez que la inducción de CYP3A4 haya ocurrido.

El efavirenz no debe ser administrado de manera concurrente con midazolam, triazolam, terfenadina, astemizol, cisaprida pimozide, bepridil o derivados del ergot (es decir dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina) debido a que esto puede generar una alteración en las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos.

Tabla de interacciones de medicamentos para Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas:

La siguiente lista de interacciones no debe ser considerada como exhaustiva pero como representativa de esta clase de productos médicos en donde se debe tener precaución (incremento en la exposición indicado como ↑, disminución en la exposición representada como ↓, sin cambios representado como ↔, tres veces al día como t.i.d, dos veces al día como b.i.d y una vez al día como q.d)

Productos medicinales por áreas terapéuticas	Interacción	Recomendaciones relacionada con la coadministración
ANTI-INFECCIOSOS		
Antiretrovirales		
Análogos Nucleósidos Zidovudina Estavudina Abacavir	No se espera interacción	
Abacavir / tenofovir		Abacavir y Tenofovir Disoproxilo Fumarato/Lamivudina/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg Tabletas no deben ser coadministrados debido que se espera que el efecto adicional del abacavir sea limitado o ausente.
Emtricitabina / lamivudina		Emtricitabina y Tenofovir Disoproxil Fumarato/Lamivudina/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg tabletas no deben se coadministrados debido a la similitud entre la emtricitabina y la lamivudina y consecuentemente la ausencia de efectos adicionales.

Didanosina (400 mg q.d.) / tenofovir	Didanosina AUC ↑ 40-60%	El riesgo de los efectos adversos relacionados con didanosina (ej: pancreatitis, acidosis láctica) aparecen incrementados y el conteo celular CD4 puede disminuir de manera significativa en la coadministración. También al didanosina a 250 mg coadministrada con tenofovir dentro de los diferentes regímenes antiretrovirales combinados han sido asociados con una alta tasa de falla virológica. La coadministración con Efavirenz/Lamivudina/Tenofovir Disoproxil Fumarato 400mg/300mg/ 300mg Tablet y la didanosina no está recomendada.
Inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de los nucleósido Nevirapina Etravirina		El uso concomitante de Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg tabletas no está recomendado debido a los efectos tóxicos adicionales sin beneficios en términos de eficacia.
Inhibidores de la proteasa		
Fosamprenavir/ritonavir (700/100 mg b.i.d.) / efavirenz	Amprenavir camino C ↓ 17% No hay interacción significativa con régimen de dosis de dos veces al día en estado estable.	No se requiere ajuste de la dosis.
Fosamprenavir/ritonavir (1400/200 mg q.d.) / efavirenz	Amprenavir C _{min} : ↓ 36% en estado estable	Evite el uso concomitante del Tenofovir Disoproxil Fumarato/ Lamivudina/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg Tableta con un régimen de fosamprenavir una vez al día.
Saquinavir HCG/ritonavir (1000/100mg b.i.d.) / efavirenz	No hay interacciones clínicas relevantes notadas.	Hay datos insuficientes disponibles para hacer una recomendación en la dosis para saquinavir con o sin ritonavir cuando se coadministra con Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg Tablet. La coadministración con saquinavir, con o sin ritonavir, no se recomienda.
Indinavir (800 mg t.i.d.) / efavirenz	Indinavir AUC ↓ 31%, C _{trough} ↓ 40%	El uso concomitante de Efavirenz /Lamivudina/Tenofovir Disoproxil Fumarato 400mg/ 300mg/300mg Tablet con indinavir sin

		potencializar no está recomendado.
Indinavir/ritonavir (800/100 mg b.i.d.) / efavirenz	Indinavir AUC _{ss} ↓ 25%, C _{trough} ↓ 50%	El uso concomitante de Efavirenz/ Lamivudina/Tenofovir Disoproxil Fumarato 400mg/300mg/300mg Tabletas con indinavir potencializado solamente se recomienda cuando es posible monitorear la concentración plasmática de indinavir.
Ritonavir (500 mg b.i.d.) / efavirenz	Los estudios de interacción han demostrado incrementos moderados en AUC tanto para ritonavir como para efavirenz.	Evite el uso concomitante de Tenofovir Disoproxil Fumarato/ Lamivudina/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg tableta con una dosis completa de ritonavir debido a la baja tolerancia.
Nelfinavir (varias dosis) / efavirenz	Los estudios de interacción han demostrado resultados variables incluyendo un incremento en el AUC de nelfinavir de 20% y C _{min} así como una disminución de 45% en C _{min} .	El uso concomitante Efavirenz/ Lamivudina/Tenofovir Disoproxil Fumarato 400mg/ 300mg/300mg Tabletas solamente se recomienda si es posible monitorear la concentración plasmática de nelfinavir.
Lopinavir/ritonavir cápsulas suaves o solución oral / efavirenz	Disminución sustancial en la exposición de lopinavir.	Hay datos disponibles insuficientes para hacer una dosis recomendada de lopinavir/ritonavir cuando es dosificado con Tenofovir/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg Tabletas. La coadministración de lopinavir/ritonavir y Efavirenz/Lamivudina/Tenofovir Disoproxil Fumarato 400mg/300mg/300mg Tabletas no está recomendada.
Lopinavir/ritonavir tabletas (400/100 mg b.i.d.) (500/125 mg	Lopinavir C _{min} ↓ ≈ 40% Concentraciones de lopinavir son	

b.i.d.) /efavirenz Lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg b.i.d.) /tenofovir	similares a lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día sin efavirenz Lopinavir/ritonavir: No hay efectos significativos sobre los parámetros PK de lopinavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	
Atazanavir/ritonavir disoproxil fumarato (300 mg q.d./100 mg q.d./300 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 to ↓ 3) C _{max} : ↓ 28% (↓ 50 to ↑ 5) C _{min} : ↓ 26% (↓ 46 to ↑ 10) La coadministración de atazanavir/ ritonavir con tenofovir generó un incremento en la exposición de tenofovir. Concentraciones de tenofovir más altas pueden potencializar efectos adversos relacionados incluyendo desórdenes renales.	La coadministración de atazanavir/ ritonavir and Tenofovir Disoproxil Fumarato/Lamivudina/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg Tabletas no está recomendada.
Atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg q.d./100 mg q.d./600 mg q.d., todos administrados con comida)	Atazanavir: AUC: ↔* (↓ 9% to ↑ 10%) C _{max} : ↑ 17%* (↑ 8 to ↑ 27) C _{min} : ↓ 42%* (↓ 31 to ↓ 51) Atazanavir:	

Atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg q.d./200 mg q.d./600 mg q.d., todos administrados con comida)	AUC: ↔*/** (↓ 10% to ↑ 26%) C_{max}: ↔*/** (↓ 5% to ↑ 26%) C_{min}: ↑ 12%*/** (↓ 16 to ↑ 49) (inducción de CYP3A4). *Cuando se compara con Atazanavir 300 mg/ ritonavir 100 mg q.d. en la tarde sin efavirenz. Esta disminución en atazanavir C_{min} puede impactar de manera negativa la eficacia del atazanavir. ** Basado en una comparación histórica. La coadministración de Efavirenz con atazanavir /ritonavir no está recomendada.	
Tipranavir/ritonavir / efavirenz	Los datos adecuados sobre la interacción entre el régimen aprobado de tipranavir y efavirenz son deficientes.	La combinación de Tenofovir Disoproxil Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg Tabletas y tipranavir/ritonavir debe ser evitada.
Darunavir/ritonavir (300/100 mg b.i.d.) / efavirenz Darunavir/ritonavir (300 mg/100 mg b.i.d.) / tenofovir	Darunavir AUC en estado estable ↓ 13%, C_{min} ↓ 31%. Efavirenz AUC ↑ 21%, C_{min} ↑ 17% Darunavir: No hay efectos significativos sobre los parámetros farmacocinéticos de darunavir/ritonavir Tenofovir: AUC: ↑ 22% C_{min}: ↑ 37%	La significancia clínica de los cambios en las concentraciones de darunavir y efavirenz no ha sido establecida, puede variar dependiendo de, por ejemplo, si hay una resistencia clínica significativa al darunavir. La combinación darunavir/ritonavir debe ser usada con precaución cuando se combina con Efavirenz/Lamivudina/Tenofovir Disoproxilo Fumarato 400mg/ 300mg/300mg Tabletas.
CCR-5 antagonistas		

Maraviroc (100 mg b.i.d) / efavirenz 600 mg q.d	Maraviroc AUC: ↓ 45% Maraviroc C _{max} : ↓ 51%	Cuando se está realizando un co-tratamiento con maraviroc y efavirenz en ausencia de PI potencializado, la dosis de maraviroc debe ser incrementada a 600 mg dos veces al día. Para otras combinaciones por favor referirse a la ficha técnica para productos medicinales conteniendo maraviroc.
---	--	--

inhibidor de la transferencia de la cadena de la integrasa		
Raltegravir (400 mg dosis única) / efavirenz	Raltegravir AUC ↓ 36% Raltegravir AUC ↑ 49% Raltegravir C _{max} ↑ 64%	No se requiere de un ajuste de dosis si Tenofovir Disoproxil Fumarato /Lamivudina/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg Tabletas y raltegravir son co-administrados.
Raltegravir (400 mg b.i.d.) / tenofovir		
Antifúngicos		
Ketoconazol (400 mg dosis única; efavirenz 600 mg en estado estable) / efavirenz	Ketoconazol AUC ↓ 72%	Considere un antifúngico alternativo o use el monitoreo de medicamento terapéutico (TDM) si está disponible.
Itraconazol (200 mg b.i.d) / efavirenz	Itraconazol AUC en estado estable ↓ 39%, C _{min} ↓ 44%	Considere un antifúngico alternativo o use el monitoreo de medicamento terapéutico (TDM) si está disponible.
Posaconazol (400 mg b.i.d./400 mg q.d.) / efavirenz	Posaconazol: AUC ↓ 50% C _{max} ↓ 45%	El uso concomitante de posaconazol y efavirenz debe ser evitado.
Fluconazol (200 mg q.d) / efavirenz	No hay interacción significativa	
Voriconazol (200 b.i.d) / efavirenz (600mg)	No hay datos disponibles	Efavirenz y voriconazol no deben ser coadministrados con dosis estándar.
Voriconazol (200 mg b.i.d.) / efavirenz 400 mg q.d)	Voriconazol AUCss: ↓ 77%; efavirenz AUCss: ↑ 44%	La reducción de la dosis de efavirenz con voriconazol a una dosis estándar conlleva a una alteración significativa en la farmacocinética de los dos medicamentos y por lo tanto no se deben ser usados.

Voriconazol (400 mg b.i.d) / efavirenz 300 mg q.d)	Voriconazol AUCss ↓ 7%; efavirenz AUCss ↑ 17%; ambos comparados con dosis estándar de voriconazol y efavirenz (200 mg b.i.d and 600 mg q.d, respectivamente)	Si la co-administración es considerada necesaria, voriconazol debe ser dosificado a 400 mg b.i.d y efavirenz debe ser dosificado a 300 mg q.d. Debido a que la reducción de la dosis de efavirenz no puede acomodarse con Tenofovir Disoproxil Fumarato/Lamivudina/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg Tabletas, se deben usar formulaciones alternativas de efavirenz, tenofovir y lamivudina.
Antibacteriales/Anti tuberculosos		
Claritromicina (500 mg b.i.d, múltiples dosis) / efavirenz	Claritromicina AUC ↓ 39%; 14-OH-claritromicina AUC ↑ 34%	La significancia clínica, si la hay, de estas alteraciones en la exposición de la claritromicina no son conocidos. Una alta frecuencia en la presencia de brotes fue notada cuando el medicamento fue coadministrado en voluntarios sanos. Considere la azitromicina si es posible.
Azitromicina (600 mg dosis única) / efavirenz (400 mg una vez al día)	No hay interacción farmacocinética clínicamente significativa.	No se requiere de un ajuste de dosis para ninguno de los medicamentos
Rifampicina (600 mg q.d, dosis múltiples)/ efavirenz	Efavirenz AUC ↓ 26%, C _{min} ↓ 32%	Cuando hay un co-tratamiento, un incremento en la dosis de efavirenz de 600 mg a 800 mg q.d. debe ser considerado
Rifabutina (300 mg q.d) / efavirenz	Rifabutina AUCss ↓ 38%	Incremento en la dosis de rifabutina en el 50% si está en co-tratamiento con
Antimaláricos		
Atovaquona Cloroquina Mefloquina Proguanil, Sulfadoxina Pirimetamina / efavirenz	No hay estudios de interacción disponibles. Las interacciones y la seguridad en la coadministración con efavirenz no han sido sistemáticamente evaluadas; sobre una base teórica, las interacciones de los medicamentos clínicamente	

	significativas con efavirenz son poco probables	
Amodiaquina/arte sunato (600/250 mg q.d.) / efavirenz	Un estudio de interacción (EFV en estado estable) fue terminado después de que los dos primeros sujetos desarrollaron una elevación de las enzimas hepáticas asintomática pero significativa después de un curso de 3 días de amodiaquina. Amodiaquina AUC ↑ 114 y 302% respectivamente.	Posiblemente un incremento en la toxicidad hepática. Evite esta combinación.
Quinina / efavirenz	No hay un estudio de interacción disponible. La quinina es extensivamente metabolizada por CYP3A. La coadministración con efavirenz puede disminuir la exposición de la quinina y reducir el efecto antimalárico.	Si es posible, se debe usar un agente alternativo a la quinina en el co-tratamiento con efavirenz.
Lumefantrina, halofantrina / efavirenz	No hay estudios de interacción disponibles. Estos agentes son metabolizados por CYP3A: por lo tanto, el co-tratamiento con efavirenz puede disminuir la exposición.	No se recomienda el co-tratamiento

Artemisinina y sus derivados / efavirenz	No hay estudios de interacción formales disponibles. La Artemisinina y sus derivados son transformados en metabolitos activos por CYP3A. La exposición puede disminuir por el efavirenz. Datos empíricos son pocos y las consecuencias clínicas son desconocidas.	
ANTIVIRALES CONTRA HBV		
Adefovir dipivoxil / tenofovir	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Tenofovir Disoproxil Fumarato / Lamivudina/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg Tabletas no deben ser suministrados de manera concurrente con Adefovir dipivoxil debido a que se espera una ausencia de efecto adicional.
Entecavir (1 mg q.d)	AUC: ↔ C _{max} : ↔	No hay interacciones clínicamente significativas cuando Tenofovir Disoproxil Fumarato/ Lamivudina/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg Tabletas son co-administradas con entecavir.
ANTICONVULSANTES		
Carbamazepina (400 mg q.d) / efavirenz	Carbamazepina AUCss: ↓ 27%, C _{min} ↓ 35%; efavirenz AUCss: ↓ 36%, C _{min} ↓ 47%	La coadministración se debe evitar a menos de que las concentraciones plasmáticas de carbamazepina y efavirenz puedan ser monitoreadas.
Fenitoína / efavirenz	No hay estudios de interacción disponibles. Las eliminaciones de Fenitoína y efavirenz tienden a incrementar.	La coadministración se debe evitar a menos de que las concentraciones plasmáticas de carbamazepina y efavirenz puedan ser monitoreadas.
Ácido valproico (250 mg b.i.d) / efavirenz	No es probable una interacción significativa	

Vigabatrina	No es probable una interacción significativa	Tenofovir Disoproxil Fumarato/ Lamivudina/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg Tabletas y vigabatrina puede ser coadministrados sin ajuste de la dosis.
AGENTES CARDIOVASCULARES		
Bloqueadores del canal del calcio		
Diltiazem (240 mg q.d.) / efavirenz	Diltiazem: AUC: ↓ 69% Desacetil diltiazem: AUC: ↓ 75% N-monodesmetil diltiazem: AUC: ↓ 37%	Monitoree el efecto clínico de diltiazem e incremente la dosis si es necesario.
Verapamilo, felodipina, nifedipina, nicardipina / efavirenz	La interacción no ha sido estudiada. La exposición del canal del calcio tiende a disminuir en el co-tratamiento con efavirenz.	Monitoree el efecto clínico e incremente la dosis del bloqueador del calcio si es necesario.
AGENTES REDUCTORES DE LOS LÍPIDOS		
Atorvastatina (10 mg q.d.) / efavirenz	Atorvastatina: AUC: ↓ 43% Fracción total activa: AUC: ↓ 34%	Los niveles de colesterol deben ser monitoreados periódicamente y la dosis de la atorvastatina debe ser incrementada en caso de una eficacia insuficiente.
Pravastatina (40 mg q.d.) / efavirenz	Pravastatina: AUC: ↓ 40%	Los niveles de colesterol deben ser monitoreados periódicamente y la dosis de la pravastatina debe ser incrementada en caso de una eficacia insuficiente.
Simvastatina 40 mg q.d.) / efavirenz	Simvastatina: AUC: ↓ 69% Fracción total activa: AUC: ↓ 60%	Los niveles de colesterol deben ser monitoreados periódicamente y la dosis de la simvastatina debe ser incrementada en caso de una eficacia insuficiente.
Rosuvastatina / efavirenz	La interacción no ha sido estudiada. La Rosuvastatina es ampliamente eliminada sin cambios en las heces, por lo tanto no se espera una interacción	

	metabólica del medicamento con efavirenz.	
ANTICONCEPTIVOS HORMONALES		
Etinilestradiol/norgestimato (0.035 mg + 0.25 mg q.d) / efavirenz	No hay cambio en la exposición del etinilestradiol. Levonorgestrol AUC ↓ 83%, norelgestromina AUC ↓ 64% (metabolitos activos).	Un método confiable anticonceptivo debe ser usado adicionalmente a los anticonceptivos orales.
DMPA (150 mg i.m. dosis única) / efavirenz	La farmacocinética y la eficacia de DMPA no se vio alterada debido al tratamiento con efavirenz	Debido a que hay información disponible limitada, un método de barrera anticonceptivo confiable debe ser usado adicionalmente al anticonceptivo oral.
Etonogestrel (implante) / efavirenz	La interacción no se ha estudiado. Una exposición disminuida de etonogestrel puede ser esperado debido a la inducción de CYP3A de efavirenz. Ha habido reportes de fallas anticonceptivas de postmercadeo en pacientes expuestos a efavirenz.	Un método confiable anticonceptivo debe ser usado adicionalmente a los anticonceptivos orales.
INMUNOSUPRESORES		
Tacrolimus, ciclosporina, sirolimus / efavirenz	La interacción no ha sido estudiada formalmente. Una baja exposición de estos inmunosupresores puede ser esperada cuando se está haciendo un co-tratamiento con efavirenz.	Un ajuste de dosis de los inmunosupresores puede ser necesario. Un monitoreo cercano de las concentraciones de los inmunosupresores de por lo menos dos semanas (hasta que se alcancen estados estables de concentración) se recomienda cuando se inicie o se suspenda la terapia con Tenofovir Disoproxilo Fumarato/Lamivudina/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg Tabletas.
OTROS		

Metadona / efavirenz	Metadona AUC ↓ 52%	Monitorear los síntomas de abstinencia y aumentar la dosis de la metadona si es necesario.
Buprenorfina / efavirenz	Buprenorfina AUC ↓ 50%; norbuprenorfina AUC ↓ 71% (metabolito activo) A pesar de las disminuciones en la exposición, ninguno de los pacientes del estudio presentó síntomas de abstinencia. No ha estudios de interacción disponibles	Monitorear los síntomas de abstinencia y aumentar la dosis de la buprenorfina si es necesario.
Warfarina / efavirenz	No hay estudios de interacción disponibles. La Coadministración puede disminuir (y menos posible) aumentar la exposición de la warfarina.	Monitoree INR. El ajuste la dosis de warfarina puede ser necesaria.
Lorazepam (2mg dosis única) / efavirenz	Lorazepam: AUC: ↑ 7% (↑ 1 to ↑ 14)	No se requiere ajuste de la dosis.
Midazolam, Triazolam / efavirenz	No hay estudios de interacción disponibles.	Estas benzodiazepinas son metabolizadas por CYP3A in vivo, actúa como un inhibidor in vitro. Mientras que efavirenz es un inductor de CYP3A in vivo, actúa como un inhibidor in vitro. El impacto de la coadministración sobre la farmacocinética de midazolam y triazolam es desconocido. Co-administre con precaución.
Hierba de San Juan (hypericum perforatum) / efavirenz	No hay estudios de interacción disponibles.	El tratamiento concomitante está contraindicado. La coadministración tiende a disminuir los niveles de efavirenz a precipitar una falla virológica.

Dosificación y Grupo Etario:

La terapia debe ser prescrita por un médico experimentado en el manejo de la infección de VIH-1.

Posología:

Adultos y adolescentes: la dosis recomendada de Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas es de una tableta tomada vía oral una vez al día.

Método de administración:

Se recomienda que Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas sea tragada completa con agua.

Se recomienda que Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas sea tomada con el estómago vacío debido a que la comida puede incrementar la exposición del efavirenz y conllevar a un incremento en la frecuencia de las reacciones adversas.

Para poder mejorar la tolerancia del efavirenz con relación a los efectos no deseados sobre el sistema nervioso central, se recomienda tomar la dosis a la hora de dormir.

Se anticipa que la exposición de tenofovir será aproximadamente 35% menos después de la administración de Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas en un estómago vacío si se compara con el componente individual de tenofovir disoproxil fumarato cuando es consumido con alimentos. Se espera que la relevancia clínica en pacientes virológicamente suprimidos sea limitada.

Niños:

Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas no está recomendado en niños menores de 12 años de edad debido a la deficiencia de datos de seguridad y eficacia.

Adultos mayores:

Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas debe ser suministrado con precaución en los adultos mayores.

Ajuste de dosis:

Quando se indique la suspensión del tratamiento con uno de los componentes de Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas o si se hace necesaria la modificación de la dosis, hay disponibles formulaciones separadas de tenofovir disoproxil fumarato, lamivudina y efavirenz. Por favor refiérase al Resumen de Características del Producto para estos productos medicinales.

Si Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas es co-administrada con rifampicina, se debe considerar una dosis adicional de efavirenz de 200 mg/ día (800 mg total).

Falla renal:

Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas no está recomendado en pacientes con falla renal moderada o severa (eliminación de creatinina (CrCl) <50 ml/min). Los pacientes con una falla renal moderada o severa requieren de dosis de ajuste de intervalos de lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato que no se logran con la tableta combinada.

Falla hepática:

La farmacocinética de Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas no ha sido estudiada en pacientes con falla hepática. Los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente en busca de reacciones adversas, especialmente síntomas del sistema nervioso central relacionados con efavirenz.

Si Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas son discontinuadas en pacientes coinfectados con VIH y HBV, estos pacientes deben ser monitoreados de cerca en busca de evidencia de exacerbación de hepatitis.

Si la terapia con Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas es discontinuada, se debe tener en consideración la larga vida media de efavirenz y las largas vidas medias intracelulares de tenofovir y lamivudina. Debido a la variación entre pacientes en estos parámetros y las preocupaciones relacionadas con el desarrollo de resistencias, las directrices del tratamiento de VIH deben ser consultadas, también teniendo en cuenta la razón para la suspensión.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con Fórmula Médica

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

-Evaluación Farmacológica de la Nueva concentración

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:

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Acta No. 24 Primera Parte de 2016 SEMPB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Cada tableta recubierta contiene 300 mg fumarato disoproxilo tenofovir, 300mg lamivudina y 400 mg efavirenz

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas por una película

Indicaciones:

Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400mg tabletas es una combinación de dosis fija de tenofovir disoproxil fumarato, lamivudina y efavirenz.

Está indicado en el tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana – 1 (VIH-1) en adultos y adolescentes (a partir de los 12 años de edad y ≥ 40 kg de peso) con supresión virológica a niveles de ARN VIH de <50 copias / ml en la combinación actual de la terapia antirretroviral por más de 3 meses. Los pacientes no deben haber experimentado falla virológica en ninguna de las terapias antirretrovirales previas.

La elección de Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas para el tratamiento de pacientes con experiencia en terapias antirretrovirales con infección VIH-1 se debe basar en las pruebas de resistencia viral individual y/o la historia de tratamientos del paciente.

Se deben considerar las directrices oficiales del tratamiento para la infección por VIH-1 (ej, las de la OMS).

Contraindicaciones:

Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa a tenofovir, lamivudina o efavirenz o a alguno de los excipientes contenidos en la formulación.

Las preparaciones herbales que contienen la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) no deben ser usadas cuando se está tomando Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas debido al riesgo de disminución de la concentración plasmática.

Debido a que Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas es un producto de una combinación de dosis fija, la dosis de efavirenz no puede ser alterada, por lo tanto, voriconazol y Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas no deben ser co-administradas.

Precauciones y Advertencias:**General:**

***Como combinación fija, Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas no debe ser co-administrado con otro producto médico que contenga cualquiera de los mismos ingredientes activos, efavirenz, lamivudina o tenofovir disoproxil fumarato.**

***Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas no deben ser administrados de manera concomitante con otros análogos de la citidina tales como emtricitabina.**

***Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas no debe ser suministrado de manera concomitante con adefovir dipivoxil.**

Transmisión de VIH:

No se ha demostrado que el tratamiento con Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas elimine el riesgo de transmisión de la infección de VIH por transmisión sexual o por transfusión sanguínea, aunque el riesgo puede disminuir. Los pacientes deben seguir usando las protecciones adecuadas para evitar la transmisión de VIH.

Didanosina:

La co-administración de Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas y didanosina no está recomendada debido a que la exposición a la didanosina es incrementada de manera significativa después de la coadministración con tenofovir disoproxil fumarato.

Enfermedad hepática:

La seguridad y la farmacocinética de efavirenz, no ha sido investigada en pacientes con falla hepática severa. Por lo tanto, Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas solo deben ser usadas en este grupo de pacientes si los beneficios superan los riesgos y con un monitoreo de seguridad muy de cerca.

Toxicidad hepática:

Un incremento en los niveles de las transaminasas puede ocurrir meses después del inicio con efavirenz y puede ser más frecuente en pacientes con co-infección de HBV – y/o HCV.

Se recomienda discontinuar si hay Hepatotoxicidad sintomática, o si los niveles de transaminasas son >10 veces al límite superior normal.

La falla hepática se ha presentado en pacientes sin enfermedad hepática preexistente u otros factores de riesgo que puedan ser identificados. El

monitoreo de las enzimas hepáticas debe ser considerado en pacientes sin preexistencia de disfunción hepática u otros factores de riesgo.

***Pacientes con VIH y co-infección con hepatitis B (HBV) o virus C (HCV):**

Los pacientes con hepatitis B o C crónica y tratados con una terapia antiretroviral combinada tienen un riesgo incrementado para reacciones hepáticas adversas severas o potencialmente fatales.

Los médicos deben referirse a las directrices de tratamiento para el óptimo mantenimiento de los pacientes con infección de VIH coinfectados con HBV.

La lamivudina y el tenofovir disoproxil fumarato también son activos contra HBV. Por lo tanto, la suspensión de la terapia de Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas en pacientes coinfectados con VIH y HBV puede estar asociado con exacerbaciones de hepatitis agudas severas.

Los pacientes coinfectados con VIH y HBV que suspenden Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas deben ser monitoreados de cerca con un seguimiento tanto clínico como de laboratorio de por lo menos 4 meses después de suspendido el tratamiento con Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas. Si es adecuado, el reinicio del de una terapia específica anti hepatitis B puede ser garantizada.

En pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, la suspensión del tratamiento no está recomendada debido a que la exacerbación de la hepatitis puede conllevar a una descompensación hepática.

Rash:

Un brote ligero a moderado se desarrolla muy frecuentemente dentro de las dos primeras semanas después del inicio del tratamiento con efavirenz y no requiere una suspensión del tratamiento. El brote generalmente se resuelve en dos semanas. Brote severo o eritema, incluyendo el Síndrome de Stevens – Johnson, requiere de una suspensión inmediata.

Sistema nervioso central y efectos psiquiátricos:

Los efectos colaterales del sistema nervioso central y psiquiátricos son muy comunes después del inicio del tratamiento con efavirenz. Estos síntomas típicamente ocurren dentro de la primera semana de tratamiento y usualmente se resuelven dentro de las primeras 4 semanas de tratamiento. Hay un efecto adicional potencial con el alcohol y las drogas psicoactivas. Los pacientes deben ser advertidos de que si presentan síntomas como depresión severa, psicosis o ideas suicidas, deben contactar inmediatamente a su médico para determinar si los beneficios superan el riesgo de continuar con la terapia.

Función renal:

El tenofovir es principalmente eliminado por vía renal por medio de una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa. Por lo tanto, la eliminación es disminuida en pacientes con falla renal. Hay datos limitados sobre la seguridad y la eficacia de tenofovir disoproxil fumarato en pacientes con falla renal (<80 ml/min). En dichos pacientes, Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas solo deben ser usados si los beneficios potenciales del tratamiento sobrepasan los riesgos potenciales.

En pacientes con falla renal moderada a severa, la vida media en el plasma de lamivudina es incrementada debido a una disminución en la eliminación. Se recomienda disminuir las dosis en pacientes con una depuración de creatinina <50 ml/min.

El uso de Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas no está recomendado en pacientes con depuración de creatinina <50 ml/min, debido a que no se logra una reducción adecuada en la dosis con una tableta combinada.

La falla renal, la creatinina elevada, hipofosfatemia y tubulopatía proximal (incluyendo el Síndrome de Fanconi) han sido reportados con el uso de tenofovir disoproxil fumarato en la práctica clínica. Se recomienda que la eliminación de creatinina se calcule en todos los pacientes antes del inicio de la terapia y es clínicamente adecuado durante la terapia con Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas.

Un monitoreo de rutina calculando la eliminación de creatinina y fosfato sérico deben ser realizados en pacientes con riesgo de falla renal.

En pacientes recibiendo tenofovir disoproxil fumarato, la función renal debe ser reevaluada dentro de la siguiente semana, incluyendo mediciones de glucosa en sangre, concentraciones de potasio sanguíneo y glucosa en la orina, si el fosfato sérico es < 1.5 mg/dl (0.48 mmol/l) o si la eliminación de creatinina disminuye a niveles inferiores a 50 ml/min.

Se debe también considerar interrumpir el tratamiento con Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/400 mg tabletas en pacientes cuya eliminación de creatinina baje a niveles inferiores a 50 ml/min o si el fosfato sérico disminuye a menos de 1.0 mg/dl (0.32 mmol/l).

Las Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas deben ser evitadas con el uso concurrente de un producto medicinal nefrotóxico (ej.: aminoglicósidos, anfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir o interleuquina -2). Si no es posible evitar el uso concomitante de tenofovir disoproxil fumarato y agentes nefrotóxicos, la función renal debe ser monitoreada semanalmente.

Efectos óseos:

En un estudio clínico controlado, la disminución en la densidad ósea en su densidad mineral de la espina y cambios en los biomarcadores óseos de la línea base fueron observados en ambos grupos de tratamiento, pero fue significativamente mayor en el grupo tratado con tenofovir disoproxil fumarato que en el grupo de comparación tratado con estavudina (cada combinación con lamivudina y efavirenz) en 144 semanas. Una disminución en la densidad ósea de los huesos de la cadera fue significativamente mayor en este grupo hasta la semana 96. Sin embargo, no hubo un incremento en el riesgo de fracturas o evidencia para una relevancia clínica de anomalías óseas durante 144 semanas.

El tenofovir fue estudiado en sujetos pediátricos infectados con VIH-1 de 12 años de edad y mayores. Bajo circunstancias normales, la densidad mineral ósea incrementa rápidamente en este grupo de edad. En este estudio, la tasa promedio de ganancia ósea fue menor en el grupo tratado con tenofovir cuando fue comparado con el grupo placebo. El crecimiento esquelético (talla) no se vio afectado. Los marcadores de los recambios óseos en sujetos pediátricos tratados con tenofovir de 12 años de edad y más sugieren un incremento en el recambio óseo que es consistente con los efectos observados en adultos.

Debido a los posibles efectos de tenofovir sobre el metabolismo óseo, Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas solamente deben ser usadas en adolescentes bajo la edad de 18 años si se considera que los beneficios superan los riesgos.

Acidosis láctica:

La acidosis láctica es rara pero severa, es una complicación que pone en riesgo la vida asociada con el uso de inhibidores de nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR). Se sabe que varios otros agentes de esta clase producen acidosis láctica. Los datos preclínicos y clínicos sugieren que el riesgo de ocurrencia de la acidosis láctica, considerada un efecto de clase putativo de los análogos de los nucleósidos, es muy bajo para tenofovir fumarato y lamivudina. Sin embargo, el riesgo no puede ser descartado. La acidosis láctica puede presentarse después de varios meses con tratamiento INTR. Los pacientes con hiperlactacemia pueden ser asintomáticos, estar críticamente enfermos o presentar síntomas no específicos como disnea, fatiga, náuseas, vómito, diarrea y dolor abdominal. Los factores de riesgo asociados con la acidosis láctica por INTR incluyen el género femenino y la obesidad. Los pacientes con alto riesgo deben ser monitoreados clínicamente muy de cerca. El tamizaje para hiperlactacemia en pacientes asintomáticos tratados con INTR no está recomendado. Los pacientes sintomáticos normalmente presentan niveles de >5 mmol/l y requieren de la

suspensión del tratamiento de todos los INTRs. Los niveles de ácido láctico <10 mmol/l usualmente son una emergencia médica.

Lipodistrofia y desórdenes metabólicos:

Se ha demostrado, in vivo e in vitro, que la terapia antiretroviral combinada causa un grado variable de daño mitocondrial. Ha habido reportes de disfunción mitocondrial en infantes VIH negativos expuestos in útero y/o post natal a los análogos de nucleósidos.

Los principales eventos adversos son alteraciones hematológicas (anemia, neutropenia) y desórdenes metabólicos (hiperlactacemia, hiperlipasemia). Estos eventos normalmente son transitorios. Algunos desórdenes neurológicos tardíos han sido reportados (hipertonía, convulsiones, comportamiento anormal). Si los desórdenes neurológicos son transitorios o permanentes actualmente no se sabe. Cualquier niño expuesto in útero a análogos nucleótidos o nucleósidos, incluso niños VIH negativos, deben tener un seguimiento clínico y de laboratorio y deben ser completamente investigados en busca de posible disfunción mitocondrial en el caso de que haya signos o síntomas relevantes. Estos hallazgos no afectan las recomendaciones nacionales actuales para el uso de terapia antiretroviral en mujeres en estado de embarazo para la prevención de la transmisión vertical.

Pancreatitis:

El tratamiento con Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas debe ser inmediatamente suspendido si hay signos clínicos, síntomas o anormalidades de laboratorio que sugieran la ocurrencia de pancreatitis.

Infecciones oportunistas:

Los pacientes recibiendo una terapia antiretroviral pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección con VIH. Por lo tanto, los pacientes deben permanecer bajo observación clínica cuidadosa por parte de los médicos durante el tratamiento de la infección.

Síndrome de Reactivación Inmune:

En pacientes infectados con VIH con una deficiencia inmune severa preexistente, típicamente en las primeras semanas o meses después del inicio de la combinación ART, puede presentarse una reacción inflamatoria a patógenos asintomáticos o residuales (ej.: retinitis CMV, infecciones micobacteriales, Pneumocystis pneumonia) y causar condiciones clínicas serias o agravar los síntomas. El tratamiento debe ser instituido cuando sea necesario.

Osteonecrosis:

A pesar de que la etiología es considerada multifactorial (incluyendo el uso de corticoesteroides, el consumo de alcohol, inmunosupresión severa, índice de masa corporal alto), casos de osteonecrosis han sido reportados, particularmente en pacientes con enfermedad de VIH avanzada y/o exposición por largos periodos de tiempo a terapias antirretrovirales combinadas. Los pacientes deben estar advertidos de buscar ayuda médica si experimentan dolores o molestias articulares, rigidez articular o dificultad en el movimiento.

Pacientes mayores

Es más posible que los pacientes mayores tengan una disminución en el funcionamiento renal; por lo tanto, se debe tener precaución en el momento de tratar personas de la tercera edad con tenofovir disoproxil fumarato (ver a continuación).

Excipientes:

Pacientes con raros problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, la deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene 1.9 mmol (43 mg) de sodio por tableta. Esto debe ser tenido en consideración en pacientes con una dieta con sodio controlado.

Reacciones Adversas:

Los siguientes efectos adversos han sido reportados en estudios clínicos controlados durante el tratamiento de la infección de VIH con efavirenz, lamivudina y/o tenofovir disoproxil fumarato.

Los eventos adversos considerados por lo menos posiblemente relacionados con el tratamiento están listados a continuación por sistema del cuerpo, clase de órgano y frecuencia absoluta. Las frecuencias están determinadas como muy común (≥ 10), común ($\geq 1/100$, < 10), poco común ($\geq 1/1.000$, < 100), raro ($\geq 1/10.000$, < 1.000), muy raro (< 10.000).

Adicionalmente, los efectos adversos identificados durante la post aprobación del uso están listados (frecuencia, categoría: “no conocido”). Debido a que son reportados de manera voluntaria a partir de una población con un tamaño desconocido, los estimados de la frecuencia no pueden realizarse. Estos eventos han sido incluidos debido al potencial de causa de conexión con los componentes activos de Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas, teniendo también en cuenta la seriedad y el número de reportes.

Desórdenes metabólicos y de nutrición

Muy común: incremento en los triglicéridos en ayuno, colesterol, colesterol de lipoproteínas de alta y baja densidad, hipofosfatemia.

Raro: Acidosis láctica

No conocido: Lipodistrofia, hipopotasemia

Desórdenes sanguíneos y del sistema linfático

Poco común: Neutropenia, anemia, trombocitopenia

Muy raro: Aplasia pura de las células rojas

Desórdenes torácicos, respiratorios y mediastínicos

Común: Tos, síntomas nasales

Muy raro: Disnea

Desórdenes del sistema nervioso

Muy común: Mareo

Común: sueños anormales, alteración en la atención, dolor de cabeza, insomnio, somnolencia.

Poco común: Agitación, amnesia, ataxia, coordinación anormal, estado de confusión, convulsiones, pensamientos anormales

Muy raro: Neuropatía periférica (parestesia)

No conocido: Temores

Desórdenes psiquiátricos:

Común: Ansiedad y depresión

Poco común: Responsabilidad afectada, agresión, modo eufórico, alucinaciones, manías, paranoia, ideas e intentos de suicidio

No conocido: Neurosis, suicidios completados

Desórdenes hepatobiliares:

Común: Elevación de las enzimas hepáticas

Poco común: Hepatitis aguda

No conocido: Falla hepática, esteatosis hepática

Desórdenes renales y urinarios:

Raro: Falla renal aguda, falla renal, tubulopatía renal proximal (incluyendo el Síndrome de Fanconi), creatinina sérica incrementada

Muy raro: Nefritis (incluyendo nefritis intersticial aguda), diabetes insípida nefrogénica

Desórdenes de piel y tejido subcutáneo:

Muy común: Brote

Común: prurito, pérdida de cabello

Poco común: Eritema multiforme, Síndrome de Steven-Johnson

No conocido: Dermatitis fotoalérgica

Desórdenes del sistema musculoesquelético y el tejido conectivo:

Común: Artralgia, mialgia

No conocido: Rabdomiólisis, osteomalacia (manifestada como dolor óseo e infrecuente contribución a fracturas), debilidad muscular, miopatía, osteonecrosis

Desórdenes del sistema reproductivo y mamario:

Poco común: Ginecomastia

Desórdenes oculares:

Poco común: Visión borrosa

Desórdenes de oído y laberinto:

Poco común: Vértigo

No conocido: Tinnitus

Desórdenes gastrointestinales:

Muy común: Diarrea, náuseas, vómito

Común: Dolor abdominal, flatulencia

Poco común: Pancreatitis aguda

Desórdenes generales y desórdenes del sitio de administración:

Común: Fatiga, malestar, fiebre

No conocido: Síndrome de Reconstitución Inmune, enrojecimiento

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Tubulopatía renal:

Las siguientes reacciones adversas, listadas bajo el título de sistemas del cuerpo anteriormente, pueden ocurrir como consecuencia de una tubulopatía renal proximal debido al tenofovir disoproxil fumarato: rabdomiólisis, osteomalacia (manifestada con dolores óseos e infrecuentemente contribuyendo a fracturas), hipopotasemia, debilidad muscular, miopatía e hipofosfatemia. Estos eventos no están considerados como asociados de manera causal al Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas en ausencia de tubulopatía renal proximal

Síntomas del sistema nervioso central:

Los síntomas del sistema nervioso central son comunes con efavirenz, uno de los componentes de Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas. En estudios clínicos controlados con efavirenz, los síntomas del sistema nervioso central de intensidad moderada a severa fueron experimentados por el 19% (severo 2%) de los pacientes y 2% de los pacientes suspendieron la terapia debido a estos síntomas. Usualmente inician durante el

primer o segundo día de la terapia con efavirenz y generalmente se resuelven durante las primeras dos a cuatro semanas de tratamiento. Pueden ocurrir más frecuentemente cuando Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas se toman de manera concomitante con las comidas posiblemente por el incremento en los niveles plasmáticos de efavirenz. La dosificación antes de dormir parece mejorar la tolerancia de estos síntomas.

Efectos óseos de tenofovir en adolescentes:

El efecto del tenofovir sobre la masa muscular en aquellos que no han terminado su crecimiento es un hecho de seguridad teórico específico. La evaluación de las reacciones adversas se basa en un estudio al azar en 87 pacientes pediátricos infectados con VIH-1 (12 a <18 años de edad) que recibieron el tratamiento con tenofovir (N= 45) o placebo (N=42) en combinación con otros agentes retrovirales durante 48 semanas.

Los efectos óseos observados en pacientes pediátricos de 12 años y más, como el recambio óseo fueron consistentes con los observados en estudios clínicos en adultos.

Interacciones:

Interacciones relevantes a la Lamivudina:

La coadministración con trimetoprim/ sulfametoxazol genera un incremento del 40% en el área de lamivudina bajo la curva de concentración. Ningún ajuste de dosis de Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas es necesario. La lamivudina no tiene efecto sobre la farmacocinética de trimetoprim/ sulfametoxazol.

Interacciones relevantes al tenofovir Didanosina:

La coadministración de tenofovir disoproxil fumarato y didanosina no está recomendada.

Productos médicos eliminados por vía renal:

Dado que tenofovir se elimina principalmente por los riñones, la coadministración de tenofovir disoproxil fumarato con medicamentos que reducen la función renal o compiten por la secreción tubular activa a través de las proteínas de transporte hOAT 1, hOAT 3 o MRP 4 (por ejemplo, cidofovir), puede aumentar las concentraciones séricas de tenofovir y / o los medicamentos que se administran simultáneamente.

Tenofovir disoproxil fumarato debe ser evitado con el uso concomitante de fármacos nefrotóxicos, como los aminoglucósidos, anfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir o interleucina-2.

Dado que el tacrolimus puede afectar la función renal, se recomienda una estrecha vigilancia cuando se coadministra con tenofovir disoproxil fumarato.

Interacciones relevantes con efavirenz:

El efavirenz es eliminado por medio de metabolismo hepático, principalmente catabolizado por la isoforma del citocromo (CYP) 450 genéticamente polimórfico, CYP2B6 pero también por CYP3A4. Por lo tanto, los agentes que alteran la actividad de CYP2B6 o CYP3A4 pueden alterar la concentración plasmática de efavirenz.

Efavirenz es un importante inductor clínico de las enzimas del citocromo P450, tales como CYP3A4; por lo tanto, las interacciones con los productos médicos metabolizados por esta vía pueden ocurrir. El efavirenz in vitro, también es un inhibidor de UDP-glucuronosil transferasa, CYP3A4, CYP2C9 y CYP 2C19. En la gran mayoría de los casos donde efavirenz interactúa in vivo con sustratos conocidos de CYP3A4, la red de resultados después de múltiples dosis es una disminución de la exposición sistémica del medicamento interactuando con el efavirenz.

A pesar de que el efavirenz puede actuar in vivo como un inhibidor de red de CYP3A4 después de la primera dosis, no ha sido demostrado que esto ocurra una vez que la inducción de CYP3A4 haya ocurrido.

El efavirenz no debe ser administrado de manera concurrente con midazolam, triazolam, terfenadina, astemizol, cisaprida pimozide, bepridil o derivados del ergot (es decir dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina) debido a que esto puede generar una alteración en las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos.

Tabla de interacciones de medicamentos para Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas:

La siguiente lista de interacciones no debe ser considerada como exhaustiva pero como representativa de esta clase de productos médicos en donde se debe tener precaución (incremento en la exposición indicado como ↑, disminución en la exposición representada como ↓, sin cambios representado como ↔, tres veces al día como t.i.d, dos veces al día como b.i.d y una vez al día como q.d)

Productos medicinales por áreas terapéuticas	Interacción	Recomendaciones relacionada con la coadministración
--	-------------	---

ANTI-INFECCIOSOS		
Antiretrovirales		
Análogos Nucleósidos Zidovudina Estavudina Abacavir	No se espera interacción	
Abacavir / tenofovir		Abacavir y Tenofovir Disoproxilo Fumarato/Lamivudina/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg Tabletas no deben ser coadministrados debido que se espera que el efecto adicional del abacavir sea limitado o ausente.
Emtricitabina / lamivudina		Emtricitabina y Tenofovir Disoproxil Fumarato/Lamivudina/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg tabletas no deben se coadministrados debido a la similitud entre la emtricitabina y la lamivudina y consecuentemente la ausencia de efectos adicionales.
Didanosina (400 mg q.d.) / tenofovir	Didanosina AUC ↑ 40-60%	El riesgo de los efectos adversos relacionados con didanosina (ej: pancreatitis, acidosis láctica aparecen incrementados y el conteo celular CD4 puede disminuir de manera significativa en la coadministración. También al didanosina a 250 mg coadministrada con tenofovir dentro de los diferentes regímenes antiretrovirales combinados han sido asociados con una alta tasa de falla virológica. La coadministración con Efavirenz/Lamivudina/Tenofovir Disoproxil Fumarato 400mg/300mg/ 300mg Tabletas y la didanosina no está recomendada.
Inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de los nucleósidos Nevirapina Etravirina		El uso concomitante de Tenofovir Disoproxilo Fumarato/Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg tabletas no está recomendado debido a los efectos tóxicos adicionales sin beneficios en términos de eficacia.
Inhibidores de la		

proteasa		
Fosamprenavir/ritonavir (700/100 mg b.i.d.) / efavirenz	Amprenavir camino C ↓ 17% No hay interacción significativa con régimen de dosis de dos veces al día en estado estable.	No se requiere ajuste de la dosis.
Fosamprenavir/ritonavir (1400/200 mg q.d.) / efavirenz	Amprenavir C _{min} : ↓ 36% en estado estable	Evite el uso concomitante del Tenofovir Disoproxil Fumarato/ Lamivudina/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg Tableta con un régimen de fosamprenavir una vez al día.
Saquinavir HCG/ritonavir (1000/100mg b.i.d.) / efavirenz	No hay interacciones clínicas relevantes notadas.	Hay datos insuficientes disponibles para hacer una recomendación en la dosis para saquinavir con o sin ritonavir cuando se coadministra con Tenofovir Disoproxil Fumarato/ Lamivudina/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg Tabletas. La coadministración con saquinavir, con o sin ritonavir, no se recomienda.
Indinavir (800 mg t.i.d.) / efavirenz	Indinavir AUC ↓ 31%, C _{trough} ↓ 40%	El uso concomitante de Efavirenz /Lamivudina/Tenofovir Disoproxil Fumarato 400mg/ 300mg/300mg Tabletas con indinavir sin potencializar no está recomendado.
Indinavir/ritonavir (800/100 mg b.i.d.) / efavirenz	Indinavir AUC _{ss} ↓ 25%, C _{trough} ↓ 50%	El uso concomitante de Efavirenz/ Lamivudina/Tenofovir Disoproxil Fumarato 400mg/300mg/300mg Tabletas con indinavir potencializado solamente se recomienda cuando es posible monitorear la concentración plasmática de indinavir.
Ritonavir (500 mg b.i.d.) / efavirenz	Los estudios de interacción han demostrado incrementos moderados en AUC tanto para ritonavir como para efavirenz.	Evite el uso concomitante de Tenofovir Disoproxil Fumarato/ Lamivudina/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg tableta con una dosis completa de ritonavir debido a la baja tolerancia.

Nelfinavir (varias dosis) / efavirenz	Los estudios de interacción han demostrado resultados variables incluyendo un incremento en el AUC de nelfinavir de 20% y C_{min} así como una disminución de 45% en C_{min} .	El uso concomitante Efavirenz/Lamivudina/Tenofovir Disoproxil Fumarato 400mg/ 300mg/300mg Tabletas solamente se recomienda si es posible monitorear la concentración plasmática de nelfinavir.
Lopinavir/ritonavir cápsulas suaves o solución oral / efavirenz	Disminución sustancial en la exposición de lopinavir.	
Lopinavir/ritonavir tabletas (400/100 mg b.i.d.) (500/125 mg b.i.d.) /efavirenz	Lopinavir $C_{min} \downarrow \approx 40\%$ Concentraciones de lopinavir son similares a lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día sin efavirenz	Hay datos disponibles insuficientes para hacer una dosis recomendada de lopinavir/ritonavir cuando es dosificado con Tenofovir/Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg Tabletas. La coadministración de lopinavir/ritonavir y Efavirenz/Lamivudina/Tenofovir Disoproxil Fumarato 400mg/300mg/300mg Tabletas no está recomendada.
Lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg b.i.d.) /tenofovir	Lopinavir/ritonavir: No hay efectos significativos sobre los parámetros PK de lopinavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: $\uparrow 32\%$ C_{max} : $\leftrightarrow$	

	C_{min}: ↑ 51%	
Atazanavir/ritonavir/tenofovir disoproxil fumarato (300 mg q.d./100 mg q.d./300 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 to ↓ 3) C_{max}: ↓ 28% (↓ 50 to ↑ 5) C_{min}: ↓ 26% (↓ 46 to ↑ 10) La coadministración de atazanavir/ritonavir con tenofovir generó un incremento en la exposición de tenofovir. Concentraciones de tenofovir más altas pueden potencializar efectos adversos relacionados incluyendo desórdenes renales.	La coadministración de atazanavir/ritonavir and Tenofovir Disoproxil Fumarato/Lamivudina/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg Tabletas no está recomendada.

Atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg q.d./100 mg q.d./600 mg q.d., todos administrados con comida) Atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg q.d./200 mg q.d./600 mg q.d., todos administrados con comida)	Atazanavir: AUC: ↔* (↓ 9% to ↑ 10%) C_{max}: ↑ 17%* (↑ 8 to ↑ 27) C_{min}: ↓ 42%* (↓ 31 to ↓ 51) Atazanavir: AUC: ↔*/** (↓ 10% to ↑ 26%) C_{max}: ↔*/** (↓ 5% to ↑ 26%) C_{min}: ↑ 12%*/** (↓ 16 to ↑ 49) (inducción de CYP3A4). *Cuando se compara con Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg q.d. en la tarde sin efavirenz. Esta disminución en atazanavir C_{min} puede impactar de manera negativa la eficacia del atazanavir. ** Basado en una comparación histórica. La coadministración de Efavirenz con atazanavir /ritonavir no está recomendada.	
Tipranavir/ritonavir / efavirenz	Los datos adecuados sobre la interacción entre el régimen aprobado de tipranavir y efavirenz son deficientes.	La combinación de Tenofovir Disoproxil Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg Tabletas y tipranavir/ritonavir debe ser evitada.

Darunavir/ritonavir (300/100 mg b.i.d.) / efavirenz Darunavir/ritonavir (300 mg/100 mg b.i.d.) / tenofovir	Darunavir AUC en estado estable ↓ 13%, C_{min} ↓ 31%. Efavirenz AUC ↑ 21%, C_{min} ↑ 17% Darunavir: No hay efectos significativos sobre los parámetros farmacocinéticos de darunavir/ritonavir Tenofovir: AUC: ↑ 22% C_{min}: ↑ 37%	La significancia clínica de los cambios en las concentraciones de darunavir y efavirenz no ha sido establecida, puede variar dependiendo de, por ejemplo, si hay una resistencia clínica significativa al darunavir. La combinación darunavir/ritonavir debe ser usada con precaución cuando se combina con Efavirenz/Lamivudina/Tenofovir Disoproxilo Fumarato 400mg/ 300mg/300mg Tabletas.
CCR-5 antagonistas		
Maraviroc (100 mg b.i.d.) / efavirenz 600 mg q.d	Maraviroc AUC: ↓ 45% Maraviroc C_{max}: ↓ 51%	Cuando se está realizando un co-tratamiento con maraviroc y efavirenz en ausencia de PI potencializado, la dosis de maraviroc debe ser incrementada a 600 mg dos veces al día. Para otras combinaciones por favor referirse a la ficha técnica para productos medicinales conteniendo maraviroc.
inhibidor de la transferencia de la cadena de la integrasa		
Raltegravir (400 mg dosis única) / efavirenz Raltegravir (400 mg b.i.d.) / tenofovir	Raltegravir AUC ↓ 36% Raltegravir AUC ↑ 49% Raltegravir C_{max} ↑ 64%	No se requiere de un ajuste de dosis si Tenofovir Disoproxil Fumarato /Lamivudina/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg Tabletas y raltegravir son co-administrados.
Antifúngicos		
Ketoconazol (400 mg dosis única; efavirenz 600 mg en estado estable) / efavirenz	Ketoconazol AUC ↓ 72%	Considere un antifúngico alternativo o use el monitoreo de medicamento terapéutico (TDM) si está disponible.
Itraconazol (200 mg b.i.d.) / efavirenz	Itraconazol AUC en estado estable ↓ 39%, C_{min} ↓ 44%	Considere un antifúngico alternativo o use el monitoreo de medicamento terapéutico (TDM) si está disponible.

Posaconazol (400 mg b.i.d./400 mg q.d.) / efavirenz	Posaconazol: AUC ↓ 50% C_{max} ↓ 45%	El uso concomitante de posaconazol y efavirenz debe ser evitado.
Fluconazol (200 mg q.d.) / efavirenz	No hay interacción significativa	
Voriconazol (200 b.i.d.) / efavirenz (600mg)	No hay datos disponibles	Efavirenz y voriconazol no deben ser coadministrados con dosis estándar.
Voriconazol (200 mg b.i.d.) / efavirenz 400 mg q.d)	Voriconazol AUCss: ↓ 77%; efavirenz AUCss: ↑ 44%	La reducción de la dosis de efavirenz con voriconazol a una dosis estándar conlleva a una alteración significativa en la farmacocinética de los dos medicamentos y por lo tanto no se deben ser usados.
Voriconazol (400 mg b.i.d.) / efavirenz 300 mg q.d)	Voriconazol AUCss ↓ 7%; efavirenz AUCss ↑ 17%; ambos comparados con dosis estándar de voriconazol y efavirenz (200 mg b.i.d and 600 mg q.d, respectivamente)	Si la co-administración es considerada necesaria, voriconazol debe ser dosificado a 400 mg b.i.d y efavirenz debe ser dosificado a 300 mg q.d. Debido a que la reducción de la dosis de efavirenz no puede acomodarse con Tenofovir Disoproxil Fumarato/ Lamivudina/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg Tabletas, se deben usar formulaciones alternativas de efavirenz, tenofovir y lamivudina.
Antibacteriales/Antituberculosos		
Claritromicina (500 mg b.i.d, múltiples dosis) / efavirenz	Claritromicina AUC ↓ 39%; 14-OH-claritromicina AUC ↑ 34%	La significancia clínica, si la hay, de estas alteraciones en la exposición de la claritromicina no son conocidos. Una alta frecuencia en la presencia de brotes fue notada cuando el medicamento fue coadministrado en voluntarios sanos. Considere la azitromicina si es posible.
Azitromicina (600 mg dosis única) / efavirenz (400 mg una vez al día)	No hay interacción farmacocinética clínicamente significativa.	No se requiere de un ajuste de dosis para ninguno de los medicamentos
Rifampicina (600 mg q.d, dosis múltiples)/ efavirenz	Efavirenz AUC ↓ 26%, C_{min} ↓ 32%	Cuando hay un co-tratamiento, un incremento en la dosis de efavirenz de 600 mg a 800 mg q.d. debe ser considerado

Rifabutina (300 mg q.d) / efavirenz	Rifabutina AUCss ↓ 38%	Incremento en la dosis de rifabutina en el 50% si está en co-tratamiento con
Antimaláricos		
Atovaquona Cloroquina Mefloquina Proguanil, Sulfadoxina Pirimetamina / efavirenz	No hay estudios de interacción disponibles. Las interacciones y la seguridad en la coadministración con efavirenz no han sido sistemáticamente evaluadas; sobre una base teórica, las interacciones de los medicamentos clínicamente significativas con efavirenz son poco probables	
Amodiaquina/art esunato (600/250 mg q.d.) / efavirenz	Un estudio de interacción (EFV en estado estable) fue terminado después de que los dos primeros sujetos desarrollaron una elevación de las enzimas hepáticas asintomática pero significativa después de un curso de 3 días de amodiaquina. Amodiaquina AUC ↑ 114 y 302% respectivamente.	Posiblemente un incremento en la toxicidad hepática. Evite esta combinación.
Quinina / efavirenz	No hay un estudio de interacción disponible. La quinina es extensivamente metabolizada por CYP3A. La coadministración con efavirenz puede disminuir la exposición de la	Si es posible, se debe usar un agente alternativo a la quinina en el co-tratamiento con efavirenz.

	quinina y reducir el efecto antimalárico.	
Lumefantrina, halofantrina / efavirenz	No hay estudios de interacción disponibles. Estos agentes son metabolizados por CYP3A: por lo tanto, el co-tratamiento con efavirenz puede disminuir la exposición.	No se recomienda el co-tratamiento
Artemisinina y sus derivados / efavirenz	No hay estudios de interacción formales disponibles. La Artemisinina y sus derivados son transformados en metabolitos activos por CYP3A. La exposición puede disminuir por el efavirenz. Datos empíricos son pocos y las consecuencias clínicas son desconocidas.	.

ANTIVIRALES CONTRA HBV		
Adefovir dipivoxil / tenofovir	AUC: ↔ C_{max}: ↔	Tenofovir Disoproxil Fumarato Lamivudina/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg Tabletas no deben ser suministrados de manera concurrente con Adefovir dipivoxil debido a que se espera una ausencia de efecto adicional.
Entecavir (1 mg q.d)	AUC: ↔ C_{max}: ↔	No hay interacciones clínicamente significativas cuando Tenofovir Disoproxil Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg Tabletas son co-administradas con entecavir.
ANTICONVULSANTES		

Carbamazepina (400 mg q.d) / efavirenz	Carbamazepina AUCss: ↓ 27%, C _{min} ↓ 35%; efavirenz AUCss: ↓ 36%, C _{min} ↓ 47%	La coadministración se debe evitar a menos de que las concentraciones plasmáticas de carbamazepina y efavirenz puedan ser monitoreadas.
Fenitoína / efavirenz	No hay estudios de interacción disponibles. Las eliminaciones de Fenitoína y efavirenz tienden a incrementar.	La coadministración se debe evitar a menos de que las concentraciones plasmáticas de carbamazepina y efavirenz puedan ser monitoreadas.
Ácido valproico (250 mg b.i.d) / efavirenz	No es probable una interacción significativa	
Vigabatrina	No es probable una interacción significativa	Tenofovir Disoproxil Fumarato/ Lamivudina/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg Tabletas y vigabatrina puede ser coadministrados sin ajuste de la dosis.
AGENTES CARDIOVASCULARES		
Bloqueadores del canal del calcio		
Diltiazem (240 mg q.d.) / efavirenz	Diltiazem: AUC: ↓ 69% Desacetil diltiazem: AUC: ↓ 75% N-monodesmetil diltiazem: AUC: ↓ 37%	Monitoree el efecto clínico de diltiazem e incremente la dosis si es necesario.
Verapamilo, felodipina, nifedipina, nicardipina / efavirenz	La interacción no ha sido estudiada. La exposición del canal del calcio tiende a disminuir en el co-tratamiento con efavirenz.	Monitoree el efecto clínico e incremente la dosis del bloqueador del calcio si es necesario.
AGENTES REDUCTORES DE LOS LÍPIDOS		
Atorvastatina (10 mg q.d) / efavirenz	Atorvastatina: AUC: ↓ 43% Fracción total activa: AUC: ↓ 34%	Los niveles de colesterol deben ser monitoreados periódicamente y la dosis de la atorvastatina debe ser incrementada en caso de una eficacia insuficiente.

Pravastatina (40 mg q.d.) / efavirenz	Pravastatina: AUC: ↓ 40%	Los niveles de colesterol deben ser monitoreados periódicamente y la dosis de la pravastatina debe ser incrementada en caso de una eficacia insuficiente.
Simvastatina 40 mg q.d.) / efavirenz	Simvastatina: AUC: ↓ 69% Fracción total activa: AUC: ↓ 60%	Los niveles de colesterol deben ser monitoreados periódicamente y la dosis de la simvastatina debe ser incrementada en caso de una eficacia insuficiente.
Rosuvastatina / efavirenz	La interacción no ha sido estudiada. La Rosuvastatina es ampliamente eliminada sin cambios en las heces, por lo tanto no se espera una interacción metabólica del medicamento con efavirenz.	
ANTICONCEPTIVOS HORMONALES		
Etinilestradiol/no rgestinato (0.035 mg + 0.25 mg q.d) / efavirenz	No hay cambio en la exposición del etinilestradiol. Levonorgestrol AUC ↓ 83%, norelgestromina AUC ↓ 64% (metabolitos activos).	Un método confiable anticonceptivo debe ser usado adicionalmente a los anticonceptivos orales.
DMPA (150 mg i.m. dosis única) / efavirenz	La farmacocinética y la eficacia de DMPA no se vio alterada debido al tratamiento con efavirenz	Debido a que hay información disponible limitada, un método de barrera anticonceptivo confiable debe ser usado adicionalmente al anticonceptivo oral.
Etonogestrel (implante) / efavirenz	La interacción no se ha estudiado. Una exposición disminuida de etonogestrel puede ser esperado debido a la inducción de CYP3A de efavirenz. Ha habido reportes de fallas anticonceptivas de	Un método confiable anticonceptivo debe ser usado adicionalmente a los anticonceptivos orales.

	postmercadeo en pacientes expuestos a efavirenz.	
INMUNOSUPRESORES		
Tacrolimus, ciclosporina, sirolimus / efavirenz	La interacción no ha sido estudiada formalmente. Una baja exposición de estos inmunosupresores puede ser esperada cuando se está haciendo un co-tratamiento con efavirenz.	Un ajuste de dosis de los inmunosupresores puede ser necesario. Un monitoreo cercano de las concentraciones de los inmunosupresores de por lo menos dos semanas (hasta que se alcancen estados estables de concentración) se recomienda cuando se inicie o se suspenda la terapia con Tenofovir Disoproxil Fumarato/Lamivudina/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg Tabletas.
OTROS		
Metadona / efavirenz	Metadona AUC ↓ 52%	Monitorear los síntomas de abstinencia y aumentar la dosis de la metadona si es necesario.
Buprenorfina / efavirenz	Buprenorfina AUC ↓ 50%; norbuprenorfina AUC ↓ 71% (metabolito activo) A pesar de las disminuciones en la exposición, ninguno de los pacientes del estudio presentó síntomas de abstinencia. No ha estudios de interacción disponibles	Monitorear los síntomas de abstinencia y aumentar la dosis de la buprenorfina si es necesario.
Warfarina / efavirenz	No hay estudios de interacción disponibles. La Coadministración puede disminuir (y menos posible) aumentar la exposición de la warfarina.	Monitoree INR. El ajuste la dosis de warfarina puede ser necesaria.
Lorazepam (2mg dosis única) /	Lorazepam: AUC: ↑ 7% (↑ 1 to ↑	No se requiere ajuste de la dosis.

efavirenz	14)	
Midazolam, Triazolam / efavirenz	No hay estudios de interacción disponibles.	Estas benzodiazepinas son metabolizadas por CYP3A in vivo, actúa como un inhibidor in vitro. Mientras que efavirenz es un inductor de CYP3A in vivo, actúa como un inhibidor in vitro. El impacto de la coadministración sobre la farmacocinética de midazolam y triazolam es desconocido. Co-administre con precaución.
Hierba de San Juan (hypericum perforatum) / efavirenz	No hay estudios de interacción disponibles.	El tratamiento concomitante está contraindicado. La coadministración tiende a disminuir los niveles de efavirenz a precipitar una falla virológica.

Dosificación y Grupo Etario:

La terapia debe ser prescrita por un médico experimentado en el manejo de la infección de VIH-1.

Posología:

Adultos y adolescentes: la dosis recomendada de Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas es de una tableta tomada vía oral una vez al día.

Método de administración:

Se recomienda que Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas sea tragada completa con agua.

Se recomienda que Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas sea tomada con el estómago vacío debido a que la comida puede incrementar la exposición del efavirenz y conllevar a un incremento en la frecuencia de las reacciones adversas.

Para poder mejorar la tolerancia del efavirenz con relación a los efectos no deseados sobre el sistema nervioso central, se recomienda tomar la dosis a la hora de dormir.

Se anticipa que la exposición de tenofovir será aproximadamente 35% menos después de la administración de Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas en un estómago vacío si se compara con el componente individual de tenofovir disoproxil fumarato cuando es

consumido con alimentos. Se espera que la relevancia clínica en pacientes virológicamente suprimidos sea limitada.

Niños:

Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas no está recomendado en niños menores de 12 años de edad debido a la deficiencia de datos de seguridad y eficacia.

Adultos mayores:

Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas debe ser suministrado con precaución en los adultos mayores.

Ajuste de dosis:

Cuando se indique la suspensión del tratamiento con uno de los componentes de Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas o si se hace necesaria la modificación de la dosis, hay disponibles formulaciones separadas de tenofovir disoproxil fumarato, lamivudina y efavirenz. Por favor refiérase al Resumen de Características del Producto para estos productos medicinales.

Si Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas es co-administrada con rifampicina, se debe considerar una dosis adicional de efavirenz de 200 mg/ día (800 mg total).

Falla renal:

Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas no está recomendado en pacientes con falla renal moderada o severa (eliminación de creatinina (CrCl) <50 ml/min). Los pacientes con una falla renal moderada o severa requieren de dosis de ajuste de intervalos de lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato que no se logran con la tableta combinada.

Falla hepática:

La farmacocinética de Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas no ha sido estudiada en pacientes con falla hepática. Los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente en busca de reacciones adversas, especialmente síntomas del sistema nervioso central relacionados con efavirenz.

Si Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas son discontinuadas en pacientes coinfectados con VIH y HBV, estos pacientes deben ser monitoreados de cerca en busca de evidencia de exacerbación de hepatitis.

Si la terapia con Tenofovir Disoproxilo Fumarato/ Lamivudina/ Efavirenz 300 mg/ 300 mg/ 400 mg tabletas es descontinuada, se debe tener en consideración la larga vida media de efavirenz y las largas vidas medias intracelulares de tenofovir y lamivudina. Debido a la variación entre pacientes en estos parámetros y las preocupaciones relacionadas con el desarrollo de resistencias, las directrices del tratamiento de VIH deben ser consultadas, también teniendo en cuenta la razón para la suspensión.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con Fórmula Médica

Norma Farmacológica: 4.1.3.0.N30.

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

3.1.6.3. TREZAV PED

Expediente : 20113353
Radicado : 2016110719
Fecha : 12/08/2016
Interesado : Laboratorios VIHCorp Ltd.
Fabricante : Mylan Laboratories Limited

Composición:

Cada Tableta Dispersable contiene: Lamivudina 30mg; Nevirapina 50mg y Zidovudina 60mg

Forma Farmacéutica: Tabletas Dispersables (Forma de dosis oral sólida)

Indicaciones:

Las tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg están indicados en el tratamiento de niños infectados con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana Tipo 1 (VIH-1).

Esta combinación fija reemplaza los 3 componentes (Lamivudina, Nevirapina, Zidovudina) usados de manera separada en dosis similares. El tratamiento debe iniciarse con formulaciones separadas de Lamivudina, Nevirapina, Zidovudina durante las primeras 6 a 8 semanas, hasta que el paciente esté estable con la dosis de

mantenimiento dos veces al día de nevirapina y se haya demostrado una adecuada tolerabilidad de lamivudina, nevirapina y zidovudina.

Se debe tener en cuenta las directrices oficiales del tratamiento para la infección de VIH-1 (por ejemplo, las de la OMS).

Este producto está destinado para ser usado en niños. Sin embargo, la información de seguridad se suministra con respecto a factores de salud de adultos tales como enfermedades hepáticas, embarazo o lactancia, para permitir un acceso completo a toda la información relevante.

Contraindicaciones:

Las tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg están contraindicados en pacientes con:

- Hipersensibilidad a la lamivudina, nevirapina o zidovudina o a cualquiera de los excipientes contenidos en la formulación
- Falla hepática severa (Child – Pugh C o valores de ALT o AST >5 veces superiores al límite normal [ULN])
- Historia de brote severo, brote acompañado de síntomas constitucionales o de toxicidad hepática debido a la nevirapina.
- Conteo de neutrófilos anormalmente bajos (menores a 0.75×10^9 /litro) o niveles anormalmente bajos de hemoglobina (menores de 7.5 g/decilitro o 4.7 mmol/litro).

Las tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg no deben ser usados de manera concomitante con rifampicina o preparaciones herbales que contengan la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Precauciones y Advertencias:

Ajuste de dosis:

Se recomienda que la lamivudina, nevirapina y zidovudina sean administrados de manera individual si se requiere un ajuste en la dosis.

En estos casos, la información de la prescripción individual para estos tres productos medicinales debe ser consultada.

Infecciones oportunistas:

Los pacientes que reciben la terapia antiretroviral pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección de VIH. Por lo tanto, los pacientes deben permanecer bajo observación clínica rigurosa por parte de médicos especializados en el tratamiento de la infección de VIH.

Transmisión de VIH:

Los pacientes deben ser advertidos que no se ha comprobado que la terapia retroviral actual, elimine el riesgo de transmisión de VIH a otras personas por transmisión sexual o contaminación con sangre. Se deben tomar las medidas de precaución necesarias.

Falla hepática:

Toxicidad hepática severa y que ponen la vida en peligro, incluyendo hepatitis fatal fulminante ha ocurrido en pacientes tratados con nevirapina. Esto se ha presentado principalmente durante las 6 semanas iniciales del tratamiento pero puede ocurrir hasta la semana 18 después del inicio con nevirapina. La toxicidad hepática asociada con nevirapina es una reacción de hipersensibilidad, se cree que inmunomediada, que puede estar o no asociada con una reacción cutánea (brote) y/o síntomas constitucionales, incluyendo fiebre, artralgia, mialgia y malestar general. Los factores relacionados con la toxicidad hepática relacionada con nevirapina en adultos son con el sexo femenino, conteos de CD4, niveles superiores a los basales de alanino-aminotransferasa (ALT), co-infección de hepatitis C y el abuso de alcohol. Mujeres con un conteo celular CD4 >250 células/mm³ presentaron un riesgo 12 veces más alto de toxicidad hepática sintomática que las mujeres con conteo celular CD4 <250 células/mm³. Un incremento del riesgo en 5 veces fue observado en hombres con conteo celular CD4 >400 células/mm³. A menos que el beneficio sobrepase el riesgo, el tratamiento con nevirapina no debe ser iniciado en mujeres adultas con conteos celulares CD4 superiores a 250 células/mm³ o en hombres adultos con conteos celulares CD4 superiores a 400 células/mm³. Estos factores de riesgo también aplican para los niños.

Un monitoreo clínico y de laboratorio intensivo, incluyendo las pruebas de función hepática, deben ser realizados al iniciar la terapia con productos que contienen nevirapina y durante las primeras 6 semanas de tratamiento.

El monitoreo de las transaminasas hepáticas debe ser realizado en el paciente si este experimenta signos o síntomas que puedan sugerir toxicidad hepática (ej, anorexia, náuseas, ictericia, bilirrubina, deposiciones acólicas, hepatomegalia o sensibilidad hepática).

Los pacientes que desarrollen signos o síntomas de toxicidad hepática y/o hipersensibilidad deben ser evaluados médicamente prontamente. Cualquier producto que contenga nevirapina, tal como las tabletas dispersables de lamivudina, nevirapina o zidovudina de 30 mg, 50 mg, 60 mg debe ser discontinuado de manera permanente en cualquier paciente que experimente toxicidad hepática severa.

Se debe tener cuidado cuando se administren las tabletas dispersables de lamivudina, nevirapina o zidovudina 30 mg, 50 mg, 60 mg a cualquier paciente con replicación de infección de hepatitis B crónica (HBV). Descontinuar la lamivudina o la falla virológica después del desarrollo de una resistencia a la lamivudina debido a HBV puede causar deterioro hepático y hepatitis. Si las tabletas dispersables de lamivudina, nevirapina o

zidovudina 30 mg, 50 mg, 60 mg son descontinuados en un paciente infectado con HBV, el paciente debe ser monitoreado periódicamente, tanto clínicamente como pruebas de evaluación de funcionamiento hepático (niveles de ALT y bilirrubina) y los marcadores de replicadores de HBV, durante por lo menos 4 meses, y posteriormente como se indique clínicamente.

Los pacientes con hepatitis B o C crónica que han sido tratados con una terapia antiretroviral combinada tienen un incremento en el riesgo de eventos hepáticos severos y potencialmente fatales.

Los pacientes con disfunción hepática pre existente presentan un incremento en la frecuencia de anomalías de la función hepática durante la combinación ART, y deben ser monitoreados de acuerdo con los estándares de práctica actuales. Si hay evidencia del empeoramiento de la enfermedad hepática, se debe considerar la interrupción o suspensión de la terapia.

En pacientes con enfermedad hepática moderada a severa [Child – Pugh puntaje 7 – 15; Clase C] se ha observado una gran variación en la exposición a zidovudina, por lo tanto los médicos deben monitorear de cerca a estos pacientes en busca de signos de toxicidad de zidovudina. El uso de tabletas dispersables de lamivudina, nevirapina o zidovudina 30 mg, 50 mg, 60 mg está contraindicado en pacientes con falla hepática severa.

Reacciones de piel:

El brote es una reacción adversa normal a la nevirapina. Los casos generalmente son ligeros a moderados pero se han presentado casos de reacciones de piel que ponen la vida en riesgo, incluyendo casos de Síndrome de Steven – Johnson y necrosis epidermal tóxica. Estos han sido principalmente reportados durante las primeras 6 semanas de tratamiento, pero pueden ocurrir hasta la semana 18 después de iniciar con nevirapina.

Los pacientes y sus cuidadores deben estar advertidos de reportar los síntomas de una reacción de hipersensibilidad inmediatamente (ej, fiebre, brote, atralgias o mialgias). La rabdomiólisis ha sido observada en pacientes que experimentan reacciones hepáticas o de piel relacionadas con el uso de nevirapina.

La nevirapina debe ser descontinuado de manera permanente en pacientes que experimenten brote severo o brotes acompañados de síntomas sistémicos.

Ni la prednisona ni los antihistamínicos disminuyen la incidencia de brotes asociados a nevirapina.

Los factores relacionados con los brotes por nevirapina son conteos CD4 superiores a la línea basal, niveles de VIH RNA por encima de los niveles basales, sexo femenino, edad adulta y altas concentraciones de nevirapina. Incluso, una falla para seguir la dosificación inicial de 200 mg de nevirapina una vez al día durante el periodo inicial así

como un retraso largo entre los síntomas iniciales y la consulta al médico, son factores de riesgo para el desarrollo de reacciones cutáneas serias.

Todos los pacientes con brotes relacionados con nevirapina deben ser evaluados para toxicidad hepática y la nevirapina debe ser discontinuada de manera permanente si las transaminasas hepáticas están elevadas.

La nevirapina no debe ser reiniciada después de reacciones severas de piel.

Inicio y reintroducción de preparaciones conteniendo nevirapina, tales como las tabletas dispersables de lamivudina, nevirapina o zidovudina 30 mg, 50 mg, 60 mg:

Debido a que la nevirapina es un inductor de enzimas hepáticas metabolizadoras de medicamentos, la administración de una dosis terapéutica completa de nevirapina sin una fase de incremento de dosis baja de dos semanas puede producir un exceso en los niveles plasmáticos del medicamento y un potencial incremento en el riesgo para la toxicidad. Por lo tanto, en un paciente que ha interrumpido el tratamiento con tabletas dispersables de lamivudina, nevirapina o zidovudina 30 mg, 50 mg, 60 mg durante más de 7 días y tiene la intención de reiniciar posteriormente, la terapia debe ser reintroducida con formulaciones de lamivudina, zidovudina y nevirapina individuales, con un periodo de incremento con nevirapina una vez al día durante 14 días, seguido de un régimen de mantenimiento de dos veces al día.

Descontinuación de las preparaciones conteniendo nevirapina, tales como tabletas dispersables de lamivudina, nevirapina o zidovudina 30 mg, 50 mg, 60 mg:

Debido a la larga vida media de nevirapina, discontinuar los tabletas dispersables de lamivudina, nevirapina o zidovudina 30 mg, 50 mg, 60 mg sin la institución inmediata de otra terapia antiretroviral efectiva, producirá un periodo de monoterapia de nevirapina de facto. Debido a que la nevirapina tiene una baja barrera a la resistencia, esto puede conllevar a un alto nivel de resistencia a la nevirapina. No hay una estrategia validada para el manejo de este riesgo.

Sin embargo, cubrir el periodo de una lenta eliminación de nevirapina después de discontinuarlo en 2 a 4 semanas de inhibidor de la proteasa potenciado, en caso de un nuevo régimen antiretroviral no es inmediatamente instituido, ha sido sugerido.

Monitoreo hematológico:

Se han reportado anemia, neutropenia y leucopenia en pacientes que reciben preparaciones conteniendo zidovudina, especialmente en pacientes con enfermedad de VIH avanzada (reserva de la médula ósea pobre) o bajos niveles de vitamina B12 en suero, y usualmente después de por lo menos 4 a 6 semanas de tratamiento.

Por lo tanto, se recomienda que los parámetros hematológicos sean monitoreados periódicamente en pacientes recibiendo tabletas dispersables de lamivudina, nevirapina o zidovudina 30 mg, 50 mg, 60 mg, por ejemplo, de la siguiente manera:

*En enfermedad VIH avanzada: por lo menos cada dos semanas durante los primeros tres meses de terapia con zidovudina, y a partir de ahí, mensualmente.

*En enfermedad VIH temprana (asintomática), con una frecuencia dependiente de la condición general del paciente: ej, una vez cada mes a tres meses.

Desde la sustitución, una reducción de la dosis o suspensión de la terapia con zidovudina puede ser necesaria en pacientes cuyas concentraciones de hemoglobina o el conteo de neutrófilos caen a niveles clínicamente significativos, preparaciones separadas de lamivudina, nevirapina y, si es adecuado, zidovudina debe ser administrado (refiérase al Resumen de las Características del Producto de productos únicamente conteniendo zidovudina).

Acidosis láctica:

La acidosis láctica es rara pero severa, es una complicación que pone en riesgo la vida asociada con el uso de INTR. La acidosis láctica puede ocurrir después de algunos o varios meses de tratamiento. Los pacientes con hiperlactacemia pueden ser asintomáticos, críticamente enfermos o presentar síntomas no específicos como disnea, fatiga, náuseas, vómito, diarrea y dolor abdominal. Los factores de riesgo para la acidosis láctica relacionada con INTR incluyen el sexo femenino y la obesidad.

Los pacientes con riesgos incrementados deben ser clínicamente monitoreados de cerca. El tamizaje para hiperlactacemia en pacientes asintomáticos tratados con INTRs, no está recomendado. Los pacientes sintomáticos generalmente tienen niveles >5 mmol/l y requiere de la suspensión de todos los INTR, incluyendo lamivudina y zidovudina. Los niveles de ácido láctico >10 mmol/l usualmente son emergencias médicas.

Lipodistrofia:

La combinación de la terapia antiretroviral también ha sido asociada con la redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes infectados con VIH. Un mayor riesgo de lipodistrofia ha sido asociado con edades altas, mayor duración de TAR y alteraciones metabólicas relacionadas. El examen clínico debe incluir una evaluación de los signos físicos de la distribución de la grasa. La medición de los lípidos séricos y la glucosa sanguínea en ayunas. Así como el manejo adecuado de los desórdenes lipídicos deben ser considerados.

Pancreatitis:

El tratamiento con tabletas dispersables de lamivudina, nevirapina o zidovudina 30 mg, 50 mg, 60 mg debe ser suspendido de manera inmediata si hay síntomas o signos clínicos o anormalidades de laboratorio que sugieran la presencia de pancreatitis.

Disfunción mitocondrial:

Se ha demostrado in vivo e in vitro que los análogos de nucleótidos o nucleósidos causan un grado variable de daño mitocondrial. Ha habido reportes de disfunción mitocondrial en infantes VIH negativos con exposiciones en útero y/o postnatal a análogos nucleósidos. Los principales eventos adversos reportados son desórdenes hematológicos (anemia y neutropenia) y desórdenes metabólicos (hiperlactacemia, hiperlipasemia). Estos eventos generalmente son transitorios. El inicio tardío de algunos desórdenes neurológicos han sido reportados (hipertonía, convulsiones, comportamiento anormal). Si estos desórdenes neurológicos son permanentes o transitorios actualmente se desconoce. Cualquier niño expuesto en el útero a análogos nucleótidos o nucleósidos, incluso niños VIH negativos, deben tener un seguimiento clínico y de laboratorio completo y deben ser estudiados a fondo para un posible desorden mitocondrial en caso de presentar signos o síntomas relevantes. Sin embargo, estas consideraciones no afectan las recomendaciones de uso nacionales actuales de la terapia antiretroviral en mujeres embarazadas para la prevención de la transmisión vertical de VIH.

Síndrome de reactivación inmune:

En pacientes infectados con VIH con pre existencia de inmunodeficiencia severa dentro de las primeras semanas o meses del inicio de la combinación de ART se puede presentar una reacción inflamatoria patógenos oportunistas asintomáticos o residuales (ej, retinitis por CMV, infección micobacterial, Pneumocystis pneumonia) y causar condiciones clínicas severas o empeoramiento de los síntomas. El tratamiento debe ser instituido cuando sea necesario.

Osteonecrosis:

A pesar de que la etiología es considerada multifactorial (incluyendo los factores de riesgo tales como el uso de corticoides, el consumo de alcohol, inmunosupresión severa e índice de masa corporal alto), los casos de osteonecrosis han sido reportados, particularmente en pacientes adultos con VIH avanzado y/o una exposición por un largo periodo de tiempo a una combinación ART. Los pacientes deben ser advertidos de buscar ayuda médica en caso de que experimenten dolores articulares, rigidez articular o dificultad en los movimientos.

Profilaxis posterior a la exposición:

Hepatotoxicidad seria (incluyendo falla hepática que requiera de trasplante, en primera instancia) ha sido reportada en pacientes no infectados con VIH que reciben múltiples dosis de nevirapina en el contexto de la profilaxis post exposición, un uso no aprobado. Los productos conteniendo nevirapina no deben ser usados con este objetivo.

Advertencias relacionadas con los excipientes:

Las tabletas dispersables de lamivudina, nevirapina o zidovudina 30 mg, 50 mg, 60 mg contienen aspartame, que es fuente de fenilalanina. Puede causar daño en personas con fenilcetonuria.

Reacciones Adversas:

Debido a que las tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg contienen lamivudina, nevirapina y zidovudina, el tipo y la severidad de las reacciones adversas con cada uno de los componentes deben ser esperadas. No hay evidencia de toxicidad adicional debido a la administración concurrente de estos tres agentes.

La siguiente lista de efectos colaterales se basa en datos de pacientes adultos.

Las reacciones más frecuentemente reportadas son brote, dolor de cabeza, náuseas, diarrea, dolor abdominal y mialgia. Las reacciones adversas severas más comunes incluyen anemia (que puede requerir transfusiones), neutropenia, leucopenia, reacciones de hipersensibilidad y toxicidad hepática.

Las reacciones adversas consideradas como menos posibles relacionadas con el tratamiento de lamivudina, nevirapina y/o zidovudina están listadas a continuación por sistema del cuerpo, clase de órgano y frecuencia absoluta.

Las frecuencias están divididas como muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) o muy raro ($\leq 1/10.000$). Adicionalmente, las reacciones adversas identificadas durante el uso post aprobación de lamivudina, nevirapina y zidovudina, teniendo en cuenta su seriedad y el número de reportes.

Desórdenes de los sistemas sanguíneo y linfático:

Común: Anemia, neutropenia, leucopenia

Poco común: Trombocitopenia, pancitopenia

Raro: Aplasia de las células rojas puras

Muy raro: Anemia aplásica

Desórdenes metabólicos y nutricionales:

Raro: Acidosis láctica

No conocidos: Cambios en la distribución de la grasa corporal, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperlactacemia.

Desórdenes psiquiátricos:

Raro: Ansiedad, depresión

Desórdenes del sistema nervioso:

Muy común: Dolor de cabeza

Común: Mareo e insomnio

Raro: Parestesia, somnolencia, pérdida de la agudeza mental, convulsiones

Desórdenes cardiacos:

Raro: Cardiomiopatía

Desórdenes respiratorios, mediastínicos y torácicos:

Poco común: Disnea

Raro: Tos

Desórdenes de sistema gastrointestinal:

Muy común: Náuseas

Común: Vómito, dolor abdominal y diarrea

Poco común: Flatulencia

Raro: Pancreatitis, pigmentación de la mucosa oral, perversión del gusto, dispepsia

Desórdenes hepatobiliares:

Común: Hepatitis, incremento de las enzimas hepáticas, fosfatasa alcalina y bilirrubina

Poco común: Ictericia

Raro: Falla hepática /hepatitis fulminante, hepatomegalia severa con esteatosis

Desórdenes de piel y tejidos subcutáneos:

Común: Brote (también severo), pérdida de cabello

Poco común: Síndrome de Steven Johnson, urticaria, prurito

Raro: Necrólisis epidermal tóxico, Angioedema, pigmentación de uñas y piel, sudoración

Desórdenes del sistema muscular y tejido conectivo:

Común: Mialgia

Poco común: Miopatía, osteonecrosis

Raro: Atralgia

Desórdenes urinarios y renales:

Raro: Frecuencia urinaria

Desórdenes de los sistemas reproductivo y mamario:

Raro: Ginecomastia

Desórdenes generales y del sitio de aplicación:

Común: Reacciones alérgicas, malestar, fatiga.

Poco común: Astenia, fiebre, dolor generalizado

Raro: Síndrome de hipersensibilidad, anafilaxis, dolor en el pecho, síndrome parecido a la gripe, escalofríos

No conocido: Síndrome de reconstitución inmune

Interacciones:

Debido a que las tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg contienen lamivudina, nevirapina y zidovudina, cualquier interacción que haya sido identificada con estos agentes de manera individual, puede presentarse

con las tabletas dispersables de Lamivudina/Nevirapina/ Zidovudina 30 mg/50 mg/ 60 mg.

La lamivudina se ve expuesta a un metabolismo limitado y es casi completamente eliminada por vía. La zidovudina es principalmente eliminada por conjugación hepática a un metabolito inactivo glucoronidado, seguido por excreción renal. La Nevirapina es metabolizada por CYP3A y por CYP2B6. Por lo tanto los inductores/inhibidores de estas vías metabólicas pueden alterar las concentraciones plasmáticas de nevirapina. Ni la nevirapina ni la zidovudina inhiben la mayor concentración de isoformas del citocromo P450, sin embargo, la nevirapina es un inductor de las enzimas hepáticas del citocromo P450, con una inducción máxima ocurriendo 2 a 4 semanas después del inicio de la terapia con dosis completa. Por lo tanto, las interacciones con todos los productos medicinales metabolizados por estas vías o que induzcan /inhiban estas isoenzimas pueden ocurrir. Se recomienda precaución cuando se administren estos agentes de manera concomitante con las tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg, especialmente cuando tienen un margen terapéutico estrecho.

La siguiente lista de interacciones, no debe ser tomada en cuenta de manera exhaustiva, pero es más un tipo de representación de las clases de productos de medicamentos en donde se debe tener precaución.

Medicamentos por área terapéutica	Interacción	Recomendaciones relacionadas con la administración de tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg
INFECCIÓN Antiretrovirales		
Didanosina/Nevirapina /Lamivudina /Zidovudina Tenofovir/ Nevirapina /lamivudina /zidovudina Abacavir/ Nevirapina /lamivudina /zidovudina	No hay interacción	
Emtricitabina/lamivudina		Debido a la Resistencia de superposición y la ausencia de efectos retrovirales adicionales, las tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg no deben ser coadministrados con emtricitabina.

Estavudina / Zidovudina		Debido a que no hay efectos adicionales in vivo, y el antagonismo in vitro, las tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg no deben ser coadministrados con estavudina.
Análogos no nucleósidos		
Efavirenz/ Nevirapina		Debido a la toxicidad agregada y a la ausencia de beneficios en términos de eficacia cuando la nevirapina y efavirenz son coadministrados, tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg no deben ser administrados de manera concomitante con efavirenz.
Inhibidores de la proteasa		
Fosamprenavir (1400 mg dos veces al día)/ Nevirapina	Amprenavir AUCss ↓ 37% C _{min} ↓ 39% (controles históricos)	Fosamprenavir no potencializado y tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg no deben ser coadministrados.
Fosamprenavir/rtv (700/100 mg dos veces al día) / Nevirapina /lamivudina /zidovudina	Amprenavir AUCss ↓ 11% C _{min} ↓ 19% (controles históricos)	No se recomienda un ajuste en la dosis cuando las tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg se coadministra con fosamprenavir/rtv.
Saquinavir (HGC)/rtv / Nevirapina	No hay datos disponibles	
Indinavir (800 mg cada 8 horas) / Nevirapina	Indinavir: AUC ↓ promedio 31%, C _{min} ↓ promedio 44% Nevirapina: ↔	El tratamiento concomitante con tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg con indinavir no potencializado no está recomendado. El tratamiento concomitante con ritonavir potencializado indinavir está recomendado solamente si es posible hacer un monitoreo terapéutico del medicamento (TDM).
Ritonavir (rtv, 600 mg dos veces al día) / Nevirapina / lamivudina / zidovudina	No hay interacción	

Nelfinavir (750 mg bajo prescripción médica) / Nevirapina	Nelfinavir: (+metabolito activo) AUC ↓ promedio 20%, C_{min} ↓ promedio 35%	Un incremento en la dosis de nelfinavir puede ser necesario. El tratamiento concomitante con tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg está recomendado solamente si TDM está disponible.
Lopinavir/rtv (400/100 mg cápsulas dos veces al día) / Nevirapine	Lopinavir: AUC ↓ promedio 27%, C_{min} ↓ promedio 44% No hay datos disponibles para lopinavir/rtv tabletas.	En adultos, se recomienda un incremento del 25% en la dosis de lopinavir/ ritonavir. Para la dosificación en niños cuando se coadministra con nevirapina, ver la información del producto lopinavir/ ritonavir.
Atazanavir/rtv (300/100 mg) / Nevirapina	Atazanavir : AUC ↓ Promedio 40% C_{min} ↓ 78%	El uso concomitante de tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg g no está recomendado.
Tipranavir/rtv (varias dosis) / Nevirapina	Nevirapina: AUC ↓ 0-25%	El uso concomitante de tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg no está recomendado debido a una posible hepatotoxicidad adicional.
Darunavir/rtv (300-400/100 mg dos veces al día) / / Nevirapina / lamivudina / zidovudina	No hay una interacción significativa	
Antivirales		
Ribavirina/zidovudina		Exacerbación de la anemia a causa de ribavirina ha sido reportada cuando la zidovudina hace parte del régimen de VIH, por lo tanto, la combinación de tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg y ribavirina debe ser evitada si es posible.
Antifungicos		

Ketoconazol (400 g una vez al día en estado estable) / Nevirapina	Ketoconazol: AUC ↓ Promedio 72%, C_{max} ↓ Promedio 44% nevirapina: AUC ↑ 15-28%,	El uso concomitante de tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg con ketoconazol no está recomendado. Una disminución similar en la concentración de itraconazol es posible.
Fluconazole / Nevirapina / zidovudina	Fluconazol pk ↔ Nevirapina: AUC ↑ ≈ 100% zidovudina AUC ↑ 74%	Cuando las tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg se suministra de manera concurrente con fluconazol, los pacientes deben ser monitoreados de cerca en busca de signos de toxicidad por nevirapina y/o zidovudina.
Antibacteriales/Antituberculosos		
Claritromicina / Nevirapina	Claritromicina: AUC ↓ promedio 31% C_{min} ↓ promedio 56% 14-OH claritromicina (metabolito activo): AUC ↑ promedio 42% C_{max} ↑ promedio 47% Nevirapina: AUC ↑ promedio 26% C_{min} ↑ promedio 28% C_{max} ↑ promedio 24%	El significado clínico de la interacción farmacocinética es desconocido. Cuando se coadministra con tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg no se recomienda ajustar la dosis. Sin embargo, si es posible, considere usar azitromicina en lugar de claritromicina.
	Rifampicina: pk ↔ Nevirapina: AUC ↓ Promedio 58% C_{min} ↓ promedio 68%	Debido a que ni las dosis adecuadas de nevirapina cuando es suministrada de manera concomitante con rifampicina ni la seguridad de esta combinación ha sido establecida, el uso concomitante de tabletas

Rifampicina (en estado estable) / Nevirapina	C_{max} ↓ promedio 50%	dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg y la rifampicina no está recomendado.
Rifabutina / Nevirapina (ambos en estado estable)	Rifabutina: AUC ↑ promedio 17% C_{max} ↑ promedio 28% 25-O-desacetilrifabutin (metabolito activo): AUC ↑ promedio 24% C_{max} ↑ promedio 29% Nevirapina: pk ↔	Debido a la alta variación intersujetos, hay una gran variación en la exposición de rifabutina con el riesgo de una alta toxicidad de rifabutina puede ocurrir en algunos pacientes. Se debe tener precaución cuando se administren tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg y rifabutina de manera concomitante.
Trimetoprim/sulfametoxazol/Lamivudina	Lamivudina AUC ↑ 40%	No se requiere un ajuste de la dosis cuando tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg se coadministran con trimetoprim/ sulfametoxazol.
Antimalaria		
Atovaquone/ Nevirapina Chloroquine/ Nevirapina Mefloquine/ Nevirapina Proguanil/ Nevirapina Sulfadoxine/ Nevirapina Pyrimethamine/ Nevirapina	No hay estudios formales de interacción disponibles	La interacción de medicamentos y la seguridad en la coadministración con nevirapina u otros componentes de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg no han sido evaluados sistemáticamente. Sobre un base teórica, las interacciones clínicamente significativos con Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg son poco probables.
Quinina/ Nevirapina	No hay estudios formales de interacción disponibles	La Quinina es extensivamente metabolizada por CYP3A. La coadministración con productos que contienen nevirapina tal como las tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg puede disminuir la exposición de la quinina y reducir el efecto antimalaria.

Artemisinina y sus derivados / Nevirapina	No hay estudios formales de interacción disponibles	Artemisinina y sus derivados son transformados en metabolitos activos por CYP3A. La exposición puede verse disminuida por nevirapina. Los datos empíricos son deficientes y las posibles consecuencias clínicas son desconocidas.
Amodiaquina/Artesunato/ Nevirapina	No hay estudios formales de interacción disponibles	El co-tratamiento debe ser realizado con precaución.
Lumefantrina/ Nevirapina Halofantrina/ Nevirapina	No hay estudios formales de interacción disponibles	Estos agentes son metabolizados por CYP3A; por lo tanto la coadministración con nevirapina puede disminuir la exposición. El co-tratamiento de tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg con estos agentes no está recomendado.
ANTICONVULSIVANTES		
Fenitoína/ Nevirapina	No hay estudios formales de interacción disponibles	Las depuraciones de la fenitoína y la nevirapina parece ser que se incrementan. La coadministración con tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg debe ser evitada a menos que las concentraciones plasmáticas de fenitoína y nevirapina puedan ser monitoreadas.
Ácido valproico/ Nevirapina	No hay estudios formales de interacción disponibles	Si se coadministra con tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg las concentraciones plasmáticas de ácido valproico deben ser monitoreadas.
ANTICONCEPTIVOS Anticonceptivos hormonales		
Etinilestradiol/noretindrona (EE 00.35 mg/NET 1.0 mg, dosis única/ Nevirapina(en estado estable)	EE: AUC ↓ promedio 20% NET: AUC ↓ promedio 19% C _{max} ↓ promedio 16%	Una dosis adecuada para anticonceptivos hormonales (excepto para DMPA tal como se detalla a continuación) en combinación con nevirapina con respecto a la eficacia y la seguridad no ha sido establecido. El uso concomitante de los anticonceptivos orales diferentes a DMPA con tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg no está recomendado.

DMPA/ Nevirapina (en estado estable)	DMPA: Pk ↔ Nevirapina: AUC ↑ 20%	No se requiere un ajuste de la dosis de nevirapina. Las tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg pueden ser usados de manera concomitante con DMPA.
OTROS		
Metadona/ Nevirapina /Estavudina	Metadona: AUC ↓ promedio 65% C _{max} ↓ promedio 50% Estavudina AUC ↓ 23%	Los pacientes mantenidos con metadona que inician terapia con nevirapina deben ser monitoreados para evidencia de retiro de síntomas narcóticos y la dosis de la metadona debe ser ajustada de manera acorde. No se requiere una alteración de la dosis de las tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg cuando se usan de manera concomitante con la metadona.
Warfarina/ Nevirapina	Hay interacción compleja con potencial para ambos y tiende a disminuir el tiempo de coagulación.	Se requiere de un monitoreo cercano de la coagulación ya que el efecto de la interacción puede cambiar durante las primeras semanas de la coadministración o después de la suspensión de las tabletas dispersables de Lamivudina/Nevirapina/ Zidovudina 30 mg/50 mg/ 60 mg
Hierba de San Juan (Hypericum perforatum)/ Nevirapina		Debido a que se espera que la coadministración de la Hierba de San Juan y la Nevirapina disminuya la exposición de la Nevirapina, la coadministración de las tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg y la Hierba de San Juan está contraindicada.
Doxorubicina/zidovudina		El uso concomitante de tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg y doxorubicina debe llevarse a cabo con precaución debido a una posible adición de hematotoxicidad.

Dosificación y Grupo Etario:

La terapia debe ser prescrita por un médico experimentado en el manejo de la infección por VIH.

Para situaciones donde hay que discontinuar o reducir la dosis de uno de los componentes de las tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg /

Zidovudina 60 mg, es necesario separar las preparaciones de lamivudina, nevirapina y zidovudina y usarlas de esta manera.

Las tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg es una combinación de dosis fija, y no puede ser usado durante las dos semanas de inducción de la terapia de nevirapina.

Las tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg pueden ser tomadas con o sin alimento.

Niños pesando menos de 25 kg:

Peso del niño	Número de tabletas	
	Mañana	Tarde
3 kilos a menos de 6 kilos	1	1
6 kilos a menos de 10 kilos	2	1
10 kilos a menos de 14 kilos	2	2
14 kilos a menos de 20 kilos	3	2
20 kilos a menos de 25 kilos	3	3

Los niños que pueden tragar la tableta de manera confiable, deben tragar la tableta completa.

Para niños muy pequeños que no pueden tragar la tableta completa, la tableta debe ser disuelta en 10 ml de agua potable antes de la administración.

Niños pesando más de 25 kg, adolescentes y adultos:

Para este grupo de pacientes hay otra fijación de dosis con mayores cantidades de las sustancias activas (ej, lamivudina 150 mg, nevirapina 200 mg y zidovudina 300 mg) disponible.

Ajuste de dosis:

Pacientes con reacciones hematológicas adversas

La suspensión de las tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg y la sustitución de zidovudina puede ser considerada en pacientes cuyos niveles de hemoglobina o el conteo de neutrófilos caiga a niveles clínicamente significativos.

Falla renal:

Debido a que el ajuste de dosis de zidovudina y lamivudina está recomendado en pacientes con falla renal (depuración de creatinina <50 ml/min), preparaciones de lamivudina, nevirapina y zidovudina independientes deben ser suministradas en esta situación.

Falla hepática:

Las tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg están contraindicados en pacientes con falla hepática severa. En pacientes con falla hepática moderada la reducción de la dosis puede ser necesaria, pero, debido a la gran variedad en las exposiciones de zidovudina, no se pueden realizar recomendaciones precisas. Los médicos deben monitorear de cerca a dichos pacientes en busca de signos de toxicidad por zidovudina, y la suspensión de la terapia con las tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg y la dosis de intervalo de ajuste o la sustitución por zidovudina puede ser necesaria.

Suspensión y reintroducción de las tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg:

Se debe tener una consideración especial con la reintroducción segura de la terapia con tabletas dispersables de Lamivudina/Nevirapina/ Zidovudina 30 mg/50 mg/ 60 mg. En pacientes recibiendo el tratamiento de las tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg que ha sido interrumpido por más de 7 días, la terapia debe ser introducida con formulaciones de lamivudina, nevirapina y zidovudina con un periodo de escalamiento de la dosis con nevirapina una vez al día dosificada durante 14 días (la mitad de la dosis de mantenimiento), seguido por un régimen de dos veces al día. Solamente cuando el paciente esté estable con esta triple combinación se puede reiniciar la terapia con las tabletas dispersables de Lamivudina/Nevirapina/ Zidovudina 30 mg/50 mg/ 60 mg.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con Fórmula Médica

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

-Evaluación Farmacológica de la Nueva concentración

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

Composición:

Cada Tableta Dispersable contiene: Lamivudina 30mg; Nevirapina 50mg y Zidovudina 60mg

Forma Farmacéutica: Tabletas Dispersables (Forma de dosis oral sólida)

Infecciones oportunistas:

Los pacientes que reciben la terapia antiretroviral pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección de VIH. Por lo tanto, los pacientes deben permanecer bajo observación clínica rigurosa por parte de médicos especializados en el tratamiento de la infección de VIH.

Transmisión de VIH:

Los pacientes deben ser advertidos que no se ha comprobado que la terapia retroviral actual, elimine el riesgo de transmisión de VIH a otras personas por transmisión sexual o contaminación con sangre. Se deben tomar las medidas de precaución necesarias.

Falla hepática:

Toxicidad hepática severa y que ponen la vida en peligro, incluyendo hepatitis fatal fulminante ha ocurrido en pacientes tratados con nevirapina. Esto se ha presentado principalmente durante las 6 semanas iniciales del tratamiento pero puede ocurrir hasta la semana 18 después del inicio con nevirapina. La toxicidad hepática asociada con nevirapina es una reacción de hipersensibilidad, se cree que inmunomediada, que puede estar o no asociada con una reacción cutánea (brote) y/o síntomas constitucionales, incluyendo fiebre, artralgia, mialgia y malestar general. Los factores relacionados con la toxicidad hepática relacionada con nevirapina en adultos son con el sexo femenino, conteos de CD4, niveles superiores a los basales de alanino-aminotransferasa (ALT), co-infección de hepatitis C y el abuso de alcohol. Mujeres con un conteo celular CD4 >250 células/mm³ presentaron un riesgo 12 veces más alto de toxicidad hepática sintomática que las mujeres con conteo celular CD4 <250 células/mm³. Un incremento del riesgo en 5 veces fue observado en hombres con conteo celular CD4 >400 células/mm³. A menos que el beneficio sobrepase el riesgo, el tratamiento con nevirapina no debe ser iniciado en mujeres adultas con conteos celulares CD4 superiores a 250 células/mm³ o en hombres adultos con conteos celulares CD4 superiores a 400 células/mm³. Estos factores de riesgo también aplican para los niños.

Un monitoreo clínico y de laboratorio intensivo, incluyendo las pruebas de función hepática, deben ser realizados al iniciar la terapia con productos que contienen nevirapina y durante las primeras 6 semanas de tratamiento.

El monitoreo de las transaminasas hepáticas debe ser realizado en el paciente si este experimenta signos o síntomas que puedan sugerir toxicidad hepática (ej, anorexia, náuseas, ictericia, bilirrubina, deposiciones acólicas, hepatomegalia o sensibilidad hepática).

Los pacientes que desarrollen signos o síntomas de toxicidad hepática y/o hipersensibilidad deben ser evaluados médicamente prontamente. Cualquier producto que contenga nevirapina, tal como las tabletas dispersables de lamivudina, nevirapina o zidovudina de 30 mg, 50 mg, 60 mg debe ser discontinuado de manera permanente en cualquier paciente que experimente toxicidad hepática severa.

Se debe tener cuidado cuando se administren las tabletas dispersables de lamivudina, nevirapina o zidovudina 30 mg, 50 mg, 60 mg a cualquier paciente con replicación de infección de hepatitis B crónica (HBV). Descontinuar la lamivudina o la falla virológica después del desarrollo de una resistencia a la lamivudina debido a HBV puede causar deterioro hepático y hepatitis. Si las tabletas dispersables de lamivudina, nevirapina o zidovudina 30 mg, 50 mg, 60 mg son discontinuados en un paciente infectado con HBV, el paciente debe ser monitoreado periódicamente, tanto clínicamente como pruebas de evaluación de funcionamiento hepático (niveles de ALT y bilirrubina) y los marcadores de replicadores de HBV, durante por lo menos 4 meses, y posteriormente como se indique clínicamente.

Los pacientes con hepatitis B o C crónica que han sido tratados con una terapia antiretroviral combinada tienen un incremento en el riesgo de eventos hepáticos severos y potencialmente fatales.

Los pacientes con disfunción hepática pre existente presentan un incremento en la frecuencia de anomalías de la función hepática durante la combinación ART, y deben ser monitoreados de acuerdo con los estándares de práctica actuales. Si hay evidencia del empeoramiento de la enfermedad hepática, se debe considerar la interrupción o suspensión de la terapia.

En pacientes con enfermedad hepática moderada a severa [Child – Pugh puntaje 7 – 15; Clase C] se ha observado una gran variación en la exposición a zidovudina, por lo tanto los médicos deben monitorear de cerca a estos pacientes en busca de signos de toxicidad de zidovudina. El uso de tabletas dispersables de lamivudina, nevirapina o zidovudina 30 mg, 50 mg, 60 mg está contraindicado en pacientes con falla hepática severa.

Reacciones de piel:

El brote es una reacción adversa normal a la nevirapina. Los casos generalmente son ligeros a moderados pero se han presentado casos de reacciones de piel que ponen la vida en riesgo, incluyendo casos de Síndrome de Steven – Johnson y necrosis epidermal tóxica. Estos han sido principalmente reportados durante las primeras 6 semanas de tratamiento, pero pueden ocurrir hasta la semana 18 después de iniciar con nevirapina.

Los pacientes y sus cuidadores deben estar advertidos de reportar los síntomas de una reacción de hipersensibilidad inmediatamente (ej, fiebre, brote, atralgias o mialgias). La rabdomiólisis ha sido observada en pacientes que experimentan reacciones hepáticas o de piel relacionadas con el uso de nevirapina.

La nevirapina debe ser descontinuado de manera permanente en pacientes que experimenten brote severo o brotes acompañados de síntomas sistémicos.

Ni la prednisona ni los antihistamínicos disminuyen la incidencia de brotes asociados a nevirapina.

Los factores relacionados con los brotes por nevirapina son conteos CD4 superiores a la línea basal, niveles de VIH RNA por encima de los niveles basales, sexo femenino, edad adulta y altas concentraciones de nevirapina. Incluso, una falla para seguir la dosificación inicial de 200 mg de nevirapina una vez al día durante el periodo inicial así como un retraso largo entre los síntomas iniciales y la consulta al médico, son factores de riesgo para el desarrollo de reacciones cutáneas serias.

Todos los pacientes con brotes relacionados con nevirapina deben ser evaluados para toxicidad hepática y la nevirapina debe ser descontinuada de manera permanente si las transaminasas hepáticas están elevadas.

La nevirapina no debe ser reiniciada después de reacciones severas de piel.

Inicio y reintroducción de preparaciones conteniendo nevirapina, tales como las tabletas dispersables de lamivudina, nevirapina o zidovudina 30 mg, 50 mg, 60 mg:

Debido a que la nevirapina es un inductor de enzimas hepáticas metabolizadoras de medicamentos, la administración de una dosis terapéutica completa de nevirapina sin una fase de incremento de dosis baja de dos semanas puede producir un exceso en los niveles plasmáticos del medicamento y un potencial incremento en el riesgo para la toxicidad. Por lo tanto, en un paciente que ha interrumpido el tratamiento con tabletas dispersables de lamivudina, nevirapina o zidovudina 30 mg, 50 mg, 60 mg durante más de 7 días y tiene la intención de reiniciar posteriormente, la terapia debe ser reintroducida con formulaciones de lamivudina, zidovudina y nevirapina individuales, con un periodo de incremento con nevirapina una vez al día durante 14 días, seguido de un régimen de mantenimiento de dos veces al día.

Descontinuación de las preparaciones conteniendo nevirapina, tales como tabletas dispersables de lamivudina, nevirapina o zidovudina 30 mg, 50 mg, 60 mg:

Debido a la larga vida media de nevirapina, discontinuar los tabletas dispersables de lamivudina, nevirapina o zidovudina 30 mg, 50 mg, 60 mg sin la institución inmediata de otra terapia antiretroviral efectiva, producirá un periodo de monoterapia de nevirapina de facto. Debido a que la nevirapina tiene una baja barrera a la resistencia, esto puede conllevar a un alto nivel de resistencia a la nevirapina. No hay una estrategia validada para el manejo de este riesgo.

Sin embargo, cubrir el periodo de una lenta eliminación de nevirapina después de discontinuarlo en 2 a 4 semanas de inhibidor de la proteasa potenciado, en caso de un nuevo régimen antiretroviral no es inmediatamente instituido, ha sido sugerido.

Monitoreo hematológico:

Se han reportado anemia, neutropenia y leucopenia en pacientes que reciben preparaciones conteniendo zidovudina, especialmente en pacientes con enfermedad de VIH avanzada (reserva de la médula ósea pobre) o bajos niveles de vitamina B12 en suero, y usualmente después de por lo menos 4 a 6 semanas de tratamiento.

Por lo tanto, se recomienda que los parámetros hematológicos sean monitoreados periódicamente en pacientes recibiendo tabletas dispersables de lamivudina, nevirapina o zidovudina 30 mg, 50 mg, 60 mg, por ejemplo, de la siguiente manera:

***En enfermedad VIH avanzada:** por lo menos cada dos semanas durante los primeros tres meses de terapia con zidovudina, y a partir de ahí, mensualmente.

***En enfermedad VIH temprana (asintomática),** con una frecuencia dependiente de la condición general del paciente: ej, una vez cada mes a tres meses.

Desde la sustitución, una reducción de la dosis o suspensión de la terapia con zidovudina puede ser necesaria en pacientes cuyas concentraciones de hemoglobina o el conteo de neutrófilos caen a niveles clínicamente significativos, preparaciones separadas de lamivudina, nevirapina y, si es adecuado, zidovudina debe ser administrado (refiérase al Resumen de las Características del Producto de productos únicamente conteniendo zidovudina).

Acidosis láctica:

La acidosis láctica es rara pero severa, es una complicación que pone en riesgo la vida asociada con el uso de INTR. La acidosis láctica puede ocurrir después de algunos o varios meses de tratamiento. Los pacientes con hiperlactacemia pueden ser asintomáticos, críticamente enfermos o presentar síntomas no específicos como disnea, fatiga, náuseas, vómito, diarrea y dolor abdominal. Los factores de riesgo para la acidosis láctica relacionada con INTR incluyen el sexo femenino y la obesidad.

Los pacientes con riesgos incrementados deben ser clínicamente monitoreados de cerca. El tamizaje para hiperlactacemia en pacientes asintomáticos tratados con INTRs, no está recomendado. Los pacientes sintomáticos generalmente tienen niveles >5 mmol/l y requiere de la suspensión de todos los INTR, incluyendo lamivudina y zidovudina. Los niveles de ácido láctico >10 mmol/l usualmente son emergencias médicas.

Lipodistrofia:

La combinación de la terapia antiretroviral también ha sido asociada con la redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes infectados con VIH. Un mayor riesgo de lipodistrofia ha sido asociado con edades altas, mayor duración de TAR y alteraciones metabólicas relacionadas. El examen clínico debe incluir una evaluación de los signos físicos de la distribución de la grasa. La medición de los lípidos séricos y la glucosa sanguínea en ayunas. Así como el manejo adecuado de los desórdenes lipídicos deben ser considerados.

Pancreatitis:

El tratamiento con tabletas dispersables de lamivudina, nevirapina o zidovudina 30 mg, 50 mg, 60 mg debe ser suspendido de manera inmediata si hay síntomas o signos clínicos o anormalidades de laboratorio que sugieran la presencia de pancreatitis.

Disfunción mitocondrial:

Se ha demostrado in vivo e in vitro que los análogos de nucleótidos o nucleósidos causan un grado variable de daño mitocondrial. Ha habido reportes de disfunción mitocondrial en infantes VIH negativos con exposiciones en útero y/o postnatal a análogos nucleósidos. Los principales eventos adversos reportados son desórdenes hematológicos (anemia y neutropenia) y desórdenes metabólicos (hiperlactacemia, hiperlipasemia). Estos eventos generalmente son transitorios. El inicio tardío de algunos desórdenes neurológicos han sido reportados (hipertonía, convulsiones, comportamiento anormal). Si estos desórdenes neurológicos son permanentes o transitorios actualmente se desconoce. Cualquier niño expuesto en el útero a análogos nucleótidos o nucleósidos, incluso niños VIH negativos, deben tener un seguimiento clínico y de laboratorio completo y deben ser estudiados a fondo para un posible desorden mitocondrial en caso de presentar signos o síntomas relevantes. Sin embargo, estas consideraciones no afectan las recomendaciones de uso nacionales actuales de la terapia antiretroviral en mujeres embarazadas para la prevención de la transmisión vertical de VIH.

Síndrome de reactivación inmune:

En pacientes infectados con VIH con pre existencia de inmunodeficiencia severa dentro de las primeras semanas o meses del inicio de la combinación de ART se

puede presentar una reacción inflamatoria patógenos oportunistas asintomáticos o residuales (ej, retinitis por CMV, infección micobacterial, Pneumocystis pneumonia) y causar condiciones clínicas severas o empeoramiento de los síntomas. El tratamiento debe ser instituido cuando sea necesario.

Osteonecrosis:

A pesar de que la etiología es considerada multifactorial (incluyendo los factores de riesgo tales como el uso de corticoides, el consumo de alcohol, inmunosupresión severa e índice de masa corporal alto), los casos de osteonecrosis han sido reportados, particularmente en pacientes adultos con VIH avanzado y/o una exposición por un largo periodo de tiempo a una combinación ART. Los pacientes deben ser advertidos de buscar ayuda médica en caso de que experimenten dolores articulares, rigidez articular o dificultad en los movimientos.

Profilaxis posterior a la exposición:

Hepatotoxicidad seria (incluyendo falla hepática que requiera de trasplante, en primera instancia) ha sido reportada en pacientes no infectados con VIH que reciben múltiples dosis de nevirapina en el contexto de la profilaxis post exposición, un uso no aprobado. Los productos conteniendo nevirapina no deben ser usados con este objetivo.

Advertencias relacionadas con los excipientes:

Las tabletas dispersables de lamivudina, nevirapina o zidovudina 30 mg, 50 mg, 60 mg contienen aspartame, que es fuente de fenilalanina. Puede causar daño en personas con fenilcetonuria.

Reacciones Adversas:

Debido a que las tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg contienen lamivudina, nevirapina y zidovudina, el tipo y la severidad de las reacciones adversas con cada uno de los componentes deben ser esperadas. No hay evidencia de toxicidad adicional debido a la administración concurrente de estos tres agentes.

La siguiente lista de efectos colaterales se basa en datos de pacientes adultos.

Las reacciones más frecuentemente reportadas son brote, dolor de cabeza, náuseas, diarrea, dolor abdominal y mialgia. Las reacciones adversas severas más comunes incluyen anemia (que puede requerir transfusiones), neutropenia, leucopenia, reacciones de hipersensibilidad y toxicidad hepática.

Las reacciones adversas consideradas como menos posibles relacionadas con el tratamiento de lamivudina, nevirapina y/o zidovudina están listadas a continuación por sistema del cuerpo, clase de órgano y frecuencia absoluta.

Las frecuencias están divididas como muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) o muy raro ($\leq 1/10.000$). Adicionalmente, las reacciones adversas identificadas durante el uso post aprobación de lamivudina, nevirapina y zidovudina, teniendo en cuenta su seriedad y el número de reportes.

Desórdenes de los sistemas sanguíneo y linfático:

Común: Anemia, neutropenia, leucopenia

Poco común: Trombocitopenia, pancitopenia

Raro: Aplasia de las células rojas puras

Muy raro: Anemia aplásica

Desórdenes metabólicos y nutricionales:

Raro: Acidosis láctica

No conocidos: Cambios en la distribución de la grasa corporal, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperlactacemia.

Desórdenes psiquiátricos:

Raro: Ansiedad, depresión

Desórdenes del sistema nervioso:

Muy común: Dolor de cabeza

Común: Mareo e insomnio

Raro: Parestesia, somnolencia, pérdida de la agudeza mental, convulsiones

Desórdenes cardíacos:

Raro: Cardiomiopatía

Desórdenes respiratorios, mediastínicos y torácicos:

Poco común: Disnea

Raro: Tos

Desórdenes de sistema gastrointestinal:

Muy común: Náuseas

Común: Vómito, dolor abdominal y diarrea

Poco común: Flatulencia

Raro: Pancreatitis, pigmentación de la mucosa oral, perversión del gusto, dispepsia

Desórdenes hepatobiliares:

Común: Hepatitis, incremento de las enzimas hepáticas, fosfatasa alcalina y bilirrubina

Poco común: Ictericia

Raro: Falla hepática /hepatitis fulminante, hepatomegalia severa con esteatosis

Desórdenes de piel y tejidos subcutáneos:

Común: Brote (también severo), pérdida de cabello

Poco común: Síndrome de Steven Johnson, urticaria, prurito

Raro: Necrólisis epidermal tóxico, Angioedema, pigmentación de uñas y piel, sudoración

Desórdenes del sistema muscular y tejido conectivo:

Común: Mialgia

Poco común: Miopatía, osteonecrosis

Raro: Atralgia

Desórdenes urinarios y renales:

Raro: Frecuencia urinaria

Desórdenes de los sistemas reproductivo y mamario:

Raro: Ginecomastia

Desórdenes generales y del sitio de aplicación:

Común: Reacciones alérgicas, malestar, fatiga.

Poco común: Astenia, fiebre, dolor generalizado

Raro: Síndrome de hipersensibilidad, anafilaxis, dolor en el pecho, síndrome parecido a la gripa, escalofríos

No conocido: Síndrome de reconstitución inmune

Interacciones:

Debido a que las tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg contienen lamivudina, nevirapina y zidovudina, cualquier interacción que haya sido identificada con estos agentes de manera individual, puede presentarse con las tabletas dispersables de Lamivudina/Nevirapina/ Zidovudina 30 mg/50 mg/ 60 mg.

La lamivudina se ve expuesta a un metabolismo limitado y es casi completamente eliminada por vía. La zidovudina es principalmente eliminada por conjugación hepática a un metabolito inactivo glucoronidado, seguido por excreción renal. La Nevirapina es metabolizada por CYP3A y por CYP2B6. Por lo tanto los inductores/inhibidores de estas vías metabólicas pueden alterar las concentraciones plasmáticas de nevirapina.

Ni la nevirapina ni la zidovudina inhiben la mayor concentración de isoformas del citocromo P450, sin embargo, la nevirapina es un inductor de las enzimas hepáticas del citocromo P450, con una inducción máxima ocurriendo 2 a 4 semanas después del inicio de la terapia con dosis completa. Por lo tanto, las

interacciones con todos los productos medicinales metabolizados por estas vías o que induzcan /inhiban estas isoenzimas pueden ocurrir. Se recomienda precaución cuando se administren estos agentes de manera concomitante con las tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg, especialmente cuando tienen un margen terapéutico estrecho.

La siguiente lista de interacciones, no debe ser tenida en cuenta de manera exhaustiva, pero es más un tipo de representación de las clases de productos de medicamentos en donde se debe tener precaución.

Medicamentos por área terapéutica	Interacción	Recomendaciones relacionadas con la administración de tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg
INFECCIÓN Antiretrovirales		
Didanosina/Nevirapina /Lamivudina /Zidovudina Tenofovir/ Nevirapina /lamivudina /zidovudina Abacavir/ Nevirapina /lamivudina /zidovudina	No hay interacción	
Emtricitabina/lamivudina		Debido a la Resistencia de superposición y la ausencia de efectos retrovirales adicionales, las tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg no deben ser coadministrados con emtricitabina.
Estavudina / Zidovudina		Debido a que no hay efectos adicionales in vivo, y el antagonismo in vitro, las tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg no deben ser coadministrados con estavudina.
Análogos no nucleósidos		

Efavirenz/ Nevirapina		Debido a la toxicidad agregada y a la ausencia de beneficios en términos de eficacia cuando la nevirapina y efavirenz son coadministrados, tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg no deben ser administrados de manera concomitante con efavirenz.
Inhibidores de la proteasa		
Fosamprenavir (1400 mg dos veces al día)/ Nevirapina	Amprenavir AUCss ↓ 37% C _{min} ↓ 39% (controles históricos)	Fosamprenavir no potencializado y tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg no deben ser coadministrados.
Fosamprenavir/rtv (700/100 mg dos veces al día) / Nevirapina /lamivudina /zidovudina	Amprenavir AUCss ↓ 11% C _{min} ↓ 19% (controles históricos)	No se recomienda un ajuste en la dosis cuando las tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg se coadministra con fosamprenavir/rtv.
Saquinavir (HGC)/rtv / Nevirapina	No hay datos disponibles	
Indinavir (800 mg cada 8 horas) / Nevirapina	Indinavir: AUC ↓ promedio 31%, C _{min} ↓ promedio 44% Nevirapina: ↔	El tratamiento concomitante con tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg con indinavir no potencializado no está recomendado. El tratamiento concomitante con ritonavir potencializado indinavir está recomendado solamente si es posible hacer un monitoreo terapéutico del medicamento (TDM).
Ritonavir (rtv, 600 mg dos veces al día) / Nevirapina / lamivudina / zidovudina	No hay interacción	

Nelfinavir (750 mg bajo prescripción médica) / Nevirapina	Nelfinavir: (+metabolito activo) AUC ↓ promedio 20%, C _{min} ↓ promedio 35%	Un incremento en la dosis de nelfinavir puede ser necesario. El tratamiento concomitante con tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg está recomendado solamente si TDM está disponible.
Lopinavir/rtv (400/100 mg cápsulas dos veces al día) / Nevirapine	Lopinavir: AUC ↓ promedio 27%, C _{min} ↓ promedio 44% No hay datos disponibles para lopinavir/rtv tabletas.	En adultos, se recomienda un incremento del 25% en la dosis de lopinavir/ ritonavir. Para la dosificación en niños cuando se coadministra con nevirapina, ver la información del producto lopinavir/ ritonavir.
Atazanavir/rtv (300/100 mg) / Nevirapina	Atazanavir : AUC ↓ Promedio 40% C _{min} ↓ 78%	El uso concomitante de tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg g no está recomendado.
Tipranavir/rtv (varias dosis) / Nevirapina	Nevirapina: AUC ↓ 0-25%	El uso concomitante de tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg no está recomendado debido a una posible hepatotoxicidad adicional.
Darunavir/rtv (300-400/100 mg dos veces al día) / / Nevirapina / lamivudina / zidovudina	No hay una interacción significativa	
Antivirales		
Ribavirina/zidovudina		Exacerbación de la anemia a causa de ribavirina ha sido reportada cuando la zidovudina hace parte del régimen de VIH, por lo tanto, la combinación de tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg y ribavirina debe ser evitada si es

		posible.
Antifungicos		
Ketoconazol (400 g una vez al día en estado estable) / Nevirapina	Ketoconazol: AUC ↓ Promedio 72%, C _{max} ↓ Promedio 44% nevirapina: AUC ↑ 15-28%,	El uso concomitante de tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg con ketoconazol no está recomendado. Una disminución similar en la concentración de itraconazol es posible.
Fluconazole / Nevirapina / zidovudina	Fluconazol pk ↔ Nevirapina: AUC ↑≈ 100% zidovudina AUC ↑ 74%	Cuando las tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg se suministra de manera concurrente con fluconazol, los pacientes deben ser monitoreados de cerca en busca de signos de toxicidad por nevirapina y/o zidovudina.
Antibacteriales/Antituberculosos		
Claritromicina / Nevirapina	Claritromicina: AUC ↓ promedio 31% C _{min} ↓ promedio 56% 14-OH claritromicina (metabolito activo): AUC ↑ promedio 42% C _{max} ↑ promedio 47% Nevirapina: AUC ↑ promedio 26% C _{min} ↑ promedio 28% C _{max} ↑ promedio 24%	El significado clínico de la interacción farmacocinética es desconocido. Cuando se coadministra con tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg no se recomienda ajustar la dosis. Sin embargo, si es posible, considere usar azitromicina en lugar de claritromicina.

Rifampicina (en estado estable) / Nevirapina	Rifampicina: pk ↔ Nevirapina: AUC ↓ Promedio 58% C_{min} ↓ promedio 68% C_{max} ↓ promedio 50%	Debido a que ni las dosis adecuadas de nevirapina cuando es suministrada de manera concomitante con rifampicina ni la seguridad de esta combinación ha sido establecida, el uso concomitante de tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg y la rifampicina no está recomendado.
Rifabutina / Nevirapina (ambos en estado estable)	Rifabutina: AUC ↑ promedio 17% C_{max} ↑ promedio 28% 25-O-desacteilrifabutin (metabolito activo): AUC ↑ promedio 24% C_{max} ↑ promedio 29% Nevirapina: pk ↔	Debido a la alta variación intersujetos, hay una gran variación en la exposición de rifabutina con el riesgo de una alta toxicidad de rifabutina puede ocurrir en algunos pacientes. Se debe tener precaución cuando se administren tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg y rifabutina de manera concomitante.
Trimetoprim/sulfametoxazol/Lamivudina	Lamivudina AUC ↑ 40%	No se requiere un ajuste de la dosis cuando tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg se coadministran con trimetoprim/sulfametoxazol.
Antimalaria		
Atovaquone/ Nevirapina Chloroquine/ Nevirapina Mefloquine/ Nevirapina Proguanil/ Nevirapina Sulfadoxine/ Nevirapina Pyrimethamine/ Nevirapina	No hay estudios formales de interacción disponibles	La interacción de medicamentos y la seguridad en la coadministración con nevirapina u otros componentes de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg no han sido evaluados sistemáticamente. Sobre un base teórica, las interacciones clínicamente significativos con Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg son poco probables.

Quinina/ Nevirapina	No hay estudios formales de interacción disponibles	La Quinina es extensivamente metabolizada por CYP3A. La co-administración con productos que contienen nevirapina tal como las tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg puede disminuir la exposición de la quinina y reducir el efecto antimalaria.
Artemisinina y sus derivados / Nevirapina	No hay estudios formales de interacción disponibles	Artemisinina y sus derivados son transformados en metabolitos activos por CYP3A. La exposición puede verse disminuida por nevirapina. Los datos empíricos son deficientes y las posibles consecuencias clínicas son desconocidas.
Amodiaquina/Artesunato/ Nevirapina	No hay estudios formales de interacción disponibles	El co-tratamiento debe ser realizado con precaución.
Lumefantrina/ Nevirapina Halofantrina/ Nevirapina	No hay estudios formales de interacción disponibles	Estos agentes son metabolizados por CYP3A; por lo tanto la coadministración con nevirapina puede disminuir la exposición. El co-tratamiento de tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg con estos agentes no está recomendado.
ANTICONVULSIVANTES		
Fenitoína/ Nevirapina	No hay estudios formales de interacción disponibles	Las depuraciones de la fenitoína y la nevirapina parece ser que se incrementan. La coadministración con tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg debe ser evitada a menos que las concentraciones plasmáticas de fenitoína y nevirapina puedan ser monitoreadas.
Ácido valproico/ Nevirapina	No hay estudios formales de interacción disponibles	Si se coadministra con tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg las concentraciones plasmáticas de ácido valproico deben ser monitoreadas.

ANTICONCEPTIVOS Anticonceptivos hormonales		
Etinilestradiol/noretindrona (EE 00.35 mg/NET 1.0 mg, dosis única/ Nevirapina(en estado estable)	EE: AUC ↓ promedio 20% NET: AUC ↓ promedio 19% C_{max} ↓ promedio 16%	Una dosis adecuada para anticonceptivos hormonales (excepto para DMPA tal como se detalla a continuación) en combinación con nevirapina con respecto a la eficacia y la seguridad no ha sido establecido. El uso concomitante de los anticonceptivos orales diferentes a DMPA con tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg no está recomendado.
DMPA/ Nevirapina (en estado estable)	DMPA: Pk ↔ Nevirapina: AUC ↑ 20%	No se requiere un ajuste de la dosis de nevirapina. Las tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg pueden ser usados de manera concomitante con DMPA.
OTROS		
Metadona/ Nevirapina /Estavudina	Metadona: AUC ↓ promedio 65% C_{max} ↓ promedio 50% Estavudina AUC ↓ 23%	Los pacientes mantenidos con metadona que inician terapia con nevirapina deben ser monitoreados para evidencia de retiro de síntomas narcóticos y la dosis de la metadona debe ser ajustada de manera acorde. No se requiere una alteración de la dosis de las tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg cuando se usan de manera concomitante con la metadona.
Warfarina/ Nevirapina	Hay interacción compleja con potencial para ambos y tiende a disminuir el tiempo de coagulación.	Se requiere de un monitoreo cercano de la coagulación ya que el efecto de la interacción puede cambiar durante las primeras semanas de la coadministración o después de la suspensión de las tabletas dispersables de Lamivudina/Nevirapina/ Zidovudina 30 mg/50 mg/ 60 mg

Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)/ Nevirapina		Debido a que se espera que la coadministración de la Hierba de San Juan y la Nevirapina disminuya la exposición de la Nevirapina, la coadministración de las tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg y la Hierba de San Juan está contraindicada.
Doxorubicina/zidovudina		El uso concomitante de tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg y doxorubicina debe llevarse a cabo con precaución debido a una posible adición de hematotoxicidad.

Dosificación y Grupo Etario:

La terapia debe ser prescrita por un médico experimentado en el manejo de la infección por VIH.

Para situaciones donde hay que discontinuar o reducir la dosis de uno de los componentes de las tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg, es necesario separar las preparaciones de lamivudina, nevirapina y zidovudina y usarlas de esta manera.

Las tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg es una combinación de dosis fija, y no puede ser usado durante las dos semanas de inducción de la terapia de nevirapina.

Las tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg pueden ser tomadas con o sin alimento.

Niños pesando menos de 25 kg:

Peso del niño	Número de tabletas	
	Mañana	Tarde
3 kilos a menos de 6 kilos	1	1
6 kilos a menos de 10 kilos	2	1
10 kilos a menos de 14 kilos	2	2
14 kilos a menos de 20 kilos	3	2
20 kilos a menos de 25 kilos	3	3

Los niños que pueden tragar la tableta de manera confiable, deben tragar la tableta completa.

Para niños muy pequeños que no pueden tragar la tableta completa, la tableta debe ser disuelta en 10 ml de agua potable antes de la administración.

Niños pesando más de 25 kg, adolescentes y adultos:

Para este grupo de pacientes hay otra fijación de dosis con mayores cantidades de las sustancias activas (ej, lamivudina 150 mg, nevirapina 200 mg y zidovudina 300 mg) disponible.

Ajuste de dosis:

Pacientes con reacciones hematológicas adversas

La suspensión de las tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg y la sustitución de zidovudina puede ser considerada en pacientes cuyos niveles de hemoglobina o el conteo de neutrófilos caiga a niveles clínicamente significativos.

Falla renal:

Debido a que el ajuste de dosis de zidovudina y lamivudina está recomendado en pacientes con falla renal (depuración de creatinina <50 ml/min), preparaciones de lamivudina, nevirapina y zidovudina independientes deben ser suministradas en esta situación.

Falla hepática:

Las tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg están contraindicados en pacientes con falla hepática severa. En pacientes con falla hepática moderada la reducción de la dosis puede ser necesaria, pero, debido a la gran variedad en las exposiciones de zidovudina, no se pueden realizar recomendaciones precisas. Los médicos deben monitorear de cerca a dichos pacientes en busca de signos de toxicidad por zidovudina, y la suspensión de la terapia con las tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg y la dosis de intervalo de ajuste o la sustitución por zidovudina puede ser necesaria.

Suspensión y reintroducción de las tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg:

Se debe tener una consideración especial con la reintroducción segura de la terapia con tabletas dispersables de Lamivudina/Nevirapina/ Zidovudina 30 mg/50 mg/ 60 mg. En pacientes recibiendo el tratamiento de las tabletas dispersables de Lamivudina 30 mg /Nevirapina 50 mg / Zidovudina 60 mg que ha sido interrumpido por más de 7 días, la terapia debe ser introducida con formulaciones de lamivudina, nevirapina y zidovudina con un periodo de escalamiento de la dosis con nevirapina una vez al día dosificada durante 14 días (la mitad de la dosis de mantenimiento), seguido por un régimen de dos veces al día. Solamente cuando el paciente esté estable con esta triple combinación se puede reiniciar la terapia

con las tabletas dispersables de Lamivudina/Nevirapina/ Zidovudina 30 mg/50 mg/ 60 mg.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con Fórmula Médica

Norma farmacológica: 4.1.3.0.N30

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

3.1.6.4. PLAQUESYN

Expediente : 200113326
 Radicado : 2016110247
 Fecha : 11/08/2016
 Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S
 Fabricante : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición: Cada cápsula con microgranulo recubierto para liberación controlada contiene ácido acetil salicílico (asa), 162.5 mg

Forma Farmacéutica: Cápsulas con microgránulos recubiertos para liberación controlada

Indicaciones:

*Reducción del riesgo de muerte e infarto de miocardio (IM) en pacientes con enfermedad arterial coronaria crónica, como los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio o angina de pecho inestable o con angina estable crónica.

*Reducción del riesgo de muerte y accidente cerebrovascular recurrente en pacientes que han sufrido un ictus isquémico o ataque isquémico transitorio.

Limitación de uso: No se debe utilizar en situaciones donde se requiere un rápido inicio de acción, como el tratamiento del infarto agudo de miocardio, o antes de una intervención coronaria percutánea.

Contraindicaciones:

Pacientes con hipersensibilidad a anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs).

Pacientes con el síndrome de asma, rinitis y pólipos nasales. Puede causar urticaria severa, angioedema, o broncoespasmo.

Precauciones y Advertencias:

*Riesgo de hemorragia: Aumento del riesgo de sangrado. Los factores de riesgo para el sangrado incluyen el uso de otros fármacos que aumentan el riesgo de sangrado (por ejemplo, anticoagulantes, agentes antiplaquetarios, y el uso crónico de AINEs).

*Enfermedad Ulcerosa Péptica: puede causar ulceración gástrica y hemorragia. Se debe evitar en pacientes con antecedentes de enfermedad de úlcera péptica activa.

*Toxicidad fetal: El ASA puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. El uso de ASA durante las últimas etapas del embarazo puede causar bajo peso al nacer, aumento de la incidencia de hemorragia intracraneal en niños prematuros, mortinatos y muerte neonatal.

Debido a que los AINEs pueden causar el cierre prematuro del conducto arterioso fetal, se debe evitar este fármaco en el tercer trimestre del embarazo.

Reacciones Adversas:

Experiencia en ensayos clínicos: La siguiente es una lista de reacciones adversas que han sido reportados en la literatura para los productos que contienen ASA a dosis bajas.

*Sistema Nervioso Central: Agitación, edema cerebral, coma, confusión, mareos, dolor de cabeza, letargo, convulsiones.

*Líquidos y electrolitos: hiperpotasemia, acidosis metabólica, alcalosis respiratoria.

*Gastrointestinales: Dispepsia, elevación de las enzimas hepáticas, hepatitis, síndrome de Reye.

*Renal: Nefritis intersticial, necrosis papilar, proteinuria, insuficiencia renal e insuficiencia.

Interacciones:

*Alcohol: No tomar este medicamento 2 horas antes o 1 hora después de consumir alcohol. El alcohol puede interferir con las propiedades de liberación controlada de Plaquesyn.

*Inhibidores del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA): En pacientes de edad avanzada, con depleción de volumen (como las relativas a la terapia con diuréticos), o que tienen comprometida la función renal, la administración simultánea de AINEs, con los inhibidores del SRAA, puede causar deterioro de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda. Estos efectos son generalmente reversibles. Se debe vigilar periódicamente la función renal en pacientes que reciben este fármaco con inhibidores del SRAA.

Los AINES pueden atenuar los efectos antihipertensivos de los inhibidores del SRA.

*Anticoagulantes y Antiplaquetarios: Se aumenta el riesgo de sangrado.

*Anticonvulsivos: Los salicilatos pueden desplazar la fenitoína y el ácido valproico de su unión a proteínas, conduciendo a una probable disminución en la concentración total de fenitoína y a un aumento en los niveles de ácido valproico plasmático.

*Metotrexato: Los salicilatos pueden inhibir el aclaramiento renal del metotrexato, lo que conduce a toxicidad de la médula ósea, especialmente en los ancianos o en los pacientes con función renal alterada.

*Fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs): El uso concurrente de ASA con otros AINEs aumenta el riesgo de sangrado y puede resultar en insuficiencia renal. El ibuprofeno puede interferir con el efecto antiagregante plaquetario de la aspirina a dosis bajas. Los pacientes que utilizan ASA a dosis bajas y toman una dosis única de 400 mg de ibuprofeno, deben tomar el ibuprofeno al menos 2-4 horas o más, después de la ingestión de ASA. Se deberían esperar unas 8 horas después de la dosificación de ibuprofeno, antes de dar la aspirina, para evitar una interferencia significativa. Los AINEs no selectivos pueden interferir con el efecto antiplaquetario de la aspirina a dosis bajas.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada es de 162,5mg por día, tomada con un vaso lleno de agua, a la misma hora cada día.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con Fórmula Médica

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

-Evaluación Farmacológica de la Nueva concentración

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.

3.1.6.5. NATH 7.5 mg CÁPSULAS

Expediente : 20104797
 Radicado : 2016007908
 Fecha : 19/07/2016
 Interesado : Procaps S.A
 Fabricante : Procaps S.A

Composición: Cada Cápsula de gelatina dura contiene: Paroxetina Mesilato 9.69mg equivalente a Paroxetina Base 7.5mg

Forma farmacéutica: Cápsula Dura

Indicaciones: Tratamiento de los Síntomas Vasomotores (SVM) moderados a severos, asociados con la menopausia.

Contraindicaciones: Uso concomitante con inhibidores de la Monoamino Oxidasa (IMAO) o por lo menos 14 días después de su retiro. Uso concomitante de Tioridazina, Pimozida, Hipersensibilidad a la Paroxetina o a cualquiera de los ingredientes de la fórmula. Embarazo y Lactancia.

Precauciones y Advertencias:

Monitorear suicidios o cambios de comportamiento, síndrome serotoninérgico, reducción de la eficacia del tamoxifeno, riesgo de sangrado anormal, hiponatremia, fracturas, detectar trastorno bipolar y monitorear manía/hipomanía, precaución en pacientes con historia de convulsiones, glaucoma agudo de ángulo cerrado, acatisia, alteración cognitiva o motora.

Reacciones Adversas:

Cefalea. Fatiga, malestar, letargo, náuseas y vómitos.

Interacciones:

No se ha realizado ningún estudio de interacción medicamentosa con Paroxetina 7.5mg.

Otras posibles interacciones medicamentosas significativas:

*Inhibidores de la Monoaminoxidasa (IMAO)

*Las reacciones adversas serias como el síndrome serotoninérgico, se han reportado en pacientes que reciben concomitantemente un ISRS y un IMAO, en pacientes que iniciaron con un ISRS que recientemente recibieron un IMAO y en pacientes que iniciaron con un IMAO y que recientemente recibieron ISRS. Por lo tanto, está contraindicado el uso concomitante de un IMAO con Paroxetina 7.5mg o el uso de paroxetina 7.5mg y un IMAO dentro de los 14 días del uno con el otro.

Medicamentos Serotoninérgicos

Si se justifica clínicamente el uso concomitante de Paroxetina 7.5mg con otros medicamentos Serotoninérgicos (p.ej., Triptanos, Antidepresivos Tricíclicos, Fentanilo, Litio, Tramadol, Triptófano, Buspirona y la Hierba de San Juan), considerar el aumento del riesgo del síndrome serotoninérgico y observar cuidadosamente al paciente particularmente durante el inicio del tratamiento.

Puede ocurrir una interacción entre Paroxetina y Triptófano cuando son coadministrados. Se han reportado reacciones adversas, que consisten principalmente de cefalea, náuseas, sudoración y mareos cuando el triptófano se administra a pacientes tratados con Paroxetina. En consecuencia, no se recomienda el uso concomitante de Paroxetina 7.5mg con triptófano.

Si se justifica el uso concomitante de Paroxetina 7.5mg con un medicamento serotoninérgico, observar cuidadosamente al paciente, particularmente durante el inicio del tratamiento. Se han presentado reportes posteriores al mercadeo de síndrome serotoninérgico con el uso de un ISRS y un triptano.

Paroxetina 7.5mg contiene Paroxetina, la cual es también el principio activo de otros medicamentos. No se recomienda el uso concomitante de Paroxetina 7.5mg con otros Paroxetina 7.5mg que contengan Paroxetina.

Fármacos que interfieren con la Hemostasis (p.ej., AINE, aspirina y warfarina)

Se han reportado alteraciones de la coagulación, incluyendo aumento del sangrado, cuando los ISRS son coadministrados con AINE, aspirina y warfarina u otros fármacos que afectan la coagulación. Puede haber una interacción farmacodinámica entre Paroxetina y warfarina que provoca una mayor diátesis hemorrágica a pesar de que no se altere el tiempo de protrombina. Es importante realizar monitoreo cuidadoso a los pacientes que reciben terapia con warfarina cuando se inicia o se suspende la terapia con Paroxetina 7.5mg

Dosificación y Grupo Etario:

7.5mg una vez al día, antes de acostarse, con o sin alimentos.

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. 2016006634 generado por concepto emitido mediante Acta No. 10 de 2016, numeral 3.1.5.4., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica del medicamento
- Inclusión en las Normas Farmacológicas

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no se ajustó a lo solicitado en el Acta No. 10 de 2016, numeral 3.1.5.4., y la información presentada con respecto al estudio de 2016 es incompleta la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el para el producto de la referencia.

3.1.9. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN Y POSOLOGÍA

3.1.9.1 FLEBOGAMMA 10% DIF 10 g/100 mL SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN FLEBOGAMMA 10% DIF SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 5 g/50 mL FLEBOGAMMA 10% DIF SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 20 g/200 mL

Expediente : 20060125 / 20069838 / 20069839

Radicado : 2016102773 / 2016102774 / 2016102777

Fecha : 29/07/2016

Interesado : Dentons Cardenas & Cardenas Abogados Propiedad Intelectual Ltda.

Composición:

Cada vial de 100 mL contiene inmunoglobulina humana normal 10 g

Cada vial de 50 mL contiene inmunoglobulina humana normal 5 g

Cada vial de 200 mL contiene inmunoglobulina humana normal 20 g

Forma farmacéutica: Solución para perfusión

Indicaciones: Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia primaria. Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia secundaria. Sida congénito. Hipogammaglobulinemia (< 4 g/l) en pacientes después de un trasplante alogénico de células madre

hematopoyéticas. Inmunomodulación: trombocitopenia inmune primaria. Síndrome de guillain barré. Enfermedad de kawasaki.

Contraindicaciones: No use flebogamma 10% DIF: si usted es alérgico (hipersensible) a las inmunoglobulinas humanas o a cualquier otro componente de flebogamma 10% DIF. Si usted tiene deficiencia de inmunoglobulina del tipo IGA en sangre o ha desarrollado anticuerpos a IGA si usted tiene intolerancia a la fructosa, enfermedad genética poco frecuente que consiste en que no se produce la enzima encargada de fragmentar la fructosa. En bebés y niños pequeños, la intolerancia hereditaria a la fructosa puede no haber sido diagnosticada y podría ser fatal, por lo que no deben recibir este medicamento.

Precauciones y advertencias: precauciones especiales: sorbitol: cada ml este medicamento contiene 50 mg de sorbitol. Aquellos pacientes que padezcan problemas hereditarios poco comunes de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento. En otros pacientes, en caso de que se hubiera administrado sin haber realizado dicha comprobación y se sospeche de la presencia de intolerancia a la fructosa, se deberá detener inmediatamente la perfusión, proceder a restablecer el nivel normal de glicemia y estabilizar la función orgánica mediante cuidados intensivos. No son de esperar interferencias en la determinación de los niveles de glucosa en sangre. es altamente recomendable que cada vez que se administre flebogamma 10% dif a un paciente, se deje constancia del nombre del medicamento y del número de lote administrado a fin de mantener una relación entre el paciente y el lote del producto.

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

- Modificación de dosificación
- Contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Información para prescribir allegada mediante Radicados 2016102773 / 2016102774 / 2016102777

Nueva dosificación:

Esta información está destinada únicamente a médicos o profesionales del sector sanitario (ver sección 3 para más información):

Posología y forma de administración

La dosis y el régimen de dosificación dependen de la indicación.

En el tratamiento de reposición es necesario individualizar el régimen de dosificación para cada paciente según la respuesta clínica y farmacocinética. Puede emplearse el siguiente régimen de dosificación como guía orientativa.

La posología recomendada se describe en la siguiente tabla:

Flebogamma® 10% Dif debe administrarse por vía intravenosa a una velocidad inicial de 0,01 ml/kg/min durante los primeros 30 minutos. Si se tolera bien, aumentar la velocidad a 0,02 ml/kg/min durante los segundos 30 minutos. De nuevo, si se tolera bien, aumentar la velocidad a 0,04 ml/kg/min durante los terceros 30 minutos. Si el paciente tolera bien la administración se puede ir incrementando adicionalmente 0,02 ml/kg/min a intervalos de 30 minutos, hasta un máximo de 0,08 ml/kg/min.

Se ha probado que la frecuencia de las reacciones adversas de IgIV incrementa con la velocidad de perfusión. La velocidad de administración debería ser lenta en las administraciones iniciales. Si no se producen reacciones adversas, la velocidad para perfusiones posteriores puede aumentarse gradualmente hasta alcanzar la velocidad máxima. Para pacientes que han sufrido reacciones adversas, es aconsejable reducir la velocidad de administración en perfusiones sucesivas, limitando la velocidad máxima a 0,04 ml/kg/min o administrar IgIV a una concentración de 5%.

Población pediátrica

Puesto que la posología para cada indicación va acorde al peso corporal y se ajusta al resultado clínico de las condiciones arriba indicadas, la posología en los niños no difiere de la indicada para los adultos.

Nuevas contraindicaciones, precauciones ya dvertencias:

Contraindicaciones

Pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana). Pacientes con deficiencia de IgA (<0,05g/l). Intolerancia a inmunoglobulinas humanas especialmente en pacientes con anticuerpos anti-IgA.

Intolerancia a la fructosa:

En bebés y niños pequeños (0-2 años), la intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) puede no haber sido diagnosticada y podría ser fatal, por lo que no deben recibir este medicamento.

Incompatibilidades

Flebogamma® 10% Dif no debe mezclarse con otros medicamentos o soluciones intravenosas y debe administrarse utilizando una vía intravenosa separada.

Precauciones y advertencias:

Sorbitol

Cada ml de este medicamento contiene 50 mg de sorbitol. Aquellos pacientes que padezcan problemas hereditarios poco comunes de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento. En otros pacientes, en caso de que se hubiera administrado

sin haber realizado dicha comprobación y se sospeche de la presencia de intolerancia a la fructosa, se deberá detener inmediatamente la perfusión, proceder a reestablecer el nivel normal de glicemia y estabilizar la función orgánica mediante cuidados intensivos. No son de esperar interferencias en la determinación de los niveles de glucosa en sangre.

En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una disminución de la presión sanguínea, incluso en pacientes que anteriormente hayan tolerado el tratamiento con inmunoglobulina normal humana. Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IgIV pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Debido a se elabora a partir de plasma humano, su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y, teóricamente, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. No se han confirmado casos de transmisión viral ni de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob que hayan estado asociados al uso de inmunoglobulina humana.

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación de pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Se considera que las medidas que se han tomado son efectivas contra virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) así como contra los virus no encapsulados de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

Se cuenta con experiencia clínica reconfortante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o del parvovirus B19 a través de las inmunoglobulinas. Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral.

Se recomienda encarecidamente llevar un registro del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre inmunoglobulina humana a un paciente para contar con información que relacione al paciente con el lote del producto.

Precauciones Especiales:

Tromboembolismo

Se han reportado eventos trombóticos y tromboembólicos relacionados con el tratamiento con IgIV, incluidos los siguientes:

- Infarto al miocardio
- Accidente cardiovascular
- Trombosis venosa profunda
- Embolia pulmonar

Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos se encuentran los pacientes que presenten:

- Antecedentes de aterosclerosis
- Múltiples factores de riesgo cardiovascular
- Edad avanzada
- Disminución en el gasto cardíaco
- Hiperviscosidad presunta o confirmada, por ej. Deshidratación o paraproteínas
- Trastornos de hipercoagulación
- Períodos prolongados de inmovilización
- Obesidad
- Diabetes mellitus
- Trastorno trombofílico adquirido o congénito
- Antecedentes de enfermedad vascular
- Antecedentes de eventos trombóticos o tromboembólicos
- Estrógenos

En aquellos pacientes con riesgo de sufrir reacciones adversas tromboembólicas, se deben administrar los productos con IgIV a la mínima velocidad de perfusión y dosis practicable.

Insuficiencia renal aguda

Se han reportado casos de reacciones renales adversas severas en pacientes en tratamiento con IgIV.

Estas reacciones incluyen las siguientes:

- Necrosis tubular aguda
- Nefropatía tubular proximal
- Nefrosis osmótica

Entre los factores que incrementan el riesgo de complicaciones renales se cuentan los siguientes:

- Insuficiencia renal pre-existente
- Diabetes mellitus
- Hipovolemia
- Medicamentos nefrotóxicos concomitantes
- Pacientes mayores de 65 años
- Sepsia
- Paraproteinemias

En caso de insuficiencia renal, debe considerarse suspender el tratamiento con IgIV. Mientras que los casos de disfunción renal y de insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de algunas IgIV comercializadas que emplean diversos excipientes como sacarosa, glucosa y maltosa, se ha observado que existe una acumulación de casos en aquellas que contienen sacarosa como estabilizante. En pacientes de riesgo debe considerarse el uso de productos IgIV que no contengan estos excipientes. Flebogamma® 10% Dif no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

En los pacientes con riesgo de presentar fallo renal agudo, los productos de IgIV deben ser administrados a la mínima concentración y velocidad de perfusión posible.

Lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión

Se han presentado informes de casos de edema pulmonar no cardiogénico (lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión) en pacientes a los que se ha administrado IgIV.

Síndrome de meningitis aséptica

Se ha presentado un informe de un caso de síndrome de meningitis aséptica (SMA), el cual se presentó con relación al tratamiento con IgIV. La suspensión del tratamiento con IgIV dio como resultado la remisión del SMA durante el transcurso de varios días sin que se presentaran secuelas.

El síndrome normalmente inicia dentro de varias horas hasta 2 días después del tratamiento con IgIV.

A menudo los estudios de líquido cefalorraquídeo arrojan resultados positivos indicando pleocitosis hasta en varios miles de células por mm³, predominantemente a partir de la serie granulocítica, así como elevados niveles de proteína de hasta varios cientos de mg/dl.

El síndrome de meningitis aséptica se puede presentar con mayor frecuencia cuando está asociado al tratamiento con IgIV a altas dosis (2 g/kg).

Anemia hemolítica

Se puede desarrollar anemia hemolítica después del tratamiento con IgIV. Los productos de IgIV pueden contener anticuerpos a grupos sanguíneos que pueden actuar como hemolisinas e inducir el recubrimiento in vivo de glóbulos rojos con inmunoglobulina, ocasionando una reacción antiglobulínica directa positiva y, en raras ocasiones, hemólisis.

La mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con la velocidad de infusión. El paciente requiere monitoreo continuo, y vigilancia de los signos y síntomas durante y después de la perfusión.

Se debe realizar una prueba de sensibilidad (con 0,5 ml/kg de peso corporal/h) y observar al paciente durante y después de la administración de la prueba. El paciente debe encontrarse adecuadamente hidratado previo al tratamiento. Antes y durante debe monitorizarse el gasto urinario, creatinina sérica, signos y síntomas de trombosis.

En caso de evidenciarse reacciones adversas debe disminuirse velocidad de infusión o suspender tratamiento. Se debe evitar el uso concomitante con diuréticos de Asa.

Embarazo y lactancia:

No se cuenta con información suficiente en mujeres en embarazo o en madres lactantes. Se ha comprobado que los productos de IgIV administrados a las madres atraviesan la placenta, en mayor grado durante las últimas doce semanas de gestación.

El personal médico debe prestar atención a los posibles riesgos y beneficios para cada paciente de manera individual.

Existe riesgo de la caída de la presión arterial, reacción alérgica o shock anafiláctico. En el caso de presentarse debe suspenderse el tratamiento e iniciar tratamiento establecido.

Población pediátrica:

No existen riesgos pediátricos específicos relacionados con ninguno de los anteriores efectos adversos. Los pacientes pediátricos pueden ser más susceptibles a la sobrecarga de volumen.

Interferencia con exámenes de laboratorio:

Después de la infusión de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diferentes anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente puede ocasionar resultados positivos engañosos en exámenes serológicos, por ej. Hepatitis A, hepatitis B, sarampión y varicela. La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocíticos, por ej. A, B, D, puede interferir con algunos exámenes serológicos para la determinación de anticuerpos de glóbulos rojos, como por ej. El test de antiglobulina (test de Coombs).

Se pueden presentar hiperproteinemia e incremento en la viscosidad del suero en pacientes que estén recibiendo tratamiento con IgIV. Además, se puede presentar hiponatremia relacionada con productos de IgIV. Clínicamente es supremamente importante distinguir la hiponatremia verdadera de una pseudohiponatremia que esté asociada con la disminución concomitante de osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, debido a que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudohiponatremia puede dar como resultado el agotamiento del volumen, un mayor aumento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:

La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela.

Efectos en la capacidad de conducir un vehículo y manejar máquinas:

En la actualidad no se cuenta con información sobre los efectos de la administración de inmunoglobulina humana IV en la capacidad de conducir o manejar automóviles o maquinaria pesada.

Instrucciones de manipulación y eliminación:

El producto debe alcanzar la temperatura ambiente (no superior a 30 °C) antes de su uso.

La solución debe ser transparente o ligeramente opalescente. No utilizar Flebogamma® 10% Dif si la solución está turbia o presenta sedimentos.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

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

- **Modificación de dosificación**
- **Contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Información para prescribir allegada mediante Radicados 2016102773 / 2016102774 / 2016102777**

Nueva dosificación:

Esta información está destinada únicamente a médicos o profesionales del sector sanitario (ver sección 3 para más información):

Posología y forma de administración

La dosis y el régimen de dosificación dependen de la indicación.

En el tratamiento de reposición es necesario individualizar el régimen de dosificación para cada paciente según la respuesta clínica y farmacocinética. Puede emplearse el siguiente régimen de dosificación como guía orientativa.

La posología recomendada se describe en la siguiente tabla:

Flebogamma® 10% Dif debe administrarse por vía intravenosa a una velocidad inicial de 0,01 ml/kg/min durante los primeros 30 minutos. Si se tolera bien, aumentar la velocidad a 0,02 ml/kg/min durante los segundos 30 minutos. De nuevo, si se tolera bien, aumentar la velocidad a 0,04 ml/kg/min durante los terceros 30 minutos. Si el paciente tolera bien la administración se puede ir incrementando adicionalmente 0,02 ml/kg/min a intervalos de 30 minutos, hasta un máximo de 0,08 ml/kg/min.

Se ha probado que la frecuencia de las reacciones adversas de IgIV incrementa con la velocidad de perfusión. La velocidad de administración debería ser lenta en las administraciones iniciales. Si no se producen reacciones adversas, la velocidad para perfusiones posteriores puede aumentarse gradualmente hasta alcanzar la velocidad máxima. Para pacientes que han sufrido reacciones adversas, es aconsejable reducir la velocidad de administración en perfusiones sucesivas, limitando la velocidad máxima a 0,04 ml/kg/min o administrar IgIV a una concentración de 5%.

Población pediátrica

Puesto que la posología para cada indicación va acorde al peso corporal y se ajusta al resultado clínico de las condiciones arriba indicadas, la posología en los niños no difiere de la indicada para los adultos.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana). Pacientes con deficiencia de IgA (<0,05g/l). Intolerancia a inmunoglobulinas humanas especialmente en pacientes con anticuerpos anti-IgA.

Intolerancia a la fructosa:

En bebés y niños pequeños (0-2 años), la intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) puede no haber sido diagnosticada y podría ser fatal, por lo que no deben recibir este medicamento.

Incompatibilidades

Flebogamma® 10% Dif no debe mezclarse con otros medicamentos o soluciones intravenosas y debe administrarse utilizando una vía intravenosa separada.

Precauciones y advertencias:

Sorbitol

Cada ml de este medicamento contiene 50 mg de sorbitol. Aquellos pacientes que padezcan problemas hereditarios poco comunes de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento. En otros pacientes, en caso de que se hubiera administrado sin haber realizado dicha comprobación y se sospeche de la presencia de intolerancia a la fructosa, se deberá detener inmediatamente la perfusión, proceder a reestablecer el nivel normal de glicemia y estabilizar la función orgánica mediante cuidados intensivos.

No son de esperar interferencias en la determinación de los niveles de glucosa en sangre.

En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una disminución de la presión sanguínea, incluso en pacientes que anteriormente hayan tolerado el tratamiento con inmunoglobulina normal humana. Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IgIV pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Debido a se elabora a partir de plasma humano, su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y, teóricamente, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. No se han confirmado casos de transmisión viral ni de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob que hayan estado asociados al uso de inmunoglobulina humana.

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación de pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Se considera que las medidas que se han tomado son efectivas contra virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) así como contra los virus no encapsulados de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

Se cuenta con experiencia clínica reconfortante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o del parvovirus B19 a través de las inmunoglobulinas. Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral.

Se recomienda encarecidamente llevar un registro del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre inmunoglobulina humana a un paciente para contar con información que relacione al paciente con el lote del producto.

Precauciones Especiales:

Tromboembolismo

Se han reportado eventos trombóticos y tromboembólicos relacionados con el tratamiento con IgIV, incluidos los siguientes:

- Infarto al miocardio
- Accidente cardiovascular
- Trombosis venosa profunda
- Embolia pulmonar

Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos se encuentran los pacientes que presenten:

- Antecedentes de aterosclerosis
- Múltiples factores de riesgo cardiovascular
- Edad avanzada
- Disminución en el gasto cardiaco
- Hiperviscosidad presunta o confirmada, por ej. Deshidratación o paraproteínas
- Trastornos de hipercoagulación
- Períodos prolongados de inmovilización
- Obesidad
- Diabetes mellitus
- Trastorno trombofílico adquirido o congénito
- Antecedentes de enfermedad vascular
- Antecedentes de eventos trombóticos o tromboembólicos
- Estrógenos

En aquellos pacientes con riesgo de sufrir reacciones adversas tromboembólicas, se deben administrar los productos con IgIV a la mínima velocidad de perfusión y dosis practicable.

Insuficiencia renal aguda

Se han reportado casos de reacciones renales adversas severas en pacientes en tratamiento con IgIV.

Estas reacciones incluyen las siguientes:

- Necrosis tubular aguda
- Nefropatía tubular proximal
- Nefrosis osmótica

Entre los factores que incrementan el riesgo de complicaciones renales se cuentan los siguientes:

- Insuficiencia renal pre-existente
- Diabetes mellitus
- Hipovolemia
- Medicamentos nefrotóxicos concomitantes
- Pacientes mayores de 65 años
- Sepsia
- Paraproteinemias

En caso de insuficiencia renal, debe considerarse suspender el tratamiento con IgIV. Mientras que los casos de disfunción renal y de insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de algunas IgIV comercializadas que emplean diversos excipientes como sacarosa, glucosa y maltosa, se ha observado que existe una acumulación de casos en aquellas que contienen sacarosa como estabilizante. En pacientes de riesgo debe considerarse el uso de productos IgIV que no contengan estos excipientes. Flebogamma® 10% Dif no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

En los pacientes con riesgo de presentar fallo renal agudo, los productos de IgIV deben ser administrados a la mínima concentración y velocidad de perfusión posible.

Lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión

Se han presentado informes de casos de edema pulmonar no cardiogénico (lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión) en pacientes a los que se ha administrado IgIV.

Síndrome de meningitis aséptica

El personal médico debe prestar atención a los posibles riesgos y beneficios para cada paciente de manera individual.

Existe riesgo de la caída de la presión arterial, reacción alérgica o shock anafiláctico. En el caso de presentarse debe suspenderse el tratamiento e iniciar tratamiento establecido.

Población pediátrica:

No existen riesgos pediátricos específicos relacionados con ninguno de los anteriores efectos adversos. Los pacientes pediátricos pueden ser más susceptibles a la sobrecarga de volumen.

Interferencia con exámenes de laboratorio:

Después de la infusión de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diferentes anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente puede ocasionar resultados positivos engañosos en exámenes serológicos, por ej. Hepatitis A, hepatitis B, sarampión y varicela. La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocíticos, por ej. A, B, D, puede interferir con algunos exámenes serológicos para la determinación de anticuerpos de glóbulos rojos, como por ej. El test de antiglobulina (test de Coombs).

Se pueden presentar hiperproteinemia e incremento en la viscosidad del suero en pacientes que estén recibiendo tratamiento con IgIV. Además, se puede presentar hiponatremia relacionada con productos de IgIV. Clínicamente es supremamente importante distinguir la hiponatremia verdadera de una pseudohiponatremia que esté asociada con la disminución concomitante de osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, debido a que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudohiponatremia puede dar como resultado el agotamiento del volumen, un mayor aumento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:

La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela.

Efectos en la capacidad de conducir un vehículo y manejar máquinas:

En la actualidad no se cuenta con información sobre los efectos de la administración de inmunoglobulina humana IV en la capacidad de conducir o manejar automóviles o maquinaria pesada.

Instrucciones de manipulación y eliminación:

El producto debe alcanzar la temperatura ambiente (no superior a 30 °C) antes de su uso.

La solución debe ser transparente o ligeramente opalescente. No utilizar Flebogamma® 10% DIF si la solución está turbia o presenta sedimentos.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

**3.1.9.2 FLEBOGAMMA 5% DIF 5g/100mL SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
FLEBOGAMMA 5% DIF SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 0,5g/10mL
FLEBOGAMMA 5% DIF SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 2,5g/50mL
FLEBOGAMMA 5% DIF SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 10g/200mL
FLEBOGAMMA 5% DIF SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 20g/400mL**

Expediente : 20060118 / 20071523 / 20071519 / 20071511 / 20071520
Radicado : 2016102779 / 2016102783 / 2016102785 / 2016102787 / 2016102791
Fecha : 29/07/2016
Interesado : Dentons Cardenas & Cardenas Abogados Propiedad Intelectual Ltda.

Composición:

Cada Vial de 100mL contiene Inmunoglobulina Humana Normal 5g
Cada Vial de 10mL contiene Inmunoglobulina Humana Normal 50g
Cada Vial de 50mL contiene Inmunoglobulina Humana Normal 2,5g
Cada Vial de 200mL contiene Inmunoglobulina Humana Normal 10g
Cada Vial de 400mL contiene Inmunoglobulina Humana Normal 20g

Forma farmacéutica: Solución para perfusión

Indicaciones:

- Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia primaria;
- Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia secundaria; ---sida congénito;
- Hipogammaglobulinemia (<4 g/ l) en pacientes después de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas;
- Inmunomodulación:
- Trombocitopenia inmune primaria
- Síndrome de guillain barré
- Enfermedad de kawasaki.

Contraindicaciones: No use flebogamma 5% DIF:

- Si usted es alérgico (hipersensible) a las inmunoglobulinas humanas o a cualquier otro componente de flebogamma 5% DIF.

- Si usted tiene deficiencia de inmunoglobulina del tipo IGA en sangre o ha desarrollado anticuerpos a IGA.
- Si usted tiene intolerancia a la fructosa, enfermedad genética poco frecuente que consiste en que no se produce la enzima encargada de fragmentar la fructosa.
- En bebés y niños pequeños, la intolerancia hereditaria a la fructosa puede no haber sido diagnosticada y podría ser fatal, por lo que no deben recibir este medicamento.

Precauciones y advertencias:

Precauciones especiales:

Sorbitol

Cada ml este medicamento contiene 50 mg de sorbitol. Aquellos pacientes que padezcan problemas hereditarios poco comunes de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento. En otros pacientes, en caso de que se hubiera administrado sin haber realizado dicha comprobación y se sospeche de la presencia de intolerancia a la fructosa, se deberá detener inmediatamente la perfusión, proceder a restablecer el nivel normal de glicemia y estabilizar la función orgánica mediante cuidados intensivos. No son de esperar interferencias en la determinación de los niveles de glucosa en sangre.

Es altamente recomendable que cada vez que se administre flebogamma 5% DIF a un paciente, se deje constancia del nombre del medicamento y del número de lote administrado a fin de mantener una relación entre el paciente y el lote del producto.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Información para prescribir allegada mediante los radicados 2016102779 / 2016102783 / 2016102785 / 2016102787 / 2016102791

Nueva dosificación:

Esta información está destinada únicamente a médicos o profesionales del sector sanitario (ver sección 3 para más información):

Posología y forma de administración

La dosis y el régimen de dosificación dependen de la indicación.

En el tratamiento de reposición es necesario individualizar el régimen de dosificación para cada paciente según la respuesta clínica y farmacocinética. Puede emplearse el siguiente régimen de dosificación como guía orientativa.

La posología recomendada se describe en la siguiente tabla:

Indicación	Dosis	Frecuencia de perfusión
Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia primaria	- dosis inicial: 0,4 - 0,8 g/kg - dosis posteriores: 0,2 - 0,8 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5 - 6 g/l
Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia secundaria	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5 - 6 g/l
SIDA congénito	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas
Hipogammaglobulinemia (< 4 g/l) en pacientes después de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión por encima de 5 g/l
Inmunomodulación:		
Trombocitopenia inmune primaria	0,8 - 1 g/kg o 0,4 g/kg/d	el 1º día, pudiéndose repetir una vez dentro de los 3 días siguientes de 2 - 5 días
Síndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/d	durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	1,6 - 2 g/kg o 2 g/kg	en varias dosis durante 2 - 5 días, junto con ácido acetilsalicílico en una dosis, junto con ácido acetilsalicílico

Flebogamma® 5% Dif debe administrarse por vía intravenosa a una velocidad inicial de 0,01 - 0,02 ml/kg/min durante los primeros treinta minutos. Si se tolera bien, la velocidad de administración puede aumentarse gradualmente hasta un máximo de 0,1 ml/kg/min. En el ensayo clínico realizado con pacientes con PTI crónica se obtuvo un incremento significativo en los niveles medios de plaquetas (64.000/ μ l), aunque sin alcanzar los niveles normales.

Población pediátrica:

Puesto que la posología para cada indicación va acorde al peso corporal y se ajusta al resultado clínico de las condiciones arriba indicadas, la posología en los niños no difiere de la indicada para los adultos.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana). Pacientes con deficiencia de IgA (< 0,05 g/l). Intolerancia a inmunoglobulinas humanas especialmente en pacientes con anticuerpos anti-IgA.

Intolerancia a la fructosa:

En bebés y niños pequeños (0-2 años), la intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) puede no haber sido diagnosticada y podría ser fatal, por lo que no deben recibir este medicamento.

Incompatibilidades:

Flebogamma® 5% Dif no debe mezclarse con otros medicamentos o soluciones intravenosas y debe administrarse utilizando una vía intravenosa separada.

Precauciones y advertencias:

Sorbitol:

Cada ml de este medicamento contiene 50 mg de sorbitol. Aquellos pacientes que padezcan problemas hereditarios poco comunes de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento. En otros pacientes, en caso de que se hubiera administrado sin haber realizado dicha comprobación y se sospeche de la presencia de intolerancia a la fructosa, se deberá detener inmediatamente la perfusión, proceder a reestablecer el nivel normal de glicemia y estabilizar la función orgánica mediante cuidados intensivos.

No son de esperar interferencias en la determinación de los niveles de glucosa en sangre:

En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una disminución de la presión sanguínea, incluso en pacientes que anteriormente hayan tolerado el tratamiento con inmunoglobulina normal humana. Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IgIV pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Debido a se elabora a partir de plasma humano, su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y, teóricamente, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. No se han confirmado casos de transmisión viral ni de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob que hayan estado asociados al uso de inmunoglobulina humana.

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación de pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos.

Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Se considera que las medidas que se han tomado son efectivas contra virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) así como contra los virus no encapsulados de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

Se cuenta con experiencia clínica reconfortante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o del parvovirus B19 a través de las inmunoglobulinas. Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral.

Se recomienda encarecidamente llevar un registro del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre inmunoglobulina humana a un paciente para contar con información que relacione al paciente con el lote del producto.

Precauciones Especiales:

Tromboembolismo

Se han reportado eventos trombóticos y tromboembólicos relacionados con el tratamiento con IgIV, incluidos los siguientes:

- Infarto al miocardio
- Accidente cardiovascular
- Trombosis venosa profunda
- Embolia pulmonar

Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos se encuentran los pacientes que presenten:

- Antecedentes de aterosclerosis
- Múltiples factores de riesgo cardiovascular
- Edad avanzada
- Disminución en el gasto cardiaco
- Hiperviscosidad presunta o confirmada, por ej. deshidratación o paraproteínas
- Trastornos de hipercoagulación
- Períodos prolongados de inmovilización
- Obesidad
- Diabetes mellitus
- Trastorno trombofílico adquirido o congénito
- Antecedentes de enfermedad vascular
- Antecedentes de eventos trombóticos o tromboembólicos
- Estrógenos

En aquellos pacientes con riesgo de sufrir reacciones adversas tromboembólicas, se deben administrar los productos con IgIV a la mínima velocidad de perfusión y dosis practicable.

Insuficiencia renal aguda

Se han reportado casos de reacciones renales adversas severas en pacientes en tratamiento con IgIV.

Estas reacciones incluyen las siguientes:

- Necrosis tubular aguda
- Nefropatía tubular proximal
- Nefrosis osmótica

Entre los factores que incrementan el riesgo de complicaciones renales se cuentan los siguientes:

- Insuficiencia renal pre-existente
- Diabetes mellitus
- Hipovolemia
- Medicamentos nefrotóxicos concomitantes
- Pacientes mayores de 65 años
- Sepsia
- Paraproteinemia

En caso de insuficiencia renal, debe considerarse suspender el tratamiento con IgIV. Mientras que los casos de disfunción renal y de insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de algunas IgIV comercializadas que emplean diversos excipientes como sacarosa, glucosa y maltosa, se ha observado que existe una acumulación de casos en aquellas que contienen sacarosa como estabilizante. En pacientes de riesgo debe considerarse el uso de productos IgIV que no contengan estos excipientes. Flebogamma® 5% DIF no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

En los pacientes con riesgo de presentar fallo renal agudo, los productos de IgIV deben ser administrados a la mínima concentración y velocidad de perfusión posible.

Lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión

Se han presentado informes de casos de edema pulmonar no cardiogénico (lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión) en pacientes a los que se ha administrado IgIV.

Síndrome de meningitis aséptica

Se ha presentado un informe de un caso de síndrome de meningitis aséptica (SMA), el cual se presentó con relación al tratamiento con IgIV. La suspensión del tratamiento con IgIV dio como resultado la remisión del SMA durante el transcurso de varios días sin que se presentaran secuelas.

El síndrome normalmente inicia dentro de varias horas hasta 2 días después del tratamiento con IgIV.

A menudo los estudios de líquido cefalorraquídeo arrojan resultados positivos indicando pleocitosis hasta en varios miles de células por mm³, predominantemente a partir de la serie granulocítica, así como elevados niveles de proteína de hasta varios cientos de mg/dl.

El síndrome de meningitis aséptica se puede presentar con mayor frecuencia cuando está asociado al tratamiento con IgIV a altas dosis (2 g/kg).

Anemia hemolítica:

Se puede desarrollar anemia hemolítica después del tratamiento con IgIV. Los productos de IgIV pueden contener anticuerpos a grupos sanguíneos que pueden actuar como hemolisinas e inducir el recubrimiento in vivo de glóbulos rojos con inmunoglobulina, ocasionando una reacción antiglobulínica directa positiva y, en raras ocasiones, hemólisis.

La mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con la velocidad de infusión. El paciente requiere monitoreo continuo, y vigilancia de los signos y síntomas durante y después de la perfusión.

Se debe realizar una prueba de sensibilidad (con 0,5 ml/kg de peso corporal/h) y observar al paciente durante y después de la administración de la prueba. El paciente debe encontrarse adecuadamente hidratado previo al tratamiento. Antes y durante debe monitorizarse el gasto urinario, creatinina sérica, signos y síntomas de trombosis. En caso de evidenciarse reacciones adversas debe disminuirse velocidad de infusión o suspender tratamiento. Se debe evitar el uso concomitante con diuréticos de Asa.

Embarazo y lactancia:

No se cuenta con información suficiente en mujeres en embarazo o en madres lactantes. Se ha comprobado que los productos de IgIV administrados a las madres atraviesan la placenta, en mayor grado durante las últimas doce semanas de gestación.

El personal médico debe prestar atención a los posibles riesgos y beneficios para cada paciente de manera individual.

Existe riesgo de la caída de la presión arterial, reacción alérgica o shock anafiláctico. En el caso de presentarse debe suspenderse el tratamiento e iniciar tratamiento establecido.

Población pediátrica:

No existen riesgos pediátricos específicos relacionados con ninguno de los anteriores efectos adversos. Los pacientes pediátricos pueden ser más susceptibles a la sobrecarga de volumen.

Interferencia con exámenes de laboratorio:

Después de la infusión de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diferentes anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente puede ocasionar resultados positivos engañosos en exámenes serológicos, por ej. Hepatitis A, hepatitis B, sarampión y varicela. La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocíticos, por ej. A, B, D, puede interferir con algunos exámenes serológicos para la determinación de anticuerpos de glóbulos rojos, como por ej. El test de antiglobulina (test de Coombs).

Se pueden presentar hiperproteinemia e incremento en la viscosidad del suero en pacientes que estén recibiendo tratamiento con IgIV. Además, se puede presentar hiponatremia relacionada con productos de IgIV. Clínicamente es supremamente importante distinguir la hiponatremia verdadera de una pseudohiponatremia que esté asociada con la disminución concomitante de osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, debido a que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudohiponatremia puede dar como resultado el agotamiento del volumen, un mayor aumento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:

La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela.

Efectos en la capacidad de conducir un vehículo y manejar máquinas

En la actualidad no se cuenta con información sobre los efectos de la administración de inmunoglobulina humana IV en la capacidad de conducir o manejar automóviles o maquinaria pesada.

Instrucciones de manipulación y eliminación

El producto debe alcanzar la temperatura ambiente (no superior a 30 °C) antes de su uso.

La solución debe ser transparente o ligeramente opalescente. No utilizar Flebogamma® 5% DIF si la solución está turbia o presenta sedimentos.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

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

- **Modificación de dosificación.**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Información para prescribir allegada mediante los radicados 2016102779 / 2016102783 / 2016102785 / 2016102787 / 2016102791**

Nueva dosificación:

Esta información está destinada únicamente a médicos o profesionales del sector sanitario (ver sección 3 para más información):

Posología y forma de administración

La dosis y el régimen de dosificación dependen de la indicación.

En el tratamiento de reposición es necesario individualizar el régimen de dosificación para cada paciente según la respuesta clínica y farmacocinética. Puede emplearse el siguiente régimen de dosificación como guía orientativa.

La posología recomendada se describe en la siguiente tabla:

Indicación	Dosis	Frecuencia de perfusión
Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia primaria	- dosis inicial: 0,4 - 0,8 g/kg - dosis posteriores: 0,2 - 0,8 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5 - 6 g/l
Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia secundaria	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5 - 6 g/l
SIDA congénito	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas
Hipogammaglobulinemia (< 4 g/l) en pacientes después de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión por encima de 5 g/l
Inmunomodulación: Trombocitopenia inmune primaria	0,8 - 1 g/kg o 0,4 g/kg/d	el 1º día, pudiéndose repetir una vez dentro de los 3 días siguientes de 2 - 5 días
Síndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/d	durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	1,6 - 2 g/kg o 2 g/kg	en varias dosis durante 2 - 5 días, junto con ácido acetilsalicílico en una dosis, junto con ácido acetilsalicílico

Flebogamma® 5% Dif debe administrarse por vía intravenosa a una velocidad inicial de 0,01 - 0,02 ml/kg/min durante los primeros treinta minutos. Si se tolera bien, la velocidad de administración puede aumentarse gradualmente hasta un máximo de 0,1 ml/kg/min.

En el ensayo clínico realizado con pacientes con PTI crónica se obtuvo un incremento significativo en los niveles medios de plaquetas (64.000/ μ l), aunque sin alcanzar los niveles normales.

Población pediátrica:

Puesto que la posología para cada indicación va acorde al peso corporal y se ajusta al resultado clínico de las condiciones arriba indicadas, la posología en los niños no difiere de la indicada para los adultos.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana). Pacientes con deficiencia de IgA (< 0,05 g/l). Intolerancia a inmunoglobulinas humanas especialmente en pacientes con anticuerpos anti-IgA.

Intolerancia a la fructosa:

En bebés y niños pequeños (0-2 años), la intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) puede no haber sido diagnosticada y podría ser fatal, por lo que no deben recibir este medicamento.

Incompatibilidades:

Flebogamma® 5% Dif no debe mezclarse con otros medicamentos o soluciones intravenosas y debe administrarse utilizando una vía intravenosa separada.

Precauciones y advertencias:

Sorbitol:

Cada ml de este medicamento contiene 50 mg de sorbitol. Aquellos pacientes que padezcan problemas hereditarios poco comunes de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento. En otros pacientes, en caso de que se hubiera administrado sin haber realizado dicha comprobación y se sospeche de la presencia de intolerancia a la fructosa, se deberá detener inmediatamente la perfusión, proceder a reestablecer el nivel normal de glicemia y estabilizar la función orgánica mediante cuidados intensivos.

No son de esperar interferencias en la determinación de los niveles de glucosa en sangre:

En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una disminución de la presión sanguínea, incluso en pacientes que anteriormente hayan tolerado el tratamiento con inmunoglobulina normal humana. Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IgIV pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Debido a se elabora a partir de plasma humano, su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y, teóricamente, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. No se han confirmado casos de transmisión viral ni de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob que hayan estado asociados al uso de inmunoglobulina humana.

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación de pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos.

Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Se considera que las medidas que se han tomado son efectivas contra virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) así como contra los virus no encapsulados de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

Se cuenta con experiencia clínica reconfortante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o del parvovirus B19 a través de las inmunoglobulinas. Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral.

Se recomienda encarecidamente llevar un registro del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre inmunoglobulina humana a un

paciente para contar con información que relacione al paciente con el lote del producto.

Precauciones Especiales:

Tromboembolismo

Se han reportado eventos trombóticos y tromboembólicos relacionados con el tratamiento con IgIV, incluidos los siguientes:

- **Infarto al miocardio**
- **Accidente cardiovascular**
- **Trombosis venosa profunda**
- **Embolia pulmonar**

Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos se encuentran los pacientes que presenten:

- Antecedentes de aterosclerosis
- Múltiples factores de riesgo cardiovascular
- Edad avanzada
- Disminución en el gasto cardíaco
- Hiperviscosidad presunta o confirmada, por ej. deshidratación o paraproteínas
- Trastornos de hipercoagulación
- Períodos prolongados de inmovilización
- Obesidad
- Diabetes mellitus
- Trastorno trombofílico adquirido o congénito
- Antecedentes de enfermedad vascular
- Antecedentes de eventos trombóticos o tromboembólicos
- Estrógenos

En aquellos pacientes con riesgo de sufrir reacciones adversas tromboembólicas, se deben administrar los productos con IgIV a la mínima velocidad de perfusión y dosis practicable.

Insuficiencia renal aguda

Se han reportado casos de reacciones renales adversas severas en pacientes en tratamiento con IgIV.

Estas reacciones incluyen las siguientes:

- Necrosis tubular aguda
- Nefropatía tubular proximal
- Nefrosis osmótica

Entre los factores que incrementan el riesgo de complicaciones renales se cuentan los siguientes:

- Insuficiencia renal pre-existente
- Diabetes mellitus
- Hipovolemia
- Medicamentos nefrotóxicos concomitantes
- Pacientes mayores de 65 años
- Sepsia
- Paraproteinemias

En caso de insuficiencia renal, debe considerarse suspender el tratamiento con IgIV. Mientras que los casos de disfunción renal y de insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de algunas IgIV comercializadas que emplean diversos excipientes como sacarosa, glucosa y maltosa, se ha observado que existe una acumulación de casos en aquellas que contienen sacarosa como estabilizante. En pacientes de riesgo debe considerarse el uso de productos IgIV que no contengan estos excipientes. Flebogamma® 5% DIF no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

En los pacientes con riesgo de presentar fallo renal agudo, los productos de IgIV deben ser administrados a la mínima concentración y velocidad de perfusión posible.

Lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión

Se han presentado informes de casos de edema pulmonar no cardiogénico (lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión) en pacientes a los que se ha administrado IgIV.

Síndrome de meningitis aséptica

Se ha presentado un informe de un caso de síndrome de meningitis aséptica (SMA), el cual se presentó con relación al tratamiento con IgIV. La suspensión del tratamiento con IgIV dio como resultado la remisión del SMA durante el transcurso de varios días sin que se presentaran secuelas.

El síndrome normalmente inicia dentro de varias horas hasta 2 días después del tratamiento con IgIV.

A menudo los estudios de líquido cefalorraquídeo arrojan resultados positivos indicando pleocitosis hasta en varios miles de células por mm³, predominantemente a partir de la serie granulocítica, así como elevados niveles de proteína de hasta varios cientos de mg/dl.

El síndrome de meningitis aséptica se puede presentar con mayor frecuencia cuando está asociado al tratamiento con IgIV a altas dosis (2 g/kg).

Anemia hemolítica:

Se puede desarrollar anemia hemolítica después del tratamiento con IgIV. Los productos de IgIV pueden contener anticuerpos a grupos sanguíneos que pueden actuar como hemolisinas e inducir el recubrimiento en vivo de glóbulos rojos con inmunoglobulina, ocasionando una reacción antiglobulínica directa positiva y, en raras ocasiones, hemólisis.

La mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con la velocidad de infusión. El paciente requiere monitoreo continuo, y vigilancia de los signos y síntomas durante y después de la perfusión.

Se debe realizar una prueba de sensibilidad (con 0,5 ml/kg de peso corporal/h) y observar al paciente durante y después de la administración de la prueba. El paciente debe encontrarse adecuadamente hidratado previo al tratamiento. Antes y durante debe monitorizarse el gasto urinario, creatinina sérica, signos y síntomas de trombosis.

En caso de evidenciarse reacciones adversas debe disminuirse velocidad de infusión o suspender tratamiento. Se debe evitar el uso concomitante con diuréticos de Asa.

Embarazo y lactancia:

No se cuenta con información suficiente en mujeres en embarazo o en madres lactantes. Se ha comprobado que los productos de IgIV administrados a las madres atraviesan la placenta, en mayor grado durante las últimas doce semanas de gestación.

El personal médico debe prestar atención a los posibles riesgos y beneficios para cada paciente de manera individual.

Existe riesgo de la caída de la presión arterial, reacción alérgica o shock anafiláctico. En el caso de presentarse debe suspenderse el tratamiento e iniciar tratamiento establecido.

Población pediátrica:

No existen riesgos pediátricos específicos relacionados con ninguno de los anteriores efectos adversos. Los pacientes pediátricos pueden ser más susceptibles a la sobrecarga de volumen.

Interferencia con exámenes de laboratorio:

Después de la infusión de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diferentes anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente puede ocasionar resultados positivos engañosos en exámenes serológicos, por ej. Hepatitis A, hepatitis B, sarampión y varicela. La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocíticos, por ej. A, B, D, puede interferir con algunos exámenes serológicos para la determinación de anticuerpos de glóbulos rojos, como por ej. El test de antiglobulina (test de Coombs).

Se pueden presentar hiperproteinemia e incremento en la viscosidad del suero en pacientes que estén recibiendo tratamiento con IgIV. Además, se puede presentar hiponatremia relacionada con productos de IgIV. Clínicamente es supremamente importante distinguir la hiponatremia verdadera de una pseudohiponatremia que esté asociada con la disminución concomitante de osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, debido a que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudohiponatremia puede dar como resultado el agotamiento del volumen, un mayor aumento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:

La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela.

Efectos en la capacidad de conducir un vehículo y manejar máquinas

En la actualidad no se cuenta con información sobre los efectos de la administración de inmunoglobulina humana IV en la capacidad de conducir o manejar automóviles o maquinaria pesada.

Instrucciones de manipulación y eliminación

El producto debe alcanzar la temperatura ambiente (no superior a 30 °C) antes de su uso.

La solución debe ser transparente o ligeramente opalescente. No utilizar Flebogamma® 5% DIF si la solución está turbia o presenta sedimentos.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

3.1.9.3 ISENTRESS®

Expediente : 20060996
 Radicado : 2015163088 / 2016096753
 Fecha : 18/07/2016

Para el tratamiento de pacientes con infección por VIH-1, la dosificación de Isentress® es:

Adultos: Una tableta de 400 mg administrada por vía oral, dos veces al día.

Pacientes Pediátricos:

Pacientes con peso corporal igual o mayor a 25 Kg: Una tableta de 400 mg administrada por vía oral, dos veces al día. Si el paciente no es capaz de tragar la tableta, considere la tableta masticable, como se especifica en la Tabla 1.

Tabla 1: Dosis Recomendada* de Isentress® Tabletas Masticables para pacientes pediátricos con un peso corporal de al menos 25 Kg

Peso Corporal (kg)	Dosis	Número de tabletas masticables
25 a < 28	150 mg dos veces al día	1.5 x 100 mg* dos veces al día
28 a < 40	200 mg dos veces al día	2 x 100 mg dos veces al día
Al menos 40	300 mg dos veces al día	3 x 100 mg dos veces al día

*La recomendación de la dosis según el peso corporal para las tabletas masticables está basada en aproximadamente una dosis de 6mg/kg dos veces al día.

+Las tabletas masticables de 100 mg pueden ser divididas en mitades iguales.

Pacientes de por lo menos 4 semanas de edad y un peso corporal entre 3 Kg y menos de 25 Kg: La dosis basada en el peso, dos veces al día, se especifica en la Tabla 2.

Para pacientes con un peso corporal entre 11 y 20 Kg, pueden ser usadas las tabletas como se especifica en la Tabla 2. Refiérase a la Tabla 2 para la dosis apropiada.

Tabla 2: Dosis Recomendada* de Isentress® Tabletas Masticables en pacientes pediátricos con un peso corporal menor a 25 Kg.

Peso Corporal (kg)	Número de tabletas masticables
11 a < 14*	3 x 25 mg dos veces al día
14 a < 20*	1 x 100 mg dos veces al día
20 a < 25	1.5 x 100 mg* dos veces al día

*La recomendación de dosis basada en el peso para las Tabletas masticables está basada en aproximadamente 6 mg/ Kg/ dosis dos veces al día.
+Para peso entre 11 y 20 Kg, las Tabletas masticables están disponibles en una concentración de 25 mg y 100 mg.
‡ Las Tabletas masticables de 100 mg pueden ser divididas en mitades iguales.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 05 de 2016, numeral 3.1.9.4., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos

Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- **Modificación de dosificación.**
- **Inserto versión 05 2015**
- **Información para prescribir versión 05 2015**

Nueva Dosificación:

Isentress® está disponible en la presentación de tabletas por 400 mg, tabletas masticables en concentraciones de 100 mg (ranurada) y 25 mg.

Dado que las formulaciones no son bioequivalentes, no sustituya las tabletas masticables por la tableta de 400 mg.

La dosis máxima de las tabletas masticables es 300 mg dos veces al día.

Isentress® puede ser administrado con o sin alimentos.

Isentress® se deberá administrar en un régimen combinado con otros agentes antirretrovirales.

Para el tratamiento de pacientes con infección por VIH-1, la dosificación de Isentress® es:

Adultos: Una tableta de 400 mg administrada por vía oral, dos veces al día.

Pacientes Pediátricos:

Pacientes con peso corporal igual o mayor a 25 Kg: Una tableta de 400 mg administrada por vía oral, dos veces al día. Si el paciente no es capaz de tragar la tableta, considere la tableta masticable, como se especifica en la Tabla 1.

Tabla 1: Dosis Recomendada* de Isentress® Tablet Masticables para pacientes pediátricos con un peso corporal de al menos 25 Kg

Peso Corporal (kg)	Dosis	Número de tabletas masticables
25 a < 28	150 mg dos veces al día	1.5 x 100 mg* dos veces al día
28 a < 40	200 mg dos veces al día	2 x 100 mg dos veces al día
Al menos 40	300 mg dos veces al día	3 x 100 mg dos veces al día

***La recomendación de la dosis según el peso corporal para las tabletas masticables está basada en aproximadamente una dosis de 6mg/kg dos veces al día.**

+Las tabletas masticables de 100 mg pueden ser divididas en mitades iguales.

Pacientes de por lo menos 4 semanas de edad y un peso corporal entre 3 Kg y menos de 25 Kg: La dosis basada en el peso, dos veces al día, se especifica en la Tabla 2.

Para pacientes con un peso corporal entre 11 y 20 Kg, pueden ser usadas las tabletas como se especifica en la Tabla 2. Refiérase a la Tabla 2 para la dosis apropiada.

Tabla 2: Dosis Recomendada* de Isentress® Tablet Masticables en pacientes pediátricos con un peso corporal menor a 25 Kg

Peso Corporal (kg)	Número de tabletas masticables
11 a < 14*	3 x 25 mg dos veces al día
14 a < 20*	1 x 100 mg dos veces al día
20 a < 25	1,5 x 100 mg* dos veces al día
*La recomendación de dosis basada en el peso para las Tablet Masticables está basada en aproximadamente 6 mg/ Kg/ dosis dos veces al día. +Para peso entre 11 y 20 Kg, las Tablet Masticables están disponibles en una concentración de 25 mg y 100 mg. ± Las Tablet Masticables de 100 mg pueden ser divididas en mitades iguales.	

3.1.9.4. ISENTRESS® TABLETAS MASTICABLES 25mg

Expediente : 20060995
 Radicado : 2015163086 / 2016096756
 Fecha : 18/07/2016
 Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S

Composición: Cada tableta masticable contiene 25mg de Raltegravir

Forma farmacéutica: Tablet Masticables

Indicaciones: Indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1).

Contraindicaciones: pacientes que son hipersensibles a cualquiera componente de este fármaco. Precauciones y advertencias: síndrome de reconstitución inmune: durante la fase inicial del tratamiento, los pacientes que responden a la terapia antirretroviral pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas indoloras o residuales (tales como el complejo mycobacterium avium, citomegalovirus, neumonía por pneumocystis jiroveci, y tuberculosis, o la reactivación del virus varicela zóster), las

cuales pueden necesitar evaluación y tratamiento adicionales. Interacciones farmacológicas: se debe tener precaución al administrar simultáneamente isentress® con inductores fuertes de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) 1a1 (por ejemplo, rifampicina) debido a las reducidas concentraciones plasmáticas de raltegravir. Reacciones severas en piel e hipersensibilidad: reacciones en piel, severas que potencialmente atentan contra la vida y fatales han sido reportadas en pacientes que toman isentress® coadministrado con otros medicamentos a los que se asocian estas reacciones. Dentro de estas se incluyen el síndrome de stevens jonson y la necrosis epidermal tóxica. Reacciones de hipersensibilidad han sido reportadas y fueron caracterizadas como rash, hallazgos constitucionales y algunas veces, disfunción en órganos, incluyendo falla hepática. Descontinuar isentress y otros agentes sospechosos inmediatamente si hay signos y síntomas de reacciones severas en piel o se están desarrollando reacciones de hipersensibilidad (incluyendo pero no limitadas a, rash severo o rash acompañado por fiebre, malestar general, fatiga, dolor de articulaciones o en músculos, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia, angioedema). El estado clínico incluyendo las aminotransferasas en el hígado deben ser monitoreadas y una terapia apropiada debería ser iniciada. La demora en la interrupción del tratamiento de isentress® u otro agente sospechoso de estar produciendo rash severo puede resultar en una amenaza contra la vida.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016004922, emitido mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.1.9.4, con el fin de continuar con el proceso de aprobación para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Inserto versión 05 2015
- Información para prescribir versión 05 2015

Nueva Dosificación:

Isentress® está disponible en la presentación de tabletas por 400 mg, tabletas masticables en concentraciones de 100 mg (ranurada) y 25 mg.

Dado que las formulaciones no son bioequivalentes, no sustituya las tabletas masticables por la tableta de 400 mg.

La dosis máxima de las tabletas masticables es 300 mg dos veces al día.

Isentress® puede ser administrado con o sin alimentos.

Isentress® se deberá administrar en un régimen combinado con otros agentes antirretrovirales.

Para el tratamiento de pacientes con infección por VIH-1, la dosificación de Isentress® es:

Adultos: Una tableta de 400 mg administrada por vía oral, dos veces al día.

Pacientes Pediátricos:

Pacientes con peso corporal igual o mayor a 25 Kg: Una tableta de 400 mg administrada por vía oral, dos veces al día. Si el paciente no es capaz de tragar la tableta, considere la tableta masticable, como se especifica en la Tabla 1.

Tabla 1: Dosis Recomendada* de Isentress® Tabletas Masticables para pacientes pediátricos con un peso corporal de al menos 25 Kg

Peso Corporal (kg)	Dosis	Número de tabletas masticables
25 a < 28	150 mg dos veces al día	1.5 x 100 mg dos veces al día
28 a < 40	200 mg dos veces al día	2 x 100 mg dos veces al día
Al menos 40	300 mg dos veces al día	3 x 100 mg dos veces al día

*La recomendación de la dosis según el peso corporal para las tabletas masticables está basada en aproximadamente una dosis de 6mg/kg dos veces al día.

+Las tabletas masticables de 100 mg pueden ser divididas en mitades iguales.

Pacientes de por lo menos 4 semanas de edad y un peso corporal entre 3 Kg y menos de 25 Kg: La dosis basada en el peso, dos veces al día, se especifica en la Tabla 2.

Para pacientes con un peso corporal entre 11 y 20 Kg, pueden ser usadas las tabletas como se especifica en la Tabla 2. Refiérase a la Tabla 2 para la dosis apropiada.

Tabla 2: Dosis Recomendada* de Isentress® Tabletas Masticables en pacientes pediátricos con un peso corporal menor a 25 Kg

Peso Corporal (kg)	Número de tabletas masticables
11 a < 14*	3 x 25 mg dos veces al día
14 a < 20*	1 x 100 mg dos veces al día
20 a < 25	1,5 x 100 mg* dos veces al día

*La recomendación de dosis basada en el peso para las Tabletas masticables está basada en aproximadamente 6 mg/ Kg/ dosis dos veces al día.

+Para peso entre 11 y 20 Kg, las Tabletas masticables están disponibles en una concentración de 25 mg y 100 mg.

‡ Las Tabletas masticables de 100 mg pueden ser divididas en mitades iguales.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 05 de

2016, numeral 3.1.9.4., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Inserto versión 05 2015
- Información para prescribir versión 05 2015

Nueva Dosificación:

Isentress® está disponible en la presentación de tabletas por 400 mg, tabletas masticables en concentraciones de 100 mg (ranurada) y 25 mg.

Dado que las formulaciones no son bioequivalentes, no sustituya las tabletas masticables por la tableta de 400 mg.

La dosis máxima de las tabletas masticables es 300 mg dos veces al día.

Isentress® puede ser administrado con o sin alimentos.

Isentress® se deberá administrar en un régimen combinado con otros agentes antirretrovirales.

Para el tratamiento de pacientes con infección por VIH-1, la dosificación de Isentress® es:

Adultos: Una tableta de 400 mg administrada por vía oral, dos veces al día.

Pacientes Pediátricos:

Pacientes con peso corporal igual o mayor a 25 Kg: Una tableta de 400 mg administrada por vía oral, dos veces al día. Si el paciente no es capaz de tragar la tableta, considere la tableta masticable, como se especifica en la Tabla 1.

Tabla 1: Dosis Recomendada* de Isentress® Tablet Masticables para pacientes pediátricos con un peso corporal de al menos 25 Kg

Peso Corporal (kg)	Dosis	Número de tabletas masticables
25 a < 28	150 mg dos veces al día	1.5 x 100 mg dos veces al día
28 a < 40	200 mg dos veces al día	2 x 100 mg dos veces al día
Al menos 40	300 mg dos veces al día	3 x 100 mg dos veces al día

*La recomendación de la dosis según el peso corporal para las tabletas masticables está basada en aproximadamente una dosis de 6mg/kg dos veces al día.

+Las tabletas masticables de 100 mg pueden ser divididas en mitades iguales.

Pacientes de por lo menos 4 semanas de edad y un peso corporal entre 3 Kg y menos de 25 Kg: La dosis basada en el peso, dos veces al día, se especifica en la Tabla 2.

Para pacientes con un peso corporal entre 11 y 20 Kg, pueden ser usadas las tabletas como se especifica en la Tabla 2. Refiérase a la Tabla 2 para la dosis apropiada.

Tabla 2: Dosis Recomendada* de Isentress® Tablet Masticables en pacientes pediátricos con un peso corporal menor a 25 Kg

Peso Corporal (kg)	Número de tabletas masticables
11 a < 14*	3 x 25 mg dos veces al día
14 a < 20*	1 x 100 mg dos veces al día
20 a < 25	1,5 x 100 mg* dos veces al día
*La recomendación de dosis basada en el peso para las Tablet Masticables está basada en aproximadamente 6 mg/ Kg/ dosis dos veces al día. +Para peso entre 11 y 20 Kg, las Tablet Masticables están disponibles en una concentración de 25 mg y 100 mg. ‡ Las Tablet Masticables de 100 mg pueden ser divididas en mitades iguales.	

3.1.9.5 PATANOL S®

Expediente : 19953480
 Radicado : 2016105400
 Fecha : 03/08/2016
 Interesado : Laboratorios Alcon de Colombia S.A

Composición: Cada mL contiene 2mg de Clorhidrato de Olopatadina

Forma farmacéutica: Solución Oftálmica

Indicaciones: Antihistamínico para uso tópico conjuntival

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto, embarazo, lactancia, niños menores de tres años de edad

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

- Modificación de dosificación

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto versión V01-TDOC-0014689_version 3.0, Effective Date: abr.2015
- Información para prescribir versión V01-TDOC-0014689_version 3.0, Effective Date: abr.2015

Nueva dosificación:

Dosis y frecuencia de administración: Instilar una gota en el(los) ojo(s) afectado(s) una vez al día.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes, niños menores de 3 años, embarazo y lactancia.

Advertencias y precauciones:

Patanol* S 0,2% (Clorhidrato de Olopatadina, Solución Oftálmica) contiene cloruro de benzalconio que puede causar irritación ocular y se conoce que decolora lentes de contacto blandos. Evite contacto con lentes de contacto blandos. Se debe informar a los pacientes sobre la remoción de los lentes de contacto antes de la aplicación de PATANOL* S 0,2% (Clorhidrato de Olopatadina, Solución Oftálmica) y esperar por lo menos 15 minutos antes de reinsertarlos.

Fertilidad:

No se han llevado a cabo estudios para evaluar el efecto de administración ocular tópica de olopatadina sobre la fertilidad humana. Los efectos en los estudios de fertilidad no clínicos en animales machos y hembras sólo se observaron en dosis consideradas suficientemente superiores a la exposición máxima en humanos, lo que indica poca relevancia para su uso clínico. No efectos sobre la fertilidad humana se anticipan ya que la exposición sistémica a olopatadina es insignificante por vía tópica ocular (AUC₀₋₆ de 9,7 ng.h/ml en los seres humanos se administra 1 gota de 0,77% de olopatadina en ambos ojos una vez al día durante 6,5 días). La olopatadina puede ser utilizada por las mujeres en edad fértil.

Embarazo:

No existe, ni de forma limitada, información sobre el uso oftálmico de olopatadina en mujeres embarazadas. Los efectos en los estudios no clínicos de reproducción y toxicidad del desarrollo se observaron sólo con exposiciones consideradas suficientemente superiores a la exposición máxima en humanos lo que indica poca relevancia para su uso clínico. No tiene efectos durante el embarazo se anticipan ya que la exposición sistémica a olopatadina es insignificante por vía tópica ocular (AUC₀₋₆ de 9,7 ng.h/ml en los seres humanos se administra 1 gota de 0,77% de olopatadina en ambos ojos una vez al día durante 6,5 días).

Lactancia:

Datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han demostrado la excreción de olopatadina/metabolitos en la leche después de altas dosis de administración sistémica de olopatadina. La radiactividad se ha identificado en la leche de ratas lactantes en concentraciones de 0,33 a 4,28 veces la de las concentraciones plasmáticas (1184 ng.hr/mL AUC0-24 en plasma de rata lactante) después de 1 mg/kg de la administración oral de 14C-olopatadina. Con base en el bajo nivel de olopatadina presente en el plasma humano después de la administración ocular tópica (AUC0-6 de 9,7 ng.h/ml en humanos administrados 1 gota de 0,77% de olopatadina en ambos ojos una vez al día durante 6,5 días), la concentración de olopatadina potencialmente presente en la leche materna se espera que sea insignificante. Sin embargo, como no hay datos disponibles sobre la concentración de olopatadina/metabolitos en la leche humana después de la administración ocular tópica, un riesgo para el lactante no puede excluirse. Los pacientes deben ser informados de que los antihistamínicos pueden afectar la producción de leche de una madre lactante.

Efectos sobre la habilidad de quilar y uso de maquinaria:

La olopatadina es un antihistamínico no sedativo. Visión borrosa temporaria después de instilación u otros disturbios visuales pueden afectar la habilidad de guiar o usar maquinaria. En caso que ocurra visión borrosa después de la instilación, el paciente deberá esperar hasta que su visión vuelve a la normalidad antes de guiar o usar maquinaria.

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.**
- **Inserto versión V01-TDOC-0014689_version 3.0, Effective Date: abr.2015**
- **Información para prescribir versión V01-TDOC-0014689_version 3.0, Effective Date: abr.2015**

Nueva dosificación:

Dosis y frecuencia de administración: Instilar una gota en el(los) ojo(s) afectado(s) una vez al día.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes, niños menores de 3 años, embarazo y lactancia.

Advertencias y precauciones:

Patanol* S 0,2% (Clorhidrato de Olopatadina, Solución Oftálmica) contiene cloruro de benzalconio que puede causar irritación ocular y se conoce que decolora lentes de contacto blandos. Evite contacto con lentes de contacto blandos. Se debe informar a los pacientes sobre la remoción de los lentes de contacto antes de la aplicación de PATANOL* S 0,2% (Clorhidrato de Olopatadina, Solución Oftálmica) y esperar por lo menos 15 minutos antes de reinsertarlos.

Fertilidad:

No se han llevado a cabo estudios para evaluar el efecto de administración ocular tópica de olopatadina sobre la fertilidad humana. Los efectos en los estudios de fertilidad no clínicos en animales machos y hembras sólo se observaron en dosis consideradas suficientemente superiores a la exposición máxima en humanos, lo que indica poca relevancia para su uso clínico. No efectos sobre la fertilidad humana se anticipan ya que la exposición sistémica a olopatadina es insignificante por vía tópica ocular (AUC₀₋₆ de 9,7 ng.h/ml en los seres humanos se administra 1 gota de 0,77% de olopatadina en ambos ojos una vez al día durante 6,5 días). La olopatadina puede ser utilizada por las mujeres en edad fértil.

Embarazo:

No existe, ni de forma limitada, información sobre el uso oftálmico de olopatadina en mujeres embarazadas. Los efectos en los estudios no clínicos de reproducción y toxicidad del desarrollo se observaron sólo con exposiciones consideradas suficientemente superiores a la exposición máxima en humanos lo que indica poca relevancia para su uso clínico. No tiene efectos durante el embarazo se anticipan ya que la exposición sistémica a olopatadina es insignificante por vía tópica ocular (AUC₀₋₆ de 9,7 ng.h/ml en los seres humanos se administra 1 gota de 0,77% de olopatadina en ambos ojos una vez al día durante 6,5 días).

Lactancia:

Datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han demostrado la excreción de olopatadina/metabolitos en la leche después de altas dosis de administración sistémica de olopatadina. La radiactividad se ha identificado en la leche de ratas lactantes en concentraciones de 0,33 a 4,28 veces la de las concentraciones plasmáticas (1184 ng.hr/mL AUC0-24 en plasma de rata lactante) después de 1 mg/kg de la administración oral de 14C-olopatadina. Con base en el bajo nivel de olopatadina presente en el plasma humano después de la administración ocular tópica (AUC0-6 de 9,7 ng.h/ml en humanos administrados 1 gota de 0,77% de olopatadina en ambos ojos una vez al día durante 6,5 días), la concentración de olopatadina potencialmente presente en la leche materna se espera que sea insignificante. Sin embargo, como no hay datos disponibles sobre la concentración de olopatadina/metabolitos en la leche humana después de la administración ocular tópica, un riesgo para el lactante no puede excluirse. Los

pacientes deben ser informados de que los antihistamínicos pueden afectar la producción de leche de una madre lactante.

Efectos sobre la habilidad de guiar y uso de maquinaria:

La olopatadina es un antihistamínico no sedativo. Visión borrosa temporaria después de instilación u otros disturbios visuales pueden afectar la habilidad de guiar o usar maquinaria. En caso que ocurra visión borrosa después de la instilación, el paciente deberá esperar hasta que su visión vuelve a la normalidad antes de guiar o usar maquinaria.

**3.1.9.6 GLUCOVANCE® 1000/5 mg TABLETAS
GLUCOVANCE® 500/2,5 mg TABLETAS
GLUCOVANCE® 500/5 mg TABLETAS**

Expediente :20023846 / 19924741 / 19926266
Radicado :2016105433 / 2016105435 / 2016105436
Fecha : 03/08/2016
Interesado : Merck S.A.

Composición:

Cada tableta cubierta con película contiene 5mg de Glibenclamida + 1000mg de Metformina Clorhidrato

Cada tableta cubierta con película contiene 2,5mg de Glibenclamida + 500mg de Metformina Clorhidrato

Cada tableta cubierta con película contiene 5mg de Glibenclamida + 500mg de Metformina Clorhidrato

Forma farmacéutica: Tabletas cubiertas con película

Indicaciones: Terapia de segunda línea cuando la dieta, el ejercicio como tratamiento inicial no han logrado un control glicémico adecuado en pacientes con diabetes tipo 2.

Contraindicaciones: glucovance® no debe usarse en caso de:

- Hipersensibilidad a metformina clorhidrato, glibenclamida u otras sulfonilureas y sulfonamidas o a alguno de los excipientes,
- Cetoacidosis diabética,
- Precoma diabético,
- Insuficiencia renal o disfunción renal (aclaramiento de creatinina <60 ml/min),
- Condiciones agudas con el potencial de alterar la función renal, tales como deshidratación, infección grave,
- Falla cardíaca congestiva que requiere tratamiento farmacológico,

- Enfermedad aguda o crónica capaz de causar hipoxia tisular, por ejemplo, insuficiencia cardíaca o respiratoria, infarto de miocardio reciente, colapso cardiovascular (shock),
- Acidosis metabólica
- Insuficiencia hepática, intoxicación aguda por alcohol, alcoholismo,
- Porfiria,
- Lactancia,
- En asociación con miconazol.

La administración intravascular de materiales de contraste yodados para exámenes de radiodiagnóstico puede conducir a insuficiencia renal. Esto puede provocar la acumulación de metformina y predisponer a una acidosis láctica. Por lo tanto, dependiendo de la función renal, se debe discontinuar glucovance® 48 horas antes del examen o desde el momento del examen y no se debe reinstaurar hasta pasadas 48 horas, y solo cuando se haya reevaluado la función renal y se haya asegurado que esta es normal.

Advertencias especiales y precauciones:

Acidosis láctica:

La acidosis láctica es una complicación metabólica rara pero grave (alta mortalidad en la ausencia de un tratamiento rápido) que puede ocurrir debido a la acumulación de metformina. Los casos que se han informado de acidosis láctica en pacientes con metformina ocurrieron principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal considerable. Es posible y se recomienda disminuir la incidencia de acidosis láctica tratando también otros factores de riesgo asociados, como una diabetes mal controlada, cetosis, ayuno prolongado, alcoholismo, insuficiencia hepática y cualquier condición asociada con hipoxia.

Diagnóstico:

El riesgo de acidosis láctica debe considerarse en el caso de signos no específicos, tales como calambres musculares con trastornos digestivos, dolor abdominal y astenia grave. A esto le puede seguir una disnea por acidosis, hipotermia y coma. Los hallazgos de laboratorio para el diagnóstico incluyen pH sanguíneo bajo, niveles de lactato plasmático mayores a 5mmol/l, y un aumento en el hiato aniónico y en la relación lactato/piruvato. Si se sospecha de acidosis metabólica, glucovance® se debe discontinuar y el paciente debe ser hospitalizado de inmediato.

Hipoglicemia:

Considerando que glucovance® contiene una sulfonilurea, el paciente está expuesto al riesgo de sufrir episodios hipoglicémicos. Luego del inicio del tratamiento, el aumento gradual de la dosis puede prevenir la ocurrencia de hipoglicemia. Este tratamiento solo se debe prescribir si el paciente se adhiere a un programa regular de alimentación (incluido el desayuno). Es importante que la ingesta de carbohidratos sea regular, ya

que el riesgo de hipoglicemia aumenta si las comidas se retrasan o si la ingesta de carbohidratos es insuficiente o no está balanceada. Es más probable que ocurra hipoglicemia en el caso de una dieta restringida en calorías, luego de ejercicio intenso o prolongado, cuando se consume alcohol o durante la administración de una combinación de agentes hipoglicemiantes.

Diagnóstico:

Los síntomas de la hipoglicemia son cefaleas, hambre, náuseas, vómitos, cansancio extremo, trastornos del sueño, inquietud, agresividad, concentración y reflejos insuficientes, depresión, confusión, impedimento para hablar, trastornos visuales, temblor, parálisis y parestesia, mareos, delirio, convulsiones, somnolencia, pérdida del conocimiento, respiración superficial y bradicardia. La contrarregulación causada por la hipoglicemia puede generar sudor, miedo, taquicardia, hipertensión, palpitaciones, angina y arritmia. Estos últimos síntomas pueden estar ausentes cuando la hipoglicemia se desarrolla de forma lenta, en caso de neuropatía autónoma, o cuando los pacientes toman agentes beta-bloqueantes, clonidina, reserpina, guanetidina u otros simpaticomiméticos.

Manejo de la hipoglicemia:

Los síntomas moderados de la hipoglicemia que no producen pérdida de conocimiento ni manifestaciones neurológicas, deben corregirse mediante la ingesta inmediata de azúcar. Se debe asegurar un ajuste de la dosis y/o cambios en los patrones alimenticios también es posible que ocurran reacciones hipoglicémicas graves con coma, convulsiones u otros signos neurológicos, los cuales constituyen una emergencia médica que requiere de tratamiento inmediato con glucosa intravenosa, una vez que se sospecha de la causa o que esta se haya diagnosticado, previamente a la hospitalización inmediata del paciente.

La selección cuidadosa de los pacientes y de la dosis, y las instrucciones adecuadas para el paciente, son importantes para reducir el riesgo de episodios hipoglicémicos. Si el paciente sufre repetidos episodios de hipoglicemia, tanto graves como asociados a un desconocimiento de la situación, se deben considerar otros tratamientos antidiabéticos distintos a glucovance®.

Factores que favorecen la hipoglicemia:

- Administración concomitante de alcohol, especialmente si se combina con ayuno.
- Rechazo o inhabilidad (especialmente en pacientes ancianos) del paciente a cooperar.
- Malnutrición, comidas irregulares o salteadas, ayuno o cambios en la dieta.
- Escaso balance entre el ejercicio físico y la ingesta de carbohidratos.
- Insuficiencia renal
- Insuficiencia hepática grave
- Sobredosis de glucovance®,

- Ciertas alteraciones endócrinas: insuficiencia de la tiroides o de la glándula pituitaria y suprarrenal.
- Administración concomitante de ciertos medicamentos.

Insuficiencia renal y hepática:

La farmacocinética y/o la farmacodinamia de glucovance puede modificarse en pacientes con insuficiencia hepática o con insuficiencia renal grave. Si estos pacientes sufren episodios de hipoglicemia, estos pueden ser prologados y se debe iniciar un tratamiento adecuado.

Información para el paciente:

Los riesgos de hipoglicemia, sus síntomas y su tratamiento, así como las condiciones de predisposición, se deben explicar al paciente y a su familia. De forma similar, el riesgo de acidosis láctica se debe considerar en el caso de signos no específicos como calambres musculares acompañados por trastornos digestivos, dolor abdominal y astenia grave, disnea atribuida a la acidosis, hipotermia y coma.

Particularmente, el paciente debe estar informado de la importancia de adherirse a una dieta, seguir un programa de ejercicio físico regular y realizarse controles regulares de la glicemia.

Desbalance de la glicemia:

En caso de cirugía o cualquier otra causa de descompensación diabética, se recomienda tener prevista una terapia temporal con insulina en vez de glucovance®. Los síntomas de hiperglicemia son poliuria, sed excesiva y piel seca.

Función renal:

Dado que metformina clorhidrato se excreta principalmente por el riñón, se recomienda determinar el aclaramiento de creatinina (este se puede estimar usando la fórmula cockcroft-gault) y/o los niveles séricos de creatinina antes de iniciar el tratamiento y de forma regular de ahí en adelante.

- Al menos anualmente en pacientes con función renal normal
 - Al menos dos o cuatro veces al año en pacientes con aclaramiento de creatinina en el nivel más bajo dentro de lo normal y en sujetos ancianos.
- Se recomienda tomar precauciones especiales en situaciones en las que la función renal se pueda tornar deficiente, por ejemplo en ancianos o cuando se inicia una terapia antihipertensiva, una terapia diurética o una terapia con un NSAID.

Todos los pacientes deben continuar con su dieta, con una distribución regular de ingesta de carbohidratos durante el día. Pacientes con sobrepeso deben continuar con su dieta restringida en calorías. El ejercicio físico regular es tan necesario como tomar glucovance®.

Los ensayos usuales de laboratorio para el monitoreo de la diabetes (glicemia, hba1c) se deben realizar de forma regular.

El tratamiento de pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa con agentes de sulfonilurea puede provocar una anemia hemolítica. Dado que glibenclamida pertenece a la categoría química de las sulfonilureas, se recomienda usar glucovance® con precaución en pacientes con deficiencia g6pd y se puede considerar una alternativa sin sulfonilureas.

Glucovance® contiene lactosa; por lo tanto no se recomienda su uso en pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa lapp o mala absorción de glucosa-galactosa.

Efectos sobre la habilidad para conducir y usar máquinas

Se debe alertar a los pacientes de los síntomas de hipoglicemia y se les debe recomendar que sean precavidos al momento de conducir o usar máquinas.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto versión CCDS 6.0.
- Información para prescribir versión CCDS 6.0.

Nueva dosificación:

Posología y administración

La posología de Glucovance® se debe individualizar en función de la efectividad (glicemia, HbA1c) y la tolerancia.

Terapia de segunda línea

Dosis inicial:

La dosis inicial es de 1 tableta de Glucovance® 500/2.5 or Glucovance® 500/5 una vez al día. Para prevenir la hipoglicemia, la dosis inicial no debe exceder las dosis diarias de glibenclamida (o la dosis equivalente de otra sulfonilurea) o de metformina que ya se esté tomando.

Ajuste de dosis:

Se recomienda aumentar la dosis en incrementos de no más de Glucovance® 500/5 por día cada 2 semanas o más, según los resultados de la glicemia, hasta detectar la mínima dosis efectiva para controlar adecuadamente la glicemia. Un aumento gradual de la dosis puede ayudar a la tolerancia gastrointestinal y prevenir la aparición de hipoglicemia.

En pacientes que ya se tratan con una combinación de metformina y glibenclamida, dos tabletas de metformina clorhidrato/glibenclamida 500 mg/2.5 mg se pueden reemplazar por 1 tableta de Glucovance® 1000 mg/5 mg.

Dosis máxima

La dosis diaria máxima recomendada es de 2000 mg de metformina clorhidrato/20 mg de glibenclamida

Reemplazo para la terapia previa de combinación con metformina y sulfonilurea

Dosis inicial

La dosis inicial recomendada no debe exceder la dosis diaria de glibenclamida (o la dosis equivalente de otra sulfonilurea) y de metformina que ya se esté tomando.

Ajuste de dosis

Una vez al día cada 2 semanas o más, según los resultados de la glicemia, hasta detectar la mínima dosis efectiva para controlar adecuadamente la glicemia. Un aumento gradual de la dosis puede ayudar a la tolerancia gastrointestinal y prevenir la aparición de hipoglicemia. Se debe monitorear a los pacientes cuidadosamente en busca de signos y síntomas de hipoglicemia.

Para pacientes que ya se tratan con una combinación de metformina y glibenclamida, dos tabletas de metformina clorhidrato/glibenclamida 500 mg/2.5 mg se pueden reemplazar por 1 tableta de Glucovance® 1000 mg/5 mg.

Dosis máxima:

La dosis diaria máxima recomendada es de 2000 mg de metformina clorhidrato/20 mg de glibenclamida.

Poblaciones específicas

Pacientes ancianos:

Pacientes de 65 años o mayores: las dosis iniciales y de mantención de glibenclamida se deben ajustar cuidadosamente para reducir el riesgo de hipoglicemia. El tratamiento debe comenzarse con la dosis más baja disponible y aumentarse gradualmente si es necesario. Se recomienda no ajustar la dosis de hasta el máximo en estos pacientes para evitar el riesgo de hipoglicemia.

Al administrar Glucovance® junto con colesevelam, se recomienda administrar Glucovance® al menos 4 horas antes de colesevelam para minimizar el riesgo de una reducción en la absorción.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Glucovance® no debe usarse en caso de:

- Hipersensibilidad a metformina clorhidrato, glibenclamida u otras sulfonilureas y sulfonamidas o a alguno de los excipientes,
- Cualquier tipo de acidosis metabólica (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética)
- Precoma diabético,
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor a 30mL/min o eGFR menor a 30 mL/min/1.73m²),
- Condiciones agudas con el potencial de alterar la función renal, tales como deshidratación, infección grave, colapso cardiovascular (shock),
- Enfermedad (especialmente enfermedades agudas, o empeoramiento de enfermedades crónicas) capaz de causar hipoxia tisular, por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva inestable o falla respiratoria, infarto de miocardio reciente, colapso cardiovascular (shock),
- Insuficiencia hepática, intoxicación aguda por alcohol, alcoholismo,
- Porfiria,
- Lactancia,
- En asociación con miconazol

La administración intravascular de materiales de contraste yodados para exámenes de radiodiagnóstico puede conducir a insuficiencia renal. Esto puede provocar la acumulación de metformina y predisponer a una acidosis láctica. Por lo tanto, dependiendo de la función renal, se debe discontinuar Glucovance® 48 horas antes del examen o desde el momento del examen y no se debe reinstaurar hasta pasadas 48 horas, y solo cuando se haya reevaluado la función renal y no se haya deteriorado más.

Glucovance® se debe discontinuar 48 horas antes de intervenciones quirúrgicas programadas importantes y no se debe reinstaurar hasta las 48 horas siguientes, y solo cuando se haya reevaluado la función renal y se haya no se haya deteriorado más.

Advertencias y precauciones

Acidosis Láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara pero grave (alta mortalidad en la ausencia de un tratamiento rápido). Que puede ocurrir debido a la acumulación de

metformina. Los factores de riesgo incluyen diabetes mal controlada, cetosis, ayuno prolongado, ingesta excesiva de alcohol, infección grave, insuficiencia hepática y cualquier condición asociada con hipoxia (por ejemplo, insuficiencia cardíaca descompensada, infarto agudo de miocardio) o el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica (como NRTI).

La acidosis láctica puede ocurrir debido a la acumulación de metformina. Los casos reportados de acidosis láctica en pacientes tratados con metformina han ocurrido principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal aguda o disfunción aguda de la función renal.

Por lo tanto, se debe tener especial cuidado ante situaciones en que la función renal pueda deteriorarse de forma aguda, por ejemplo, en caso de deshidratación (diarrea o vómitos graves o prolongados) o al comenzar una terapia con fármacos que puedan deteriorar la función renal de forma aguda (por ejemplo, antihipertensivos, diuréticos y NSAIDs)

La acidosis láctica se caracteriza por acidosis, dolor abdominal e hipotermia seguida de coma. Los hallazgos de laboratorio para el diagnóstico incluyen pH sanguíneo bajo (menor a 7.35), niveles de lactato plasmático mayores a 5mmol/L, y un aumento en el hiato aniónico y en la relación lactato/piruvato. En caso de acidosis metabólica, el paciente debería ser inmediatamente hospitalizado.

Los médicos deben alertar a los pacientes sobre el riesgo y los síntomas de la acidosis láctica. Se deben instruir a los pacientes a buscar atención médica de inmediato y suspender metformina.

Se debe discontinuar Glucovance® inmediatamente, al menos en forma temporal, hasta aclarar la situación.

Luego, se debe discutir sobre la reintroducción de Glucovance®, considerando la relación beneficio/riesgo en forma individual, así como la función renal.

Hipoglicemia:

Considerando que Glucovance® contiene una sulfonilurea, el paciente está expuesto al riesgo de sufrir episodios hipoglicémicos. Luego del inicio del tratamiento, el aumento gradual de la dosis puede prevenir la ocurrencia de hipoglicemia. Este tratamiento solo se debe prescribir si el paciente se adhiere a un programa regular de alimentación (incluido el desayuno). Es importante que la ingesta de carbohidratos sea regular, ya que el riesgo de hipoglicemia aumenta si las comidas se retrasan o si la ingesta de carbohidratos es insuficiente o no está balanceada. Es más probable que ocurra hipoglicemia en el caso de una dieta restringida en calorías, luego de ejercicio intenso o prolongado, cuando se consume alcohol o durante la administración de una combinación de agentes hipoglicemiantes.

Insuficiencia renal y hepática:

La farmacocinética y/o la farmacodinamia de Glucovance® puede modificarse en pacientes con insuficiencia hepática o con insuficiencia renal grave. Si estos pacientes sufren episodios de hipoglicemia, estos pueden ser prologados y se debe iniciar un tratamiento adecuado.

Pacientes de edad avanzada:

Se ha identificado que la edad avanzada (65 años en adelante) es un factor de riesgo de hipoglicemia en pacientes tratados con sulfonilureas. La hipoglicemia puede ser difícil de reconocer en personas de edad avanzada. Las dosis iniciales y de mantención de glibenclamida deben ajustarse cuidadosamente para reducir el riesgo de hipoglicemia.

Información para el paciente:

Los riesgos de hipoglicemia, sus síntomas y su tratamiento, así como las condiciones de predisposición, se deben explicar al paciente y a su familia. De forma similar, el riesgo de acidosis láctica se debe considerar en el caso de signos no específicos como calambres musculares acompañados por trastornos digestivos, dolor abdominal y astenia grave, disnea atribuida a la acidosis, hipotermia y coma.

Particularmente, el paciente debe estar informado de la importancia de adherirse a una dieta, seguir un programa de ejercicio físico regular y realizarse controles regulares de la glicemia.

Desbalance de la glicemia:

En caso de cirugía o cualquier otra causa de descompensación diabética, se recomienda tener prevista una terapia temporal con insulina en vez de Glucovance®. Los síntomas de hiperglicemia son poliuria, sed excesiva y piel seca.

Función renal:

Dado que metformina clorhidrato se excreta principalmente por el riñón, se debe determinar el aclaramiento de creatinina o eGFR antes de iniciar el tratamiento y de forma regular de ahí en adelante.

- Al menos anualmente en pacientes con aclaramiento de creatinina mayor a 60 mL/min o eGFR mayor a 60 mL/min/1.73m².
- Al menos cada 3 a 6 meses en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 45 y 59 mL/min o eGFR entre 45 a 59 mL/min/1.73m² y en sujetos ancianos.
- Al menos cada 3 meses en pacientes con CrCl entre 30 y 44 mL/min o eGFR entre 30 a 44 mL/min/1.73m². En caso que el aclaramiento de creatinina o la tasa de filtración glomerular (GFR) sea inferior a 45 mL/min/1.73m², no se recomienda iniciar un tratamiento con Glucovance®.

Glucovance® está contraindicado en caso de que el aclaramiento de creatinina sea inferior a 30 mL/min o eGFR menor a 30 mL/min/1.73m², (ver sección contraindicaciones).

La disminución de la función renal en individuos de edad avanzada es frecuente y asintomática. Se necesita tomar precauciones especiales en situaciones en las que la función renal se pueda tornar deficiente de forma aguda, debido a deshidratación (diarrea o vómitos graves o prolongados) l o cuando se inicia tratamiento con fármacos que puedan deteriorar la función renal de forma aguda (por ejemplo, antihipertensivos, diuréticos y NSAIDs). u. En estos casos, también se recomienda verificar la función renal antes de iniciar el tratamiento con Glucovance®.

Función cardíaca:

Pacientes con insuficiencia cardíaca tienen más riesgo de sufrir hipoxia e insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, Glucovance® puede ser usado con un monitoreo regular de la función renal y cardíaca.

Glucovance® está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda e inestable.

Otras precauciones:

Todos los pacientes deben continuar con su dieta, con una distribución regular de ingesta de carbohidratos durante el día. Pacientes con sobrepeso deben continuar con su dieta restringida en calorías. El ejercicio físico regular es tan necesario como tomar Glucovance®.

Los ensayos usuales de laboratorio para el monitoreo de la diabetes (glicemia, HbA1c) se deben realizar de forma regular.

El tratamiento de pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa con agentes de sulfonilurea puede provocar una anemia hemolítica. Dado que glibenclamida pertenece a la categoría química de las sulfonilureas, se recomienda usar Glucovance® con precaución en pacientes con deficiencia G6PD y se puede considerar una alternativa sin sulfonilureas

Glucovance® contiene lactosa; por lo tanto no se recomienda su uso en pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa.

Efectos sobre la habilidad para conducir y usar máquinas

Se debe alertar a los pacientes de los síntomas de hipoglicemia y se les debe recomendar que sean precavidos al momento de conducir o usar máquinas

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

- **Modificación de dosificación.**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Inserto versión CCDS 6.0.**
- **Información para prescribir versión CCDS 6.0.**

Nueva dosificación:

Posología y administración

La posología de Glucovance® se debe individualizar en función de la efectividad (glicemia, HbA1c) y la tolerancia.

Terapia de segunda línea

Dosis inicial:

La dosis inicial es de 1 tableta de Glucovance® 500/2.5 or Glucovance® 500/5 una vez al día. Para prevenir la hipoglicemia, la dosis inicial no debe exceder las dosis diarias de glibenclamida (o la dosis equivalente de otra sulfonilurea) o de metformina que ya se esté tomando.

Ajuste de dosis:

Se recomienda aumentar la dosis en incrementos de no más de Glucovance® 500/5 por día cada 2 semanas o más, según los resultados de la glicemia, hasta detectar la mínima dosis efectiva para controlar adecuadamente la glicemia. Un aumento gradual de la dosis puede ayudar a la tolerancia gastrointestinal y prevenir la aparición de hipoglicemia.

En pacientes que ya se tratan con una combinación de metformina y glibenclamida, dos tabletas de metformina clorhidrato/glibenclamida 500 mg/2.5 mg se pueden reemplazar por 1 tableta de Glucovance® 1000 mg/5 mg.

Dosis máxima

La dosis diaria máxima recomendada es de 2000 mg de metformina clorhidrato/20 mg de glibenclamida

Reemplazo para la terapia previa de combinación con metformina y sulfonilurea

Dosis inicial

La dosis inicial recomendada no debe exceder la dosis diaria de glibenclamida (o la dosis equivalente de otra sulfonilurea) y de metformina que ya se esté tomando.

Ajuste de dosis

Una vez al día cada 2 semanas o más, según los resultados de la glicemia, hasta detectar la mínima dosis efectiva para controlar adecuadamente la glicemia. Un aumento gradual de la dosis puede ayudar a la tolerancia gastrointestinal y prevenir la aparición de hipoglicemia. Se debe monitorear a los pacientes cuidadosamente en busca de signos y síntomas de hipoglicemia.

Para pacientes que ya se tratan con una combinación de metformina y glibenclamida, dos tabletas de metformina clorhidrato/glibenclamida 500 mg/2.5 mg se pueden reemplazar por 1 tableta de Glucovance® 1000 mg/5 mg.

Dosis máxima:

La dosis diaria máxima recomendada es de 2000 mg de metformina clorhidrato/20 mg de glibenclamida.

Poblaciones específicas

Pacientes ancianos:

Pacientes de 65 años o mayores: las dosis iniciales y de mantención de glibenclamida se deben ajustar cuidadosamente para reducir el riesgo de hipoglicemia. El tratamiento debe comenzarse con la dosis más baja disponible y aumentarse gradualmente si es necesario. Se recomienda no ajustar la dosis de hasta el máximo en estos pacientes para evitar el riesgo de hipoglicemia. Se requiere de una evaluación periódica de la función renal

Pacientes, debilitados y malnutridos:

Se recomienda que a estos pacientes no se les realice un ajuste hasta la dosis máxima de Glucovance® para evitar un riesgo de hipoglicemia.

Pacientes pediátricos:

No hay suficientes datos en pacientes pediátricos. Glucovance® solo debe usarse en adultos.

Pacientes con insuficiencia renal:

Glucovance® puede usarse en pacientes con insuficiencia renal moderada etapa 3 (aclaramiento de creatinina [CrCl] entre 30 y 59 mL/min o tasa de filtración glomerular estimada [eGFR] entre 30 y 59 mL/min/1.73m²) solo en ausencia de

otras condiciones que puedan aumentar el riesgo de acidosis láctica y con los siguientes ajustes de dosis:

- **Pacientes con CrCl entre 30 y 59 mL/min o eGFR entre 45 a 59 mL/min/1.73m²:** la dosis máxima de metformina es de 1000 mg diarios. La función renal debe ser monitoreada cercanamente (cada 3-6 meses).
- **Pacientes con CrCl entre 30 y 59 mL/min o eGFR entre 30 a 44 mL/min/1.73m²** no se recomienda iniciar con Glucovance®, pero Glucovance® puede mantenerse en pacientes que ya están siendo tratados, siempre de la dosis diaria máxima no sea superior a 1000 mg. La función renal debe ser monitoreada cercanamente cada 3 meses.
- **Si el aclaramiento de creatinina cae por debajo de 30 mL/min o eGFR por debajo de 30 mL/min/1.73m²** Glucovance® debe discontinuarse inmediatamente.

Uso con insulina

No hay datos clínicos disponibles sobre el uso concomitante de Glucovance® con la terapia de insulina.

Método de administración:

El régimen de dosificación depende de la posología individual como se indica a continuación:

- Una vez al día, en la mañana con el desayuno, para una posología de 1 tableta por día
- Dos veces por día, en la mañana y en la noche, para una posología de 2 o 4 tabletas por día
- Tres veces por día, en la mañana, al mediodía y en la noche, para una posología de 3, 5 o 6 tabletas por día

Las tabletas se deben tomar con las comidas. La frecuencia de administración se debe ajustar a los hábitos alimenticios de cada paciente. Sin embargo, cualquier ingesta debe seguirse de una comida con un contenido de carbohidratos lo suficientemente elevado como para prevenir la aparición de episodios hipoglicémicos.

Al administrar Glucovance® junto con colesevelam, se recomienda administrar Glucovance® al menos 4 horas antes de colesevelam para minimizar el riesgo de una reducción en la absorción.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Glucovance® no debe usarse en caso de:

- Hipersensibilidad a metformina clorhidrato, glibenclamida u otras sulfonilureas y sulfonamidas o a alguno de los excipientes,
- Cualquier tipo de acidosis metabólica (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética)
- Precoma diabético,
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor a 30mL/min o eGFR menor a 30 mL/min/1.73m²),
- Condiciones agudas con el potencial de alterar la función renal, tales como deshidratación, infección grave, colapso cardiovascular (shock),
- Enfermedad (especialmente enfermedades agudas, o empeoramiento de enfermedades crónicas) capaz de causar hipoxia tisular, por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva inestable o falla respiratoria, infarto de miocardio reciente, colapso cardiovascular (shock),
- Insuficiencia hepática, intoxicación aguda por alcohol, alcoholismo,
- Porfiria,
- Lactancia,
- En asociación con miconazol

La administración intravascular de materiales de contraste yodados para exámenes de radiodiagnóstico puede conducir a insuficiencia renal. Esto puede provocar la acumulación de metformina y predisponer a una acidosis láctica. Por lo tanto, dependiendo de la función renal, se debe discontinuar Glucovance® 48 horas antes del examen o desde el momento del examen y no se debe reinstaurar hasta pasadas 48 horas, y solo cuando se haya reevaluado la función renal y no se haya deteriorado más.

Glucovance® se debe discontinuar 48 horas antes de intervenciones quirúrgicas programadas importantes y no se debe reinstaurar hasta las 48 horas siguientes, y solo cuando se haya reevaluado la función renal y se haya no se haya deteriorado más.

Advertencias y precauciones

Acidosis Láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara pero grave (alta mortalidad en la ausencia de un tratamiento rápido). Que puede ocurrir debido a la acumulación de metformina. Los factores de riesgo incluyen diabetes mal controlada, cetosis, ayuno prolongado, ingesta excesiva de alcohol, infección grave, insuficiencia hepática y cualquier condición asociada con hipoxia (por ejemplo, insuficiencia cardíaca descompensada, infarto agudo de miocardio) o el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica (como NRTI).

La acidosis láctica puede ocurrir debido a la acumulación de metformina. Los casos reportados de acidosis láctica en pacientes tratados con metformina han ocurrido principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal aguda o disfunción aguda de la función renal.

Por lo tanto, se debe tener especial cuidado ante situaciones en que la función renal pueda deteriorarse de forma aguda, por ejemplo, en caso de deshidratación (diarrea o vómitos graves o prolongados) o al comenzar una terapia con fármacos que puedan deteriorar la función renal de forma aguda (por ejemplo, antihipertensivos, diuréticos y NSAIDs)

La acidosis láctica se caracteriza por acidosis, dolor abdominal e hipotermia seguida de coma. Los hallazgos de laboratorio para el diagnóstico incluyen pH sanguíneo bajo (menor a 7.35), niveles de lactato plasmático mayores a 5mmol/L, y un aumento en el hiato aniónico y en la relación lactato/piruvato. En caso de acidosis metabólica, el paciente debería ser inmediatamente hospitalizado.

Los médicos deben alertar a los pacientes sobre el riesgo y los síntomas de la acidosis láctica. Se deben instruir a los pacientes a buscar atención médica de inmediato y suspender metformina.

Se debe discontinuar Glucovance® inmediatamente, al menos en forma temporal, hasta aclarar la situación.

Luego, se debe discutir sobre la reintroducción de Glucovance®, considerando la relación beneficio/riesgo en forma individual, así como la función renal.

Hipoglicemia:

Considerando que Glucovance® contiene una sulfonilurea, el paciente está expuesto al riesgo de sufrir episodios hipoglicémicos. Luego del inicio del tratamiento, el aumento gradual de la dosis puede prevenir la ocurrencia de hipoglicemia. Este tratamiento solo se debe prescribir si el paciente se adhiere a un programa regular de alimentación (incluido el desayuno). Es importante que la ingesta de carbohidratos sea regular, ya que el riesgo de hipoglicemia aumenta si las comidas se retrasan o si la ingesta de carbohidratos es insuficiente o no está balanceada. Es más probable que ocurra hipoglicemia en el caso de una dieta restringida en calorías, luego de ejercicio intenso o prolongado, cuando se consume alcohol o durante la administración de una combinación de agentes hipoglicemiantes.

Diagnóstico:

Los síntomas de la hipoglicemia son cefaleas, hambre, náuseas, vómitos, cansancio extremo, trastornos del sueño, inquietud, agresividad, concentración y

reflejos insuficientes, depresión, confusión, impedimento para hablar, trastornos visuales, temblor, parálisis y parestesia, mareos, delirio, convulsiones, somnolencia, pérdida del conocimiento, respiración superficial y bradicardia. La contrarregulación causada por la hipoglicemia puede generar sudor, miedo, taquicardia, hipertensión, palpitaciones, angina y arritmia. Estos últimos síntomas pueden estar ausentes cuando la hipoglicemia se desarrolla de forma lenta, en caso de neuropatía autónoma, o cuando los pacientes toman agentes beta-bloqueantes, clonidina, reserpina, guanetidina u otros simpaticomiméticos.

Manejo de la hipoglicemia:

Los síntomas moderados de la hipoglicemia que no producen pérdida de conocimiento ni manifestaciones neurológicas, deben corregirse mediante la ingesta inmediata de azúcar. Se debe asegurar un ajuste de la dosis y/o cambios en los patrones alimenticios. También es posible que ocurran reacciones hipoglicémicas graves con coma, convulsiones u otros signos neurológicos, los cuales constituyen una emergencia médica que requiere de tratamiento inmediato con glucosa intravenosa, una vez que se sospecha de la causa o que esta se haya diagnosticado, previamente a la hospitalización inmediata del paciente.

La selección cuidadosa de los pacientes y de la dosis, y las instrucciones adecuadas para el paciente, son importantes para reducir el riesgo de episodios hipoglicémicos.

Si el paciente sufre repetidos episodios de hipoglicemia, tanto graves como asociados a un desconocimiento de la situación, se deben considerar otros tratamientos antidiabéticos distintos a Glucovance®.

Factores que favorecen la hipoglicemia:

- Administración concomitante de alcohol, especialmente si se combina con ayuno.
- Rehuso o inhabilidad (especialmente en pacientes ancianos) del paciente a cooperar.
- Malnutrición, comidas irregulares o salteadas, ayuno o cambios en la dieta.
- Escaso balance entre el ejercicio físico y la ingesta de carbohidratos.
- Insuficiencia renal
- Insuficiencia hepática grave
- Sobredosis de Glucovance®,
- Ciertas alteraciones endócrinas: insuficiencia de la tiroides o de la glándula pituitaria y suprarrenal.
- Administración concomitante de ciertos medicamentos

Insuficiencia renal y hepática:

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Acta No. 24 Primera Parte de 2016 SEMPB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



La farmacocinética y/o la farmacodinamia de Glucovance® puede modificarse en pacientes con insuficiencia hepática o con insuficiencia renal grave. Si estos pacientes sufren episodios de hipoglicemia, estos pueden ser prologados y se debe iniciar un tratamiento adecuado.

Pacientes de edad avanzada:

Se ha identificado que la edad avanzada (65 años en adelante) es un factor de riesgo de hipoglicemia en pacientes tratados con sulfonilureas. La hipoglicemia puede ser difícil de reconocer en personas de edad avanzada. Las dosis iniciales y de mantención de glibenclamida deben ajustarse cuidadosamente para reducir el riesgo de hipoglicemia

Información para el paciente:

Los riesgos de hipoglicemia, sus síntomas y su tratamiento, así como las condiciones de predisposición, se deben explicar al paciente y a su familia. De forma similar, el riesgo de acidosis láctica se debe considerar en el caso de signos no específicos como calambres musculares acompañados por trastornos digestivos, dolor abdominal y astenia grave, disnea atribuida a la acidosis, hipotermia y coma.

Particularmente, el paciente debe estar informado de la importancia de adherirse a una dieta, seguir un programa de ejercicio físico regular y realizarse controles regulares de la glicemia.

Desbalance de la glicemia:

En caso de cirugía o cualquier otra causa de descompensación diabética, se recomienda tener prevista una terapia temporal con insulina en vez de Glucovance®. Los síntomas de hiperglicemia son poliuria, sed excesiva y piel seca.

Función renal:

Dado que metformina clorhidrato se excreta principalmente por el riñón, se debe determinar el aclaramiento de creatinina o eGFR antes de iniciar el tratamiento y de forma regular de ahí en adelante.

- Al menos anualmente en pacientes con aclaramiento de creatinina mayor a 60 mL/min o eGFR mayor a 60 mL/min/1.73m².
- Al menos cada 3 a 6 meses en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 45 y 59 mL/min o eGFR entre 45 a 59 mL/min/1.73m² y en sujetos ancianos.
- Al menos cada 3 meses en pacientes con CrCl entre 30 y 44 mL/min o eGFR entre 30 a 44 mL/min/1.73m². En caso que el aclaramiento de creatinina o la tasa de filtración glomerular (GFR) sea inferior a 45 mL/min/1.73m², no se recomienda iniciar un tratamiento con Glucovance®.

Glucovance® está contraindicado en caso de que el aclaramiento de creatinina sea inferior a 30 mL/min o eGFR menor a 30 mL/min/1.73m², (ver sección contraindicaciones).

La disminución de la función renal en individuos de edad avanzada es frecuente y asintomática. Se necesita tomar precauciones especiales en situaciones en las que la función renal se pueda tornar deficiente de forma aguda, debido a deshidratación (diarrea o vómitos graves o prolongados) l o cuando se inicia tratamiento con fármacos que puedan deteriorar la función renal de forma aguda (por ejemplo, antihipertensivos, diuréticos y NSAIDs). u. En estos casos, también se recomienda verificar la función renal antes de iniciar el tratamiento con Glucovance®.

Función cardíaca:

Pacientes con insuficiencia cardíaca tienen más riesgo de sufrir hipoxia e insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, Glucovance® puede ser usado con un monitoreo regular de la función renal y cardíaca.

Glucovance® está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda e inestable.

Otras precauciones:

Todos los pacientes deben continuar con su dieta, con una distribución regular de ingesta de carbohidratos durante el día. Pacientes con sobrepeso deben continuar con su dieta restringida en calorías. El ejercicio físico regular es tan necesario como tomar Glucovance®.

Los ensayos usuales de laboratorio para el monitoreo de la diabetes (glicemia, HbA1c) se deben realizar de forma regular.

El tratamiento de pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa con agentes de sulfonilurea puede provocar una anemia hemolítica. Dado que glibenclamida pertenece a la categoría química de las sulfonilureas, se recomienda usar Glucovance® con precaución en pacientes con deficiencia G6PD y se puede considerar una alternativa sin sulfonilureas

Glucovance® contiene lactosa; por lo tanto no se recomienda su uso en pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa.

Efectos sobre la habilidad para conducir y usar máquinas

Se debe alertar a los pacientes de los síntomas de hipoglicemia y se les debe recomendar que sean precavidos al momento de conducir o usar máquinas

3.1.9.7 GLUCOPHAGE XR 1000 mg
GLUCOPHAGE XR 750 mg
GLUCOPHAGE XR 500 mg

Expediente : 20004233 / 19983328 / 19941292
Radicado : 2016105755 / 2016105757 / 2016105759
Fecha : 04/08/2016
Interesado : Merck S.A.

Composición:

Cada tableta de liberación prolongada contiene 1000 mg de Metformina Clorhidrato
Cada tableta de liberación prolongada contiene 750 mg de Metformina Clorhidrato
Cada tableta de liberación prolongada contiene 500 mg de Metformina Clorhidrato

Forma farmacéutica: Tabletas de Liberación Prolongada

Indicaciones: Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en adultos, particularmente en pacientes con sobrepeso, cuando solo el manejo de la dieta y el ejercicio no resultan en un adecuado control glucémico. El glucophage xr puede ser usado como monoterapia o en combinación con otros agentes antidiabéticos orales o con insulina. Coadyuvante en el síndrome de ovario poliquístico.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la metformina clorhidrato o a alguno de los excipientes.
- Cetoacidosis diabética, pre-coma diabético.
- Insuficiencia renal grave o insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina o $\text{gfr} < 30 \text{ ml/min}$).
- Trastornos agudos que potencialmente puedan alterar la función renal, tales como deshidratación, infección grave o shock.
- Enfermedad (especialmente enfermedad aguda, o empeoramiento de la enfermedad crónica) que puede causar hipoxia tisular, tales como insuficiencia cardíaca congestiva inestable, insuficiencia respiratoria, infarto de miocardio reciente o shock.
- Insuficiencia hepática, intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo

La administración intravascular de materiales de contraste yodados en exámenes de radiodiagnóstico puede conducir a una insuficiencia renal. Esto puede inducir a la

acumulación de metformina y puede exponer a la acidosis láctica. Por lo tanto, la metformina debe discontinuarse 48 horas antes de la prueba en pacientes con aclaramiento de creatinina o $\text{gfr} < 45 \text{ ml/min}$ en la administración intravenosa o en pacientes con un aclaramiento de creatinina o $\text{gfr} < 60 \text{ ml/min}$ para la administración intra-arterial. La metformina no puede reanudarse hasta 48 horas después, y sólo luego de que la función renal haya sido re-evaluada y no se haya deteriorado aún más.

La metformina debe suspenderse 48 horas antes de una intervención quirúrgica mayor programada y no puede reanudarse hasta 48 horas después, y sólo después de que la función renal ha sido re-evaluada y se compruebe que es normal.

Advertencias y precauciones:

Acidosis láctica:

La acidosis láctica es una rara pero grave (tiene alta mortalidad en ausencia de tratamiento inmediato) complicación metabólica que puede ocurrir debido a la acumulación de metformina. Los casos notificados de acidosis láctica en pacientes tratados con metformina se han producido principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal grave o empeoramiento agudo de la función renal.

Es posible y recomendado que la incidencia de acidosis láctica se reduzca evaluando también otros factores de riesgo asociados como la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado, la deshidratación (diarrea severa o vómitos), la ingesta excesiva de alcohol, insuficiencia hepática y cualquier condición asociada con hipoxia (tales como insuficiencia cardíaca aguda, infarto agudo de miocardio).

Los médicos deben alertar a los pacientes sobre el riesgo y sobre los síntomas de la acidosis láctica.

Diagnóstico:

El riesgo de acidosis láctica debe considerarse en el caso de signos inespecíficos tales como calambres musculares con trastornos digestivos como dolor abdominal y astenia grave.

Esto puede ser seguido por disnea acidótica, hipotermia y coma. El diagnóstico de laboratorio consiste en un ph sanguíneo disminuido (menos de 7.25), niveles de lactato plasmático mayores a 5 mmol/l , y un aumento en el hiato aniónico y en la relación lactato/piruvato. Si se sospecha acidosis metabólica, la metformina debe interrumpirse y el paciente debe ser hospitalizado inmediatamente.

Función renal:

Como la metformina se excreta por el riñón, se recomienda que el aclaramiento de creatinina o gfr se determine antes de iniciar el tratamiento y periódicamente a partir de entonces:

- Por lo menos anualmente en pacientes con función renal normal,
- Al menos dos a cuatro veces al año en pacientes con aclaramiento de creatinina o gfr en el límite inferior normal, o entre 45 y 59 ml/min y en sujetos de edad avanzada.
- Por lo menos cuatro veces al año en pacientes con aclaramiento de creatinina o gfr entre 30 y 44 ml/min. En el caso de que el aclaramiento de creatinina o gfr sea <45 ml/min, no se recomienda iniciar la metformina.

En el caso de que el aclaramiento de creatinina o gfr sea <30 ml/min, metformina está contraindicada.

Se recomienda precaución especial en situaciones en las que la función renal pueda estar alterada, por ejemplo, en adultos mayores, en caso de deshidratación, o al inicio de un tratamiento antihipertensivo, tratamiento con diuréticos o terapia con un nsaid. En estos casos, también se recomienda comprobar la función renal antes de iniciar el tratamiento con metformina.

Función cardíaca:

Los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen un mayor riesgo de hipoxia e insuficiencia renal. En los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable, metformina se puede usar con un control regular de la función cardíaca y renal.

En los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda e inestable, la metformina está contraindicada.

Otras precauciones

- Se recomienda que todos los pacientes que siguen su dieta con una distribución regular de la ingesta de carbohidratos durante el día, y que los pacientes con sobrepeso continúen con su dieta restringida en calorías.
- Se recomienda que las pruebas de laboratorio habituales para el control de la diabetes, se realicen regularmente.
- La metformina sola nunca causa hipoglicemia, aunque se recomienda precaución cuando se usa en combinación con insulina, sulfonilureas o meglitinidas.
- Las cubiertas externas de los comprimidos pueden estar presentes en las heces. Se recomienda que se informe a los pacientes que esto es normal.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto versión CCDS 7.0
- Información para prescribir versión CCDS 7.0

Nueva dosificación:

Posología y administración

Aplica solo a Glucophage® XR500 mg:

Monoterapia o combinación con otros agentes antidiabéticos orales en la indicación de diabetes mellitus tipo 2.

- La dosis inicial habitual de Glucophage® XR 500 mg es una tableta una vez al día.
- Después de 10 a 15 días se recomienda ajustar la dosis sobre la base de las mediciones de glucosa en la sangre. Un aumento lento de la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.
- La dosis máxima recomendada es de 4 tabletas al día.
- Se recomienda aumentar la dosis en incrementos de 500 mg cada 10 a 15 días, hasta 2000 mg una vez al día.
Si el control de la glicemia no se logra con 2000 mg de metformina clorhidrato de liberación prolongada una vez al día, los pacientes pueden pasar a metformina clorhidrato de liberación inmediata a una dosis máxima de 3000 mg al día.
- En los pacientes ya tratados con metformina, se recomienda una dosis inicial equivalente a la dosis diaria de metformina clorhidrato de liberación inmediata. En los pacientes tratados con metformina de liberación inmediata a una dosis mayor a 2000 mg al día, el cambio a metformina clorhidrato de liberación prolongada no es recomendable.
- Si se pretende cambiar de agente antidiabético oral, deje el otro agente e inicie el tratamiento con Glucophage® XR 500 mg con la misma dosis que la indicada anteriormente.

Combinación con insulina:

La Metformina y la insulina se pueden usar en terapia de combinación para lograr un mejor control de la glucosa en sangre. La dosis inicial habitual de Glucophage® XR 500 mg es una tableta una vez al día, mientras que la dosis de insulina se ajusta sobre la base de las mediciones de glucosa en sangre.

Aplica solo a Glucophage® XR 750 mg:

Monoterapia o combinación con otros agentes antidiabéticos orales en la indicación de diabetes mellitus tipo 2.

- La dosis inicial habitual de Glucophage® XR 750 mg es una tableta una vez al día.
- Después de 10 a 15 días se recomienda ajustar de la dosis sobre la base de las mediciones de glucosa en la sangre. Un aumento lento de la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal. La dosis máxima recomendada es de 2 tabletas al día. Si no se alcanza un control glicémico con 2 tabletas una vez al día de Glucophage® XR 750 mg, puede incrementarse a un máximo de 3 tabletas por día.
- Si no se logra el control glicémico con 3 tabletas una vez al día de Glucophage® XR 750 mg, debe cambiarse los pacientes a metformina clorhidrato de liberación inmediata a una dosis máxima de 3000 mg diariamente.
- En los pacientes ya tratados con metformina, se recomienda una dosis inicial de Glucophage® XR 750 mg equivalente a la dosis diaria de metformina clorhidrato de liberación inmediata. En los pacientes tratados con metformina de liberación inmediata con una dosis mayor a 2000 mg al día, no se recomienda el cambio a Glucophage® XR 750 mg de liberación prolongada.
- Si se pretende cambiarse de agente antidiabético oral, deje el otro agente e inicie el tratamiento con Glucophage® XR 750 mg a la misma dosis que la indicada anteriormente.

Combinación con insulina:

Se pueden usar Metformina e insulina en terapia de combinación para lograr un mejor control de la glucosa en sangre. La dosis inicial habitual de Glucophage® XR 750 mg es de una tableta una vez al día con la comida de la noche, mientras que la dosis de insulina se ajusta sobre la base de las mediciones de glucosa en sangre.

Aplica solo a Glucophage® XR 1000 mg:

Monoterapia o combinación con otros agentes antidiabéticos orales en la indicación de diabetes mellitus tipo 2.

- Glucophage® XR 1000 mg debe administrarse una vez al día en la comida de la tarde a una dosis máxima recomendada de 2 tabletas por día.
- Glucophage® XR 1000 mg tiene el propósito de ser terapia de mantenimiento para pacientes tratados ya sea con 1000 mg ó 2000 mg de metformina clorhidrato. Cuando se realiza un cambio, la dosis diaria de Glucophage® XR debe ser equivalente a la dosis diaria de metformina clorhidrato.
- En pacientes tratados con metformina clorhidrato a una dosis mayor de 2000 mg diarios, no se recomienda cambiar a Glucophage® XR

- Para pacientes que toman metformina clorhidrato por primera vez la dosis habitual de inicio Glucophage® XRes de 500 mg o 750 mg una vez al día administrada en la comida de la tarde. Después de 10 a 15 días, la dosis debe ajustarse en función de las mediciones de glucosa sanguínea. Un incremento lento en la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.
- Si el control de la glicemia no se logra con 2000 mg metformina clorhidrato de liberación prolongada una vez al día, los pacientes pueden cambiar a metformina clorhidrato de liberación inmediata estándar a una dosis máxima de 3000 mg al día.
- En caso de cambiar de agente antidiabético, se debe iniciar un ajuste de dosis con Glucophage® XR500 mg antes de cambiar a Glucophage® XR 1000 mg como se indica anteriormente.

Combinación con insulina:

Metformina clorhidrato e insulina se pueden usar en terapia de combinación para lograr un mejor control de la glucosa en sangre. La dosis inicial habitual de Glucophage® XRes de 500 mg o 750 mg una vez al día con la comida de la noche, mientras que la dosis de insulina se ajusta sobre la base de las mediciones de glucosa en sangre.

Después del ajuste de dosis, debe considerarse el cambio a Glucophage® XR1000 mg.

Aplica a Glucophage® XR -todas las potencias, todas las indicaciones:

Pacientes pediátricos

En ausencia de datos, no se recomienda usar Glucophage® XR en niños.

Pacientes con insuficiencia renal

La metformina puede ser utilizada en pacientes con insuficiencia renal moderada, etapa 3, (aclaramiento de creatinina [CrCl] entre 30 y 59 mL/min o velocidad de filtración glomerular estimada (eGFR) entre 30 y 59 mL/min/1.73m²) sólo en la ausencia de otras condiciones que puedan aumentar el riesgo de acidosis láctica y con los siguientes ajustes de dosis: La dosis inicial es 500 mg o 750 mg de metformina clorhidrato diarios. La dosis máxima diaria es de 1000 mg.

La función renal debe ser monitoreada de cerca:

- Cada 3 – 6 meses en los pacientes con aclaramiento de creatinina entre 45 y 59 mL/min o eGFR entre 45 y 59 mL/min/1.73m²
- Cada 3 meses en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30 y 44 mL/min o eGFR entre 30 y 44 mL/min/1.73m².

Si el aclaramiento de creatinina o eGFR cae por debajo de 30 mL/min o 30 mL/min/1.73m², respectivamente se debe interrumpir el tratamiento con metformina.

Adultos Mayores:

Debido a la potencial disminución de la función renal en sujetos de edad avanzada, se recomienda que la dosis de metformina se ajuste en función de la función renal. La evaluación periódica de la función renal es necesario.

Combinación con medios de contraste yodados

Se pueden administrar medios de contraste yodados por vía intravenosa en pacientes tratados con metformina con aclaramiento de creatinina mayor o igual a 45 mL/min o eGFR mayor o igual a 45 mL/min/1.73m² sin interrupción de metformina antes de la prueba (ver también la sección 5).

Los pacientes que reciben medios de contraste yodados por vía intravenosa con CrCl menor a 45 mL/min o eGFR menor a 45 mL/min/1.73m² o que reciben medios de contraste yodados intra-arteriales con un CrCl menor a 60 mL/min o eGFR menor a 60mL/min/1.73m² deben dejar de tomar metformina 48 h antes de la prueba.

La función renal debe probarse 48h después de la administración de contraste y metformina solamente se debe reiniciar si no se ha deteriorado aún más.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la metformina clorhidrato / embonato o a alguno de los excipientes.
- Cualquier tipo de acidosis metabólica (tales como acidosis láctica, cetoacidosis diabética)
- Pre-coma diabético.
- Enfermedad (especialmente enfermedad aguda, o empeoramiento de la enfermedad crónica) que puede causar hipoxia tisular, tales como insuficiencia cardíaca congestiva inestable, insuficiencia respiratoria, infarto de miocardio reciente o shock.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina debajo de 30mL/min o eGFR menor a 30 mL/min/1.73m²).
- Trastornos agudos que potencialmente puedan alterar la función renal, tales como deshidratación, infección grave o shock,
- Insuficiencia hepática, intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo.

La administración intravascular de materiales de contraste yodados en exámenes de radiodiagnóstico puede conducir a una insuficiencia renal. Esto puede inducir a la acumulación de metformina y puede exponer a la acidosis láctica. Por lo tanto, la

metformina debe discontinuarse 48 horas antes de la prueba en pacientes con aclaramiento de creatinina debajo de 45mL/min eGFR por debajo de 45mL/min/1.73m² en la administración intravenosa o en pacientes con un aclaramiento de creatinina debajo de 60 mL/min o eGFR por debajo de 60 mL/min/1.73m² para la administración intra-arterial. La metformina no puede reanudarse hasta 48 horas después, y sólo luego de que la función renal haya sido re-evaluada y no se haya deteriorado aún más.

La metformina debe suspenderse 48 horas antes de una intervención quirúrgica mayor programada y no puede reanudarse hasta 48 horas después, y sólo después de que la función renal ha sido re-evaluada y se compruebe que no se ha deteriorado.

Advertencias y precauciones:

Acidosis Láctica:

La acidosis láctica es una muy rara pero grave (tiene alta mortalidad en ausencia de tratamiento inmediato) complicación. Factores de riesgo asociados incluyen a la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado, la ingesta excesiva de alcohol, infección severa, insuficiencia hepática y cualquier condición asociada con hipoxia (tales como insuficiencia cardíaca descompensada, infarto agudo de miocardio) o el uso concomitante con medicamentos puede causar acidosis láctica (tales como NRTIs).

Acidosis láctica puede ocurrir debido a acumulación de Metformina. Casos reportados de acidosis láctica en pacientes tratados con metformina han ocurrido primariamente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal aguda o empeoramiento agudo de la función renal.

Se debe tener especial cuidado a las situaciones donde la función renal se pueda dañar de forma aguda (ver también sección 5), por ejemplo en caso de deshidratación (diarrea severa o prolongada o vómitos) o cuando se comienza el uso de drogas que puedan dañar agudamente la función renal (tales como antihipertensivos, diuréticos o NSAIDs).

En las condiciones agudas listadas, metformina debe ser inmediata y temporalmente discontinuada)

Los siguientes síntomas no específicos pueden ser señales de acidosis láctica: por ejemplo calambres musculares, desórdenes digestivos, dolor abdominal y astenia grave.

Diagnóstico:

La acidosis está caracterizada por disnea acidótica, dolor abdominal e hipotermia seguida de coma. El diagnóstico de laboratorio consiste en un pH sanguíneo disminuido (menor a 7.35), niveles de lactato plasmático mayores a de 5 mmol/L, y un aumento en el hiato aniónico y en la relación lactato/piruvato. En caso de acidosis láctica, el paciente debe ser hospitalizado inmediatamente (vea también la sección 10).

Los médicos deben alertar a los pacientes en los riesgos y los síntomas de la acidosis láctica.

Los pacientes deben ser instruidos a buscar atención médica y dejar de tomar metformina.

Metformina debe ser inmediatamente discontinuada, al menos temporalmente hasta que la situación sea aclarada.

La reintroducción de metformina debe ser discutida tomando en cuenta la relación riesgo/beneficio de manera individual así como también la función renal.

Función renal:

Como la metformina se excreta por el riñón, se recomienda que el aclaramiento de creatinina (esto puede ser estimado mediante la creatinina sérica mediante el uso de la fórmula de Cockcroft-Gault) o eGFR se debe determinar antes de iniciar el tratamiento y periódicamente a partir de entonces:

- Por lo menos anualmente en pacientes con función renal normal,
- Al menos cada 3 a 6 meses en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 45 y 59 mL/min o eGFR, entre 45 y 59 mL/min/1.73m² y en sujetos de edad avanzada.
- Por lo menos cada 3 meses en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30 y 44 mL/min o eGFR entre 30 y 44 mL/min/1.73m².

En el caso de que el aclaramiento de creatinina esté por debajo de 30 mL/min o eGFR sea menor a 30 mL/min/1.73m², respectivamente, metformina está contraindicada.

La función renal disminuida es frecuente y asintomática en ancianos. Se requiere precaución especial en situaciones en las que la función renal pueda estar agudamente alterada, por ejemplo, debido a deshidratación (diarrea grave o prolongada o vómitos), o al inicio de un tratamiento con drogas que pueden dañar agudamente la función renal (tales como antihipertensivo, diuréticos o NSAIDs). En las condiciones agudas mencionadas, la metformina debe ser discontinuada inmediata y temporalmente.

En estos casos, también se recomienda comprobar la función renal antes de iniciar el tratamiento con metformina.

Función cardíaca:

Los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen un mayor riesgo de hipoxia e insuficiencia renal. En los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable, metformina se puede usar con un control regular de la función cardíaca y renal.

En los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda e inestable, la metformina está contraindicada.

Otras precauciones:

- Se recomienda que todos los pacientes que siguen su dieta con una distribución regular de la ingesta de carbohidratos durante el día, y que los pacientes con sobrepeso continúen con su dieta restringida en calorías.
- Se recomienda que las pruebas de laboratorio habituales para el control de la diabetes, se realicen regularmente.
- La metformina sola nunca causa hipoglicemia, aunque se recomienda precaución cuando se usa en combinación con insulina, sulfonilureas o meglitinidas.
- Las cubiertas externas de las tabletas pueden estar presentes en las heces. Se recomienda que se informe a los pacientes que esto es normal.

Efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas:

La monoterapia con metformina no causa hipoglicemia y por lo tanto no tiene efecto sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, se recomienda que los pacientes sean alertados sobre el riesgo de hipoglicemia cuando metformina se utiliza en combinación con otros agentes antidiabéticos tales como sulfonilureas, insulina o meglitinidas.

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

- **Modificación de dosificación.**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Inserto versión CCDS 7.0**
- **Información para prescribir versión CCDS 7.0**

Nueva dosificación:

Posología y administración

Aplica solo a Glucophage® XR500 mg:

Monoterapia o combinación con otros agentes antidiabéticos orales en la indicación de diabetes mellitus tipo 2.

- La dosis inicial habitual de Glucophage® XR 500 mg es una tableta una vez al día.
- Después de 10 a 15 días se recomienda ajustar la dosis sobre la base de las mediciones de glucosa en la sangre. Un aumento lento de la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.
- La dosis máxima recomendada es de 4 tabletas al día.
- Se recomienda aumentar la dosis en incrementos de 500 mg cada 10 a 15 días, hasta 2000 mg una vez al día.
Si el control de la glicemia no se logra con 2000 mg de metformina clorhidrato de liberación prolongada una vez al día, los pacientes pueden pasar a metformina clorhidrato de liberación inmediata a una dosis máxima de 3000 mg al día.
- En los pacientes ya tratados con metformina, se recomienda una dosis inicial equivalente a la dosis diaria de metformina clorhidrato de liberación inmediata. En los pacientes tratados con metformina de liberación inmediata a una dosis mayor a 2000 mg al día, el cambio a metformina clorhidrato de liberación prolongada no es recomendable.
- Si se pretende cambiar de agente antidiabético oral, deje el otro agente e inicie el tratamiento con Glucophage® XR 500 mg con la misma dosis que la indicada anteriormente.

Combinación con insulina:

La Metformina y la insulina se pueden usar en terapia de combinación para lograr un mejor control de la glucosa en sangre. La dosis inicial habitual de Glucophage® XR 500 mg es una tableta una vez al día, mientras que la dosis de insulina se ajusta sobre la base de las mediciones de glucosa en sangre.

Aplica solo a Glucophage® XR 750 mg:

Monoterapia o combinación con otros agentes antidiabéticos orales en la indicación de diabetes mellitus tipo 2.

- La dosis inicial habitual de Glucophage® XR 750 mg es una tableta una vez al día.
- Después de 10 a 15 días se recomienda ajustar de la dosis sobre la base de las mediciones de glucosa en la sangre. Un aumento lento de la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal. La dosis máxima recomendada es de 2 tabletas al día. Si no se alcanza un control glicémico con 2 tabletas una

- vez al día de Glucophage® XR 750 mg, puede incrementarse a un máximo de 3 tabletas por día.
- Si no se logra el control glicémico con 3 tabletas una vez al día de Glucophage® XR 750 mg, debe cambiarse los pacientes a metformina clorhidrato de liberación inmediata a una dosis máxima de 3000 mg diariamente.
 - En los pacientes ya tratados con metformina, se recomienda una dosis inicial de Glucophage® XR 750 mg equivalente a la dosis diaria de metformina clorhidrato de liberación inmediata. En los pacientes tratados con metformina de liberación inmediata con una dosis mayor a 2000 mg al día, no se recomienda el cambio a Glucophage® XR 750 mg de liberación prolongada.
 - Si se pretende cambiarse de agente antidiabético oral, deje el otro agente e inicie el tratamiento con Glucophage® XR 750 mg a la misma dosis que la indicada anteriormente.

Combinación con insulina:

Se pueden usar Metformina e insulina en terapia de combinación para lograr un mejor control de la glucosa en sangre. La dosis inicial habitual de Glucophage® XR 750 mg es de una tableta una vez al día con la comida de la noche, mientras que la dosis de insulina se ajusta sobre la base de las mediciones de glucosa en sangre.

Aplica solo a Glucophage® XR 1000 mg:

Monoterapia o combinación con otros agentes antidiabéticos orales en la indicación de diabetes mellitus tipo 2.

- Glucophage® XR 1000 mg debe administrarse una vez al día en la comida de la tarde a una dosis máxima recomendada de 2 tabletas por día.
- Glucophage® XR 1000 mg tiene el propósito de ser terapia de mantenimiento para pacientes tratados ya sea con 1000 mg ó 2000 mg de metformina clorhidrato. Cuando se realiza un cambio, la dosis diaria de Glucophage® XR debe ser equivalente a la dosis diaria de metformina clorhidrato.
- En pacientes tratados con metformina clorhidrato a una dosis mayor de 2000 mg diarios, no se recomienda cambiar a Glucophage® XR
- Para pacientes que toman metformina clorhidrato por primera vez la dosis habitual de inicio Glucophage® XR es de 500 mg o 750 mg una vez al día administrada en la comida de la tarde. Después de 10 a 15 días, la dosis debe ajustarse en función de las mediciones de glucosa sanguínea. Un incremento lento en la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.

- Si el control de la glicemia no se logra con 2000 mg metformina clorhidrato de liberación prolongada una vez al día, los pacientes pueden cambiar a metformina clorhidrato de liberación inmediata estándar a una dosis máxima de 3000 mg al día.
- En caso de cambiar de agente antidiabético, se debe iniciar un ajuste de dosis con Glucophage® XR500 mg antes de cambiar a Glucophage® XR 1000 mg como se indica anteriormente.

Combinación con insulina:

Metformina clorhidrato e insulina se pueden usar en terapia de combinación para lograr un mejor control de la glucosa en sangre. La dosis inicial habitual de Glucophage® XR es de 500 mg o 750 mg una vez al día con la comida de la noche, mientras que la dosis de insulina se ajusta sobre la base de las mediciones de glucosa en sangre.

Después del ajuste de dosis, debe considerarse el cambio a Glucophage® XR1000 mg.

Aplica a Glucophage® XR -todas las potencias, todas las indicaciones:

Pacientes pediátricos

En ausencia de datos, no se recomienda usar Glucophage® XR en niños.

Pacientes con insuficiencia renal

La metformina puede ser utilizada en pacientes con insuficiencia renal moderada, etapa 3, (aclaramiento de creatinina [CrCl] entre 30 y 59 mL/min o velocidad de filtración glomerular estimada (eGFR) entre 30 y 59 mL/min/1.73m²) sólo en la ausencia de otras condiciones que puedan aumentar el riesgo de acidosis láctica y con los siguientes ajustes de dosis: La dosis inicial es 500 mg o 750 mg de metformina clorhidrato diarios. La dosis máxima diaria es de 1000 mg.

La función renal debe ser monitoreada de cerca:

- Cada 3 – 6 meses en los pacientes con aclaramiento de creatinina entre 45 y 59 mL/min o eGFR entre 45 y 59 mL/min/1.73m²
- Cada 3 meses en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30 y 44 mL/min o eGFR entre 30 y 44 mL/min/1.73m².

Si el aclaramiento de creatinina o eGFR cae por debajo de 30 mL/min o 30 mL/min/1.73m², respectivamente se debe interrumpir el tratamiento con metformina.

Adultos Mayores:

Debido a la potencial disminución de la función renal en sujetos de edad avanzada, se recomienda que la dosis de metformina se ajuste en función de la función renal. La evaluación periódica de la función renal es necesario.

Combinación con medios de contraste yodados

Se pueden administrar medios de contraste yodados por vía intravenosa en pacientes tratados con metformina con aclaramiento de creatinina mayor o igual a 45 mL/min o eGFR mayor o igual a 45 mL/min/1.73m² sin interrupción de metformina antes de la prueba (ver también la sección 5).

Los pacientes que reciben medios de contraste yodados por vía intravenosa con CrCl menor a 45 mL/min o eGFR menor a 45 mL/min/1.73m² o que reciben medios de contraste yodados intra-arteriales con un CrCl menor a 60 mL/min o eGFR menor a 60mL/min/1.73m² deben dejar de tomar metformina 48 h antes de la prueba.

La función renal debe probarse 48h después de la administración de contraste y metformina solamente se debe reiniciar si no se ha deteriorado aún más.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la metformina clorhidrato / embonato o a alguno de los excipientes.
- Cualquier tipo de acidosis metabólica (tales como acidosis láctica, cetoacidosis diabética)
- Pre-coma diabético.
- Enfermedad (especialmente enfermedad aguda, o empeoramiento de la enfermedad crónica) que puede causar hipoxia tisular, tales como insuficiencia cardíaca congestiva inestable, insuficiencia respiratoria, infarto de miocardio reciente o shock.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina debajo de 30mL/min o eGFR menor a 30 mL/min/1.73m²).
- Trastornos agudos que potencialmente puedan alterar la función renal, tales como deshidratación, infección grave o shock,
- Insuficiencia hepática, intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo.

La administración intravascular de materiales de contraste yodados en exámenes de radiodiagnóstico puede conducir a una insuficiencia renal. Esto puede inducir a la acumulación de metformina y puede exponer a la acidosis láctica. Por lo tanto, la metformina debe discontinuarse 48 horas antes de la prueba en pacientes con aclaramiento de creatinina debajo de 45mL/min eGFR por debajo

de 45mL/ min/1.73m² en la administración intravenosa o en pacientes con un aclaramiento de creatinina debajo de 60 mL/min o eGFR por debajo de 60 mL/min/1.73m² para la administración intra-arterial. La metformina no puede reanudarse hasta 48 horas después, y sólo luego de que la función renal haya sido re-evaluada y no se haya deteriorado aún más.

La metformina debe suspenderse 48 horas antes de una intervención quirúrgica mayor programada y no puede reanudarse hasta 48 horas después, y sólo después de que la función renal ha sido re-evaluada y se compruebe que no se ha deteriorado.

Advertencias y precauciones:

Acidosis Láctica:

La acidosis láctica es una muy rara pero grave (tiene alta mortalidad en ausencia de tratamiento inmediato) complicación. Factores de riesgo asociados incluyen a la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado, la ingesta excesiva de alcohol, infección severa, insuficiencia hepática y cualquier condición asociada con hipoxia (tales como insuficiencia cardíaca descompensada, infarto agudo de miocardio) o el uso concomitante con medicamentos puede causar acidosis láctica (tales como NRTIs).

Acidosis láctica puede ocurrir debido a acumulación de Metformina. Casos reportados de acidosis láctica en pacientes tratados con metformina han ocurrido primariamente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal aguda o empeoramiento agudo de la función renal.

Se debe tener especial cuidado a las situaciones donde la función renal se pueda dañar de forma aguda (ver también sección 5), por ejemplo en caso de deshidratación (diarrea severa o prolongada o vómitos) o cuando se comienza el uso de drogas que puedan dañar agudamente la función renal (tales como antihipertensivos, diuréticos o NSAIDs).

En las condiciones agudas listadas, metformina debe ser inmediata y temporalmente discontinuada)

Los siguientes síntomas no específicos pueden ser señales de acidosis láctica: por ejemplo calambres musculares, desórdenes digestivos, dolor abdominal y astenia grave.

Diagnóstico:

La acidosis está caracterizada por disnea acidótica, dolor abdominal e hipotermia seguida de coma. El diagnóstico de laboratorio consiste en un pH sanguíneo disminuido (menor a 7.35), niveles de lactato plasmático mayores a de 5 mmol/L, y un aumento en el hiato aniónico y en la relación lactato/piruvato. En caso de acidosis láctica, el paciente debe ser hospitalizado inmediatamente (vea también la sección 10).

Los médicos deben alertar a los pacientes en los riesgos y los síntomas de la acidosis láctica.

Los pacientes deben ser instruidos a buscar atención médica y dejar de tomar metformina.

Metformina debe ser inmediatamente discontinuada, al menos temporalmente hasta que la situación sea aclarada.

La reintroducción de metformina debe ser discutida tomando en cuenta la relación riesgo/beneficio de manera individual así como también la función renal.

Función renal:

Como la metformina se excreta por el riñón, se recomienda que el aclaramiento de creatinina (esto puede ser estimado mediante la creatinina sérica mediante el uso de la fórmula de Cockcroft-Gault) o eGFR se debe determinar antes de iniciar el tratamiento y periódicamente a partir de entonces:

- Por lo menos anualmente en pacientes con función renal normal,
- Al menos cada 3 a 6 meses en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 45 y 59 mL/min o eGFR, entre 45 y 59 mL/min/1.73m² y en sujetos de edad avanzada.
- Por lo menos cada 3 meses en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30 y 44 mL/min o eGFR entre 30 y 44 mL/min/1.73m².

En el caso de que el aclaramiento de creatinina esté por debajo de 30 mL/min o eGFR sea menor a 30 mL/min/1.73m², respectivamente, metformina está contraindicada.

La función renal disminuida es frecuente y asintomática en ancianos. Se requiere precaución especial en situaciones en las que la función renal pueda estar agudamente alterada, por ejemplo, debido a deshidratación (diarrea grave o prolongada o vómitos), o al inicio de un tratamiento con drogas que pueden dañar agudamente la función renal (tales como antihipertensivo, diuréticos o NSAIDs).

En las condiciones agudas mencionadas, la metformina debe ser discontinuada inmediata y temporalmente.

En estos casos, también se recomienda comprobar la función renal antes de iniciar el tratamiento con metformina.

Función cardíaca:

Los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen un mayor riesgo de hipoxia e insuficiencia renal. En los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable, metformina se puede usar con un control regular de la función cardíaca y renal.

En los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda e inestable, la metformina está contraindicada.

Otras precauciones:

- Se recomienda que todos los pacientes que siguen su dieta con una distribución regular de la ingesta de carbohidratos durante el día, y que los pacientes con sobrepeso continúen con su dieta restringida en calorías.
- Se recomienda que las pruebas de laboratorio habituales para el control de la diabetes, se realicen regularmente.
- La metformina sola nunca causa hipoglicemia, aunque se recomienda precaución cuando se usa en combinación con insulina, sulfonilureas o meglitinidas.
- Las cubiertas externas de las tabletas pueden estar presentes en las heces. Se recomienda que se informe a los pacientes que esto es normal.

Efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas:

La monoterapia con metformina no causa hipoglicemia y por lo tanto no tiene efecto sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, se recomienda que los pacientes sean alertados sobre el riesgo de hipoglicemia cuando metformina se utiliza en combinación con otros agentes antidiabéticos tales como sulfonilureas, insulina o meglitinidas.

3.1.9.8. GLUCOPHAGE® 1000 mg TABLETAS GLUCOPHAGE® 850 mg TABLETAS GLUCOPHAGE® 500 mg TABLETAS

Expediente :19926882 / 59502 / 59501
Radicado : 2016105425 / 2016105428 / 2016105432
Fecha : 03/08/2016
Interesado : Merck S.A.

Composición:

Cada tableta cubierta con película contiene 1000mg de Metformina Clorhidrato

Cada tableta cubierta con película contiene 850mg de Metformina Clorhidrato

Cada tableta cubierta con película contiene 500mg de Metformina Clorhidrato

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: Coadyuvante en el manejo de diabetes mellitus tipo II que no ha respondido medidas generales de dieta, ejercicio y sulfonil-ureas. Coadyuvante en el manejo de diabetes tipo I (insulino dependiente) según criterio del especialista. Coadyuvante del síndrome de ovario poliquístico. Y coadyuvante en el manejo de la diabetes mellitus tipo II en pediatría que no responde a medidas generales de dieta, ejercicio y sulfonilurea.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la metformina clorhidrato o a alguno de los excipientes.
- cetoacidosis diabética, pre-coma diabético.
- insuficiencia renal grave o insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina o $\text{gfr} < 30 \text{ ml / min}$).
- trastornos agudos que potencialmente puedan alterar la función renal, tales como deshidratación, infección grave o shock.
- enfermedad (especialmente enfermedad aguda, o empeoramiento de la enfermedad crónica) que puede causar hipoxia tisular, tales como insuficiencia cardíaca congestiva inestable, insuficiencia respiratoria, infarto de miocardio reciente o shock.
- insuficiencia hepática, intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo.

La administración intravascular de materiales de contraste yodados en exámenes de radiodiagnóstico puede conducir a una insuficiencia renal. Esto puede inducir a la acumulación de metformina y puede exponer a la acidosis láctica. Por lo tanto, la metformina debe discontinuarse 48 horas antes de la prueba en pacientes con aclaramiento de creatinina o $\text{gfr} < 45 \text{ ml / min}$ en la administración intravenosa o en pacientes con un aclaramiento de creatinina o $\text{gfr} < 60 \text{ ml / min}$ para la administración intra-arterial. La metformina no puede reanudarse hasta 48 horas después, y sólo luego de que la función renal haya sido re-evaluada y no se haya deteriorado aún más.

La metformina debe suspenderse 48 horas antes de una intervención quirúrgica mayor programada y no puede reanudarse hasta 48 horas después, y sólo después de que la función renal ha sido re-evaluada y se compruebe que es normal.

Nuevas advertencias y precauciones:

Acidosis láctica:

La acidosis láctica es una rara pero grave (tiene alta mortalidad en ausencia de tratamiento inmediato) complicación metabólica que puede ocurrir debido a la acumulación de metformina. Los casos notificados de acidosis láctica en pacientes tratados con metformina se han producido principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal grave o empeoramiento agudo de la función renal.

Es posible y recomendado que la incidencia de acidosis láctica se reduzca evaluando también otros factores de riesgo asociados como la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado, la deshidratación (diarrea severa o vómitos), la ingesta excesiva de alcohol, insuficiencia hepática y cualquier condición asociada con hipoxia (tales como insuficiencia cardíaca aguda, infarto agudo de miocardio).

Los médicos deben alertar a los pacientes sobre el riesgo y sobre los síntomas de la acidosis láctica.

Diagnóstico:

El riesgo de acidosis láctica debe considerarse en el caso de signos inespecíficos tales como calambres musculares con trastornos digestivos como dolor abdominal y astenia grave.

Esto puede ser seguido por disnea acidótica, hipotermia y coma. El diagnóstico de laboratorio consiste en un pH sanguíneo disminuido (menos de 7.25), niveles de lactato plasmático mayores a 5 mmol/l, y un aumento en el hiato aniónico y en la relación lactato/piruvato. Si se sospecha acidosis metabólica, la metformina debe interrumpirse y el paciente debe ser hospitalizado inmediatamente.

Función renal:

Como la metformina se excreta por el riñón, se recomienda que el aclaramiento de creatinina o gfr se determine antes de iniciar el tratamiento y periódicamente a partir de entonces:

- Por lo menos anualmente en pacientes con función renal normal,
- Al menos dos a cuatro veces al año en pacientes con aclaramiento de creatinina o gfr en el límite inferior normal, o entre 45 y 59 ml/min y en sujetos de edad avanzada.
- por lo menos cuatro veces al año en pacientes con aclaramiento de creatinina o gfr entre 30 y 44 ml/min. En el caso de que el aclaramiento de creatinina o gfr sea <45 ml/min, no se recomienda iniciar la metformina.

En el caso de que el aclaramiento de creatinina o gfr sea <30 ml / min, metformina está contraindicada.

Se recomienda precaución especial en situaciones en las que la función renal pueda estar alterada, por ejemplo, en adultos mayores, en caso de deshidratación, o al inicio de un tratamiento antihipertensivo, tratamiento con diuréticos o terapia con un nsaid. En

estos casos, también se recomienda comprobar la función renal antes de iniciar el tratamiento con metformina.

Función cardíaca:

Los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen un mayor riesgo de hipoxia e insuficiencia renal. En los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable, metformina se puede usar con un control regular de la función cardíaca y renal.

En los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda e inestable, la metformina está contraindicada.

Pacientes pediátricos:

El diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2 debe estar confirmado antes de iniciar el tratamiento con metformina.

No se ha detectado efecto de la metformina sobre el crecimiento y la pubertad durante estudios clínicos controlados de un año de duración, pero no hay datos Disponibles a largo plazo sobre estos puntos específicos. Por lo tanto, se recomienda un seguimiento cuidadoso del efecto de la metformina en estos parámetros en los niños tratados con metformina, especialmente en los niños pre-púberes.

Solo se incluyó a 15 sujetos de edades comprendidas entre 10 y 12 años en los estudios clínicos controlados realizados en niños y adolescentes. Aunque la eficacia y seguridad de la metformina en niños menores de 12 no difiere de la eficacia y seguridad en niños mayores, se recomienda especial precaución cuando se prescriba a los niños de edades comprendidas entre 10 y 12 años.

Otras precauciones

- Se recomienda que todos los pacientes que siguen su dieta con una distribución regular de la ingesta de carbohidratos durante el día, y que los pacientes con sobrepeso continúen con su dieta restringida en calorías.
- Se recomienda que las pruebas de laboratorio habituales para el control de la diabetes, se realicen regularmente.
- La metformina sola nunca causa hipoglicemia, aunque se recomienda precaución cuando se usa en combinación con insulina, sulfonilureas o meglitinidas.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto versión CCDS 7.0
- Información para prescribir versión CCDS 7.0

Nueva dosificación:

Posología y administración

Monoterapia o combinación con otro agente antidiabético oral en la indicación de diabetes mellitus tipo 2.

- La dosis inicial habitual es de 500 mg u 850 mg de metformina clorhidrato, 2 o 3 veces al día administrados durante o después de las comidas.
- Después de 10 a 15 días se recomienda ajustar la dosis sobre la base de las mediciones de glucosa en la sangre.
- Un aumento lento de la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.
- En pacientes que reciben una dosis alta de metformina (2000 a 3000mg por día), es posible reemplazar dos dosis de 500 mg con una dosis de 1000 mg.
- La dosis máxima recomendada de metformina clorhidrato es de 3000 mg al día, administrada en 3 tomas.
- Si se pretende cambiar de agente antidiabético oral, deje el otro agente e inicie el tratamiento con metformina con la misma dosis que la indicada anteriormente.

Combinación con insulina:

Metformina e insulina se pueden usar en terapia de combinación para lograr un mejor control de la glucosa en sangre. La metformina clorhidrato se administra a la dosis inicial habitual de 500 mg u 850 mg, 2 ó 3 veces al día, mientras que la dosis de insulina se ajusta sobre la base de las mediciones de glucosa en sangre.

Pacientes pediátricos:

Glucophage® se puede utilizar en niños de 10 años de edad y adolescentes como monoterapia o en combinación con insulina.

- La dosis inicial habitual es de 500 mg u 850 mg de metformina clorhidrato una vez al día, administrada durante las comidas o después de las comidas.
- Después de 10 a 15 días se recomienda ajustar la dosis sobre la base de las mediciones de glucosa en sangre.
- Un aumento lento de la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.
- La dosis máxima recomendada de metformina clorhidrato es 2000 mg al día, administrada en 2 o 3 tomas.

Pacientes con insuficiencia renal:

La metformina se puede utilizar en pacientes con insuficiencia renal moderada, etapa 3 (aclaramiento de creatinina[CrCl] entre 30 y 59 mL/min o velocidad de filtración glomerular estimada (eGFR) entre 30 y 59 mL/min/1.73m²) solo en ausencia de otras condiciones que pueden aumentar el riesgo de acidosis láctica y con los siguientes

ajustes en la dosis: La dosis inicial es 500 mg o 850 mg de metformina clorhidrato diarios. La dosis máxima diaria es de 1000 mg.

La función renal debe ser monitoreada de cerca:

- Cada 3 – 6 meses en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 45 y 59 mL/min o eGFR entre 45 y 59 mL/min/1.73m²
- Cada 3 meses en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30 y 44 mL/min o eGFR entre 30 y 44 mL/min/1.73m²

Si el aclaramiento de creatinina o eGFR cae por debajo de 30 mL/min o 30 mL/min/1.73m², respectivamente, se debe interrumpir metformina inmediatamente.

Adultos Mayores:

Debido a la potencial disminución de la función renal en sujetos de edad avanzada, se recomienda que la dosis de metformina se ajuste en función de la función renal. La evaluación periódica de la función renal es necesaria.

Combinación con medios de contraste yodados:

Se pueden administrar medios de contraste yodados por vía intravenosa en pacientes tratados con metformina con aclaramiento de creatinina mayor o igual 45 mL/min eGFR mayor o igual a 45 mL/min/1.73m² sin interrupción de metformina antes de la prueba.

Los pacientes que reciben medios de contraste yodados por vía intravenosa con un CrCl menor a 45 mL/min o eGFR menor a 45 mL/min/1.73 m² o que reciben medios de contraste yodados por vía intra-arterial con CrCl menor a 60 mL/min o eGFR menor a 60 mL/min/ 1.73 m² deben dejar de tomar metformina 48 h antes de la prueba. La función renal debe probarse 48h después de la administración de contraste y metformina solamente se debe reiniciar si no se ha deteriorado aún más.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la metformina clorhidrato / embonato o a alguno de los excipientes.
- Cualquier tipo de acidosis metabólica (tales como acidosis láctica, cetoacidosis diabética)
- Precoma diabético.
- Enfermedad (especialmente enfermedad aguda, o empeoramiento de la enfermedad crónica) que puede causar hipoxia tisular, tales como insuficiencia cardíaca congestiva inestable, insuficiencia respiratoria, infarto de miocardio reciente o shock.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor 30mL/min o eGFR menor 30 mL/min/1.73m²).

- Trastornos agudos que potencialmente puedan alterar la función renal, tales como deshidratación, infección grave o shock.
- Insuficiencia hepática, intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo.

La administración intravascular de materiales de contraste yodados en exámenes de radiodiagnóstico puede conducir a una insuficiencia renal. Esto puede inducir a la acumulación de metformina y puede exponer a la acidosis láctica.

Por lo tanto, la metformina debe discontinuarse 48 horas antes de la prueba en pacientes con aclaramiento de creatinina menor a 45 mL/min o eGFR menor a 45 mL/min/1.73m² en la administración intravenosa o en pacientes con aclaramiento de creatinina menor a 60 mL/min o eGFR menor a 60 mL/min/1.73m² e para la administración intra-arterial. La metformina no puede reanudarse hasta 48 horas después, y sólo luego de que la función renal haya sido re-evaluada y no se haya deteriorado.

La metformina debe suspenderse 48 horas antes de una intervención quirúrgica mayor programada y no puede reanudarse hasta 48 horas después, y sólo luego de que la función renal ha sido re-evaluada y se compruebe que no se ha deteriorado.

Advertencias y precauciones:

Acidosis Láctica

La acidosis láctica es una muy rara pero grave (tiene alta mortalidad en ausencia de tratamiento inmediato) complicación metabólica. Factores de riesgo incluyen a la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado, la ingesta excesiva de alcohol, infección grave, insuficiencia hepática y cualquier condición asociada con hipoxia (tales como insuficiencia cardíaca descompensada, infarto agudo de miocardio) o el uso concomitante con medicamentos pueden causar acidosis láctica (tales como NRTIs),

Acidosis láctica puede ocurrir debido a acumulación de Metformina. Casos reportados de acidosis láctica en pacientes tratados con metformina han ocurrido primariamente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal aguda o empeoramiento agudo de la función renal.

Se debe tener especial cuidado a las situaciones donde la función renal se pueda dañar de forma aguda, por ejemplo en caso de deshidratación (diarrea severa o prolongada o vómitos) o cuando se comienza el uso de drogas que puedan dañar agudamente la función renal (tales como antihipertensivos, diuréticos o NSAIDs).

En las condiciones agudas listadas, metformina debe ser inmediata y temporalmente discontinuada.

(tales como antihipertensivo, diuréticos o NSAIDs). En las condiciones agudas mencionadas, metformina debe ser discontinuada inmediata y temporalmente. En estos casos, también se recomienda comprobar la función renal antes de iniciar el tratamiento con metformina.

Función cardíaca:

Los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen un mayor riesgo de hipoxia e insuficiencia renal. En los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable, metformina se puede usar con un control regular de la función cardíaca y renal.

En los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda e inestable, la metformina está contraindicada.

Pacientes pediátricos:

El diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2 debe estar confirmado antes de iniciar el tratamiento con metformina.

No se ha detectado efecto de la metformina sobre el crecimiento y la pubertad durante estudios clínicos controlados de un año de duración, pero no hay datos disponibles a largo plazo sobre estos puntos específicos. Por lo tanto, se recomienda un seguimiento cuidadoso del efecto de la metformina en estos parámetros en los niños tratados con metformina, especialmente en los niños pre-púberes.

Solo se incluyó a 15 sujetos de edades comprendidas entre 10 y 12 años en los estudios clínicos controlados realizados en niños y adolescentes. Aunque la eficacia y seguridad de la metformina en niños menores de 12 no difiere de la eficacia y seguridad en niños mayores, se recomienda especial precaución cuando se prescriba a los niños de edades comprendidas entre 10 y 12 años.

Otras precauciones:

- Se recomienda que todos los pacientes que siguen su dieta con una distribución regular de la ingesta de carbohidratos durante el día, y que los pacientes con sobrepeso continúen con su dieta restringida en calorías.
- Se recomienda que las pruebas de laboratorio habituales para el control de la diabetes, se realicen regularmente.
- La metformina sola nunca causa hipoglicemia, aunque se recomienda precaución cuando se usa en combinación con insulina, sulfonilureas o meglitinidas.

Efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas:

La monoterapia con metformina no causa hipoglicemia y por lo tanto no tiene efecto sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, se recomienda que los pacientes sean alertados sobre el riesgo de hipoglicemia cuando metformina se

utiliza en combinación con otros agentes antidiabéticos tales como sulfonilureas, insulina o meglitinidas.

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

- **Modificación de dosificación.**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Inserto versión CCDS 7.0**
- **Información para prescribir versión CCDS 7.0**

Nueva dosificación:

Posología y administración

Monoterapia o combinación con otro agente antidiabético oral en la indicación de diabetes mellitus tipo 2.

- La dosis inicial habitual es de 500 mg u 850 mg de metformina clorhidrato, 2 o 3 veces al día administrados durante o después de las comidas.
- Después de 10 a 15 días se recomienda ajustar la dosis sobre la base de las mediciones de glucosa en la sangre.
- Un aumento lento de la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.
- En pacientes que reciben una dosis alta de metformina (2000 a 3000mg por día), es posible reemplazar dos dosis de 500 mg con una dosis de 1000 mg.
- La dosis máxima recomendada de metformina clorhidrato es de 3000 mg al día, administrada en 3 tomas.
- Si se pretende cambiar de agente antidiabético oral, deje el otro agente e inicie el tratamiento con metformina con la misma dosis que la indicada anteriormente.

Combinación con insulina:

Metformina e insulina se pueden usar en terapia de combinación para lograr un mejor control de la glucosa en sangre. La metformina clorhidrato se administra a la dosis inicial habitual de 500 mg u 850 mg, 2 ó 3 veces al día, mientras que la dosis de insulina se ajusta sobre la base de las mediciones de glucosa en sangre.

Pacientes pediátricos:

Glucophage® se puede utilizar en niños de 10 años de edad y adolescentes como monoterapia o en combinación con insulina.

- La dosis inicial habitual es de 500 mg u 850 mg de metformina clorhidrato una vez al día, administrada durante las comidas o después de las comidas.
- Después de 10 a 15 días se recomienda ajustar la dosis sobre la base de las mediciones de glucosa en sangre.
Un aumento lento de la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.
- La dosis máxima recomendada de metformina clorhidrato es 2000 mg al día, administrada en 2 o 3 tomas.

Pacientes con insuficiencia renal:

La metformina se puede utilizar en pacientes con insuficiencia renal moderada, etapa 3 (aclaramiento de creatinina[CrCl] entre 30 y 59 mL/min o velocidad de filtración glomerular estimada (eGFR) entre 30 y 59 mL/min/1.73m²) solo en ausencia de otras condiciones que pueden aumentar el riesgo de acidosis láctica y con los siguientes ajustes en la dosis: La dosis inicial es 500 mg o 850 mg de metformina clorhidrato diarios. La dosis máxima diaria es de 1000 mg.

La función renal debe ser monitoreada de cerca:

- Cada 3 – 6 meses en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 45 y 59 mL/min o eGFR entre 45 y 59 mL/min/1.73m²
- Cada 3 meses en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30 y 44 mL/min o eGFR entre 30 y 44 mL/min/1.73m²

Si el aclaramiento de creatinina o eGFR cae por debajo de 30 mL/min o 30 mL/min/1.73m², respectivamente, se debe interrumpir metformina inmediatamente.

Adultos Mayores:

Debido a la potencial disminución de la función renal en sujetos de edad avanzada, se recomienda que la dosis de metformina se ajuste en función de la función renal. La evaluación periódica de la función renal es necesaria.

Combinación con medios de contraste yodados:

Se pueden administrar medios de contraste yodados por vía intravenosa en pacientes tratados con metformina con aclaramiento de creatinina mayor o igual 45 mL/min eGFR mayor o igual a 45 mL/min/1.73m² sin interrupción de metformina antes de la prueba.

Los pacientes que reciben medios de contraste yodados por vía intravenosa con un CrCl menor a 45 mL/min o eGFR menor a 45 mL/min/1.73 m² o que reciben medios de contraste yodados por vía intra-arterial con CrCl menor a 60 mL/min o eGFR menor a 60 mL/min/ 1.73 m² deben dejar de tomar metformina 48 h antes de la prueba. La función renal debe probarse 48h después de la administración de

contraste y metformina solamente se debe reiniciar si no se ha deteriorado aún más.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la metformina clorhidrato / embonato o a alguno de los excipientes.
- Cualquier tipo de acidosis metabólica (tales como acidosis láctica, cetoacidosis diabética)
- Precoma diabético.
- Enfermedad (especialmente enfermedad aguda, o empeoramiento de la enfermedad crónica) que puede causar hipoxia tisular, tales como insuficiencia cardíaca congestiva inestable, insuficiencia respiratoria, infarto de miocardio reciente o shock.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor 30mL/min o eGFR menor 30 mL/min/1.73m²).
- Trastornos agudos que potencialmente puedan alterar la función renal, tales como deshidratación, infección grave o shock.
- Insuficiencia hepática, intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo.

La administración intravascular de materiales de contraste yodados en exámenes de radiodiagnóstico puede conducir a una insuficiencia renal. Esto puede inducir a la acumulación de metformina y puede exponer a la acidosis láctica.

Por lo tanto, la metformina debe discontinuarse 48 horas antes de la prueba en pacientes con aclaramiento de creatinina menor a 45 mL/min o eGFR menor a 45 mL/min/1.73m² en la administración intravenosa o en pacientes con aclaramiento de creatinina menor a 60 mL/min o eGFR menor a 60 mL/min/1.73m² e para la administración intra-arterial. La metformina no puede reanudarse hasta 48 horas después, y sólo luego de que la función renal haya sido re-evaluada y no se haya deteriorado.

La metformina debe suspenderse 48 horas antes de una intervención quirúrgica mayor programada y no puede reanudarse hasta 48 horas después, y sólo luego de que la función renal ha sido re-evaluada y se compruebe que no se ha deteriorado.

Advertencias y precauciones:

Acidosis Láctica

La acidosis láctica es una muy rara pero grave (tiene alta mortalidad en ausencia de tratamiento inmediato) complicación metabólica. Factores de riesgo incluyen a

la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado, , la ingesta excesiva de alcohol, infección grave, insuficiencia hepática y cualquier condición asociada con hipoxia (tales como insuficiencia cardíaca descompensada , infarto agudo de miocardio) o el uso concomitante con medicamentos pueden causar acidosis láctica (tales como NRTIs),

Acidosis láctica puede ocurrir debido a acumulación de Metformina. Casos reportados de acidosis láctica en pacientes tratados con metformina han ocurrido primariamente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal aguda o empeoramiento agudo de la función renal.

Se debe tener especial cuidado a las situaciones donde la función renal se pueda dañar de forma aguda, por ejemplo en caso de deshidratación (diarrea severa o prolongada o vómitos) o cuando se comienza el uso de drogas que puedan dañar agudamente la función renal (tales como antihipertensivos, diuréticos o NSAIDs).

En las condiciones agudas listadas, metformina debe ser inmediata y temporalmente discontinuada.

Los siguientes síntomas no específicos pueden ser señales de acidosis láctica: por ejemplo calambres musculares, desórdenes digestivos, dolor abdominal y astenia grave.

Diagnóstico:

La acidosis está caracterizada por disnea acidótica, dolor abdominal e hipotermia seguida de coma. El diagnóstico de laboratorio consiste en un pH sanguíneo disminuido (menor a 7.35), niveles de lactato plasmático mayores a de 5 mmol/L, y un aumento en el hiato aniónico y en la relación lactato/piruvato. En caso de acidosis láctica el paciente debe ser hospitalizado inmediatamente. Los médicos deben alertar a los pacientes en los riesgos y los síntomas de la acidosis láctica.

Los pacientes deben ser instruidos a buscar atención médica y dejar de tomar metformina.

Metformina debe ser inmediatamente discontinuada, al menos temporalmente hasta que la situación sea aclarada.

La reintroducción de metformina debe ser discutida tomando en cuenta la relación riesgo/beneficio de manera individual así como también la función renal.

Función renal:

Como la metformina se excreta por el riñón, se recomienda que el aclaramiento de creatinina (esto puede ser estimado mediante la creatinina usando la fórmula

de Cockcroft-Gault) o eGFR se debe determinar antes de iniciar el tratamiento y periódicamente a partir de entonces:

- Por lo menos anualmente en pacientes con función renal normal,
- Al menos cada 3 a 6 meses en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 45 y 59 mL/min o eGFR entre 45 y 59 mL/min/1.73m² y en sujetos de edad avanzada.
- Al menos cada 3 meses en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30 y 44 mL/min o eGFR entre 30 y 44 mL/min/1.73m².

En el caso de que el aclaramiento de creatinina esté por debajo de 30 mL/min o eGFR esté por debajo de 30 mL/min/1.73 m², respectivamente, metformina está contraindicada.

La función renal disminuida es frecuente y asintomática en ancianos. Se requiere precaución especial en situaciones en las que la función renal pueda estar agudamente alterada, por ejemplo debido a, deshidratación (diarrea grave o prolongada o vómitos), o al inicio de un tratamiento con drogas que pueden dañar agudamente la función renal (tales como antihipertensivo, diuréticos o NSAIDs). En las condiciones agudas mencionadas, metformina debe ser discontinuada inmediata y temporalmente.

En estos casos, también se recomienda comprobar la función renal antes de iniciar el tratamiento con metformina.

Función cardíaca:

Los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen un mayor riesgo de hipoxia e insuficiencia renal. En los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable, metformina se puede usar con un control regular de la función cardíaca y renal.

En los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda e inestable, la metformina está contraindicada.

Pacientes pediátricos:

El diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2 debe estar confirmado antes de iniciar el tratamiento con metformina.

No se ha detectado efecto de la metformina sobre el crecimiento y la pubertad durante estudios clínicos controlados de un año de duración, pero no hay datos disponibles a largo plazo sobre estos puntos específicos. Por lo tanto, se recomienda un seguimiento cuidadoso del efecto de la metformina en estos parámetros en los niños tratados con metformina, especialmente en los niños pre-púberes.

Solo se incluyó a 15 sujetos de edades comprendidas entre 10 y 12 años en los estudios clínicos controlados realizados en niños y adolescentes. Aunque la eficacia y seguridad de la metformina en niños menores de 12 no difiere de la eficacia y seguridad en niños mayores, se recomienda especial precaución cuando se prescriba a los niños de edades comprendidas entre 10 y 12 años.

Otras precauciones:

- Se recomienda que todos los pacientes que siguen su dieta con una distribución regular de la ingesta de carbohidratos durante el día, y que los pacientes con sobrepeso continúen con su dieta restringida en calorías.
- Se recomienda que las pruebas de laboratorio habituales para el control de la diabetes, se realicen regularmente.
- La metformina sola nunca causa hipoglicemia, aunque se recomienda precaución cuando se usa en combinación con insulina, sulfonilureas o meglitinidas.

Efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas:

La monoterapia con metformina no causa hipoglicemia y por lo tanto no tiene efecto sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, se recomienda que los pacientes sean alertados sobre el riesgo de hipoglicemia cuando metformina se utiliza en combinación con otros agentes antidiabéticos tales como sulfonilureas, insulina o meglitinidas.

3.1.9.9 AZARGA SUSPENSIÓN OFTÁLMICA ESTÉRIL

Expediente : 20005679
Radicado : 2016103232
Fecha : 29/07/2016
Interesado : Laboratorios Alcon de Colombia S.A

Composición: Cada mL de suspensión oftálmica contiene 10mg de Brinzolamida + 5mg de Timolol.

Forma farmacéutica: Suspensión Oftálmica

Indicaciones: Disminución de la presión intraocular (PIO) en pacientes adultos con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular en quienes la Monoterapia no proporciona una reducción suficiente de la pio.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes del producto.
- Hipersensibilidad a otros betabloqueadores.
- Hipersensibilidad a las sulfonamidas.
- Enfermedad reactiva de las vías respiratorias, incluidos el asma bronquial o antecedentes de asma bronquial, o enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave.
- Bradicardia sinusal, bloqueo auriculo ventricular de segundo o tercer grado, insuficiencia cardíaca manifiesta o choque carcinogénico.
- Rinitis alérgica grave.
- Insuficiencia renal grave.
- Acidosis hiperclorémica.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto versión TDOC-0016184, Version 3.0; Effective Date 29 Abr 2016.
- Información para prescribir versión TDOC-0016184, Version 3.0; Effective Date 29 Abr 2016

Nueva dosificación:

Posología y forma de administración:

La dosis es 1 gota de Azarga® Suspensión Oftálmica Estéril, en el saco conjuntival del (de los) ojo(s) afectado(s) dos veces al día.

Población Pediátrica

No se recomienda el uso de Azarga® Suspensión Oftálmica Estéril en niños de menos de 18 años debido a la escasez de datos sobre la seguridad y la eficacia.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática o renal:

No se realizaron estudios con Azarga® Suspensión Oftálmica Estéril en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Población Geriátrica

No se observaron diferencias generales en cuanto a la seguridad y la eficacia entre los pacientes mayores y otros pacientes adultos.

Método de administración:

Para uso ocular.

Indicar a los pacientes que agiten bien el frasco antes del uso.

Para evitar que la punta del gotero y la suspensión se contaminen, se debe tener cuidado de no tocar el párpado, la zona alrededor del ojo ni otras superficies con la punta del gotero del frasco. Indicar a los pacientes que deben mantener el frasco herméticamente cerrado cuando no se utilice.

Cuando se usa la oclusión nasolagrimal o el cerrar los párpados, reduce la absorción sistémica. Esto puede provocar una disminución de los efectos secundarios sistémicos y un aumento en la actividad local.

Si se utiliza más de 1 producto medicinal oftálmico tópico, estos deben administrarse con una diferencia de, al menos, 5 minutos.

Si se una dosis se olvida, el tratamiento debe ser continuado con la siguiente dosis como se tiene planificado. La dosis no debe exceder una gota en el ojo(s) afectado dos veces al día.

Si después de remover la tapa, la rosca de seguridad queda suelta, quítela antes de usar el producto.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes o a las sulfonamidas.
- Hipersensibilidad a otros betabloqueadores.
- Enfermedad reactiva de las vías respiratorias, incluida el asma bronquial o antecedente de asma bronquial, o enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa.
- Bradicardia sinusal, síndrome del seno enfermo, bloqueo sino-atrial, bloqueo atrioventricular de segundo o tercer grado, insuficiencia cardíaca manifiesta o choque cardiogénico.
- Insuficiencia renal severa.
- Acidosis hiperclorémica.
- Rinitis alérgica grave.

Hipoglucemia / diabetes:

-Los betabloqueadores se deben administrar con precaución en pacientes sujetos a hipoglucemia espontánea o en pacientes con diabetes lábil, ya que los betabloqueadores pueden ocultar los signos y síntomas de una hipoglucemia aguda.

Hipertiroidismo:

-Los betabloqueadores también pueden ocultar los signos de hipertiroidismo.

Debilidad muscular:

-Se ha informado que los betabloqueadores potencian la debilidad muscular coincidente con determinados síntomas miasténicos (por ejemplo, diplopia, ptosis y debilidad generalizada).

Otros Betabloqueadores:

-El efecto sobre la presión intraocular o los efectos conocidos de los betabloqueadores sistémicos pueden ser potencializados cuando se administra timolol, a pacientes que ya están recibiendo un betabloqueador sistémico. La respuesta de estos pacientes debe ser monitoreada de cerca. No se recomienda el uso de dos agentes betabloqueantes adrenérgicos tópicos.

Reacciones anafilácticas:

-Durante la administración de betabloqueadores, los pacientes que tienen antecedentes de atopia o de reacciones anafilácticas severas a diversos alérgenos pueden ser más reactivos a la exposición repetida a dichos alérgenos o pueden no responder a las dosis habituales de adrenalina utilizadas para tratar las reacciones anafilácticas.

Desprendimiento de coroides:

-El Desprendimiento coroideo ha sido reportado con la administración de una terapia acuosa supresora (por ejemplo, timolol, acetazolamida) después de procedimientos de filtración.

Anestesia quirúrgica:

-Las preparaciones oftalmológicas beta-bloqueantes pueden bloquear los efectos beta-agonistas sistémicos, por ejemplo el de la adrenalina. El anestesiólogo debe ser informado cuando el paciente está recibiendo el timolol.

Lentes de contacto

-Azarga* Suspensión Oftálmica Estéril contiene cloruro de benzalconio que puede provocar irritación ocular y se sabe que decolora las lentes de contacto blandas. Se recomienda evitar el contacto con las lentes de contacto blandas. Se debe indicar a los pacientes que se quiten las lentes de contacto antes de la aplicación de Azarga* Suspensión Oftálmica Estéril y que esperen, al menos, 15 minutos antes de volver a colocarlas.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad:

No se han realizado estudios para evaluar el efecto de la administración tópica ocular de Azarga* Suspensión Oftálmica Estéril sobre la fertilidad humana. Los datos preclínicos no muestran ningún efecto de la brinzolamida ni del timolol en la fertilidad masculina o femenina. No se preveen efectos en la fertilidad masculina o femenina con el uso de Azarga* Suspensión Oftálmica Estéril.

Embarazo

No se han realizado estudios para evaluar el efecto de la administración tópica ocular de Azarga* Suspensión Oftálmica Estéril sobre el embarazo humano. La Brinzolamida administrada oralmente no mostro malformaciones fetales en ratas o conejos, pero mostro una disminución en el peso corporal fetal y un incremento en las variaciones del desarrollo en ratas.

Los estudios epidemiológicos no han revelado efectos de malformaciones pero si muestran un riesgo de retraso del crecimiento intrauterino cuando los betabloqueadores se administran por vía oral. Además, se han observado signos y síntomas de betabloqueo (por ejemplo, bradicardia, hipotensión, insuficiencia respiratoria e hipoglucemia) en recién nacidos cuando los betabloqueadores se administran hasta el parto.

Azarga* Suspensión Oftálmica Estéril no debe usarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Sin embargo, si Azarga* Suspensión Oftálmica Estéril se administra hasta el parto, debe controlarse minuciosamente al recién nacido durante los primeros días de vida.

Lactancia:

Los estudios en animales han demostrado que la administración oral de brinzolamida se excreta en la leche materna.

Se desconoce si brinzolamida oftálmica se excreta en la leche materna humana. Los betabloqueadores se excretan en la leche materna que potencialmente puede causar efectos adversos graves en el lactante.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

La visión borrosa temporal u otros trastornos visuales pueden afectar la capacidad de conducir o usar máquinas. Si durante la instilación se presenta visión borrosa, el paciente debe esperar hasta que su visión se aclare antes de conducir o usar máquinas.

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica pueden afectar la capacidad de realizar tareas que requieran un estado de alerta mental y/o coordinación física

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

- **Modificación de dosificación.**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Inserto versión TDOC-0016184, Version 3.0; Effective Date 29 Abr 2016.**
- **Información para prescribir versión TDOC-0016184, Version 3.0; Effective Date 29 Abr 2016**

Nueva dosificación:

Posología y forma de administración:

La dosis es 1 gota de Azarga® Suspensión Oftálmica Estéril, en el saco conjuntival del (de los) ojo(s) afectado(s) dos veces al día.

Población Pediátrica

No se recomienda el uso de Azarga® Suspensión Oftálmica Estéril en niños de menos de 18 años debido a la escasez de datos sobre la seguridad y la eficacia.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática o renal:

No se realizaron estudios con Azarga® Suspensión Oftálmica Estéril en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Población Geriátrica

No se observaron diferencias generales en cuanto a la seguridad y la eficacia entre los pacientes mayores y otros pacientes adultos.

Método de administración:

Para uso ocular.

Indicar a los pacientes que agiten bien el frasco antes del uso.

Para evitar que la punta del gotero y la suspensión se contaminen, se debe tener cuidado de no tocar el párpado, la zona alrededor del ojo ni otras superficies con la punta del gotero del frasco. Indicar a los pacientes que deben mantener el frasco herméticamente cerrado cuando no se utilice.

Cuando se usa la oclusión nasolagrimal o el cerrar los párpados, reduce la absorción sistémica. Esto puede provocar una disminución de los efectos secundarios sistémicos y un aumento en la actividad local.

Si se utiliza más de 1 producto medicinal oftálmico tópico, estos deben administrarse con una diferencia de, al menos, 5 minutos.

Si se una dosis se olvida, el tratamiento debe ser continuado con la siguiente dosis como se tiene planificado. La dosis no debe exceder una gota en el ojo(s) afectado dos veces al día.

Si después de remover la tapa, la rosca de seguridad queda suelta, quítela antes de usar el producto.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes o a las sulfonamidas.
- Hipersensibilidad a otros betabloqueadores.
- Enfermedad reactiva de las vías respiratorias, incluida el asma bronquial o antecedente de asma bronquial, o enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa.
- Bradicardia sinusal, síndrome del seno enfermo, bloqueo sino-atrial, bloqueo atrioventricular de segundo o tercer grado, insuficiencia cardíaca manifiesta o choque cardiogénico.
- Insuficiencia renal severa.
- Acidosis hiperclorémica.
- Rinitis alérgica grave.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Generales:

- Al igual que otros agentes oftálmicos de aplicación tópica, la brinzolamida y el timolol se absorben sistémicamente. Debido a la presencia del componente betabloqueador, timolol, pueden presentarse los mismos tipos de reacciones adversas cardiovasculares, pulmonares y otras observadas con los betabloqueadores sistémicos.
- Las reacciones de hipersensibilidad comunes a todos los derivados de sulfonamida pueden presentarse en pacientes que reciben Azarga*Suspensión Oftálmica Estéril dado que se absorbe sistemáticamente. Si se presentan signos de hipersensibilidad o reacciones graves, interrumpir el uso de este producto.
- Se han informado alteraciones del equilibrio ácido-base con los inhibidores de la anhidrasa carbónica orales. Usar con precaución en pacientes con riesgo de insuficiencia renal debido al posible riesgo de acidosis metabólica.
- No se ha investigado el posible desempeño de brinzolamida sobre la función del endotelio corneal en pacientes con córneas comprometidas (especialmente en pacientes con recuento bajo de células endoteliales). Se recomienda un monitoreo cuidadoso en pacientes con córneas comprometidas, tales como pacientes con diabetes mellitus o distrofias corneales.

Trastornos cardíacos:

- En los pacientes con enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, enfermedad cardíaca coronaria, angina de Prinzmetal e insuficiencia cardíaca) e hipotensión, el tratamiento con betabloqueadores deberá evaluarse críticamente y se deberá considerar el tratamiento con otros principios activos. Se debe vigilar a los pacientes con enfermedades cardiovasculares para detectar signos de deterioro de estas enfermedades y de reacciones adversas.

Trastornos vasculares:

- Los pacientes con alteraciones/ trastornos circulatorios periféricos severos (por ejemplo, formas graves de la enfermedad de Raynaud o el síndrome de Raynaud) deben ser tratados con precaución.

Trastornos respiratorios:

- Se han informado reacciones respiratorias, incluida la muerte debido a broncoespasmos en pacientes con asma, después de la administración de algunos betabloqueadores oftálmicos.

Hipoglucemia / diabetes:

- Los betabloqueadores se deben administrar con precaución en pacientes sujetos a hipoglucemia espontánea o en pacientes con diabetes lábil, ya que los betabloqueadores pueden ocultar los signos y síntomas de una hipoglucemia aguda.

Hipertiroidismo:

-Los betabloqueadores también pueden ocultar los signos de hipertiroidismo.

Debilidad muscular:

-Se ha informado que los betabloqueadores potencian la debilidad muscular coincidente con determinados síntomas miasténicos (por ejemplo, diplopia, ptosis y debilidad generalizada).

Otros Betabloqueadores:

-El efecto sobre la presión intraocular o los efectos conocidos de los betabloqueadores sistémicos pueden ser potencializados cuando se administra timolol, a pacientes que ya están recibiendo un betabloqueador sistémico. La respuesta de estos pacientes debe ser monitoreada de cerca. No se recomienda el uso de dos agentes betabloqueantes adrenérgicos tópicos.

Reacciones anafilácticas:

-Durante la administración de betabloqueadores, los pacientes que tienen antecedentes de atopia o de reacciones anafilácticas severas a diversos alérgenos pueden ser más reactivos a la exposición repetida a dichos alérgenos o pueden no responder a las dosis habituales de adrenalina utilizadas para tratar las reacciones anafilácticas.

Desprendimiento de coroides:

-El Desprendimiento corioideo ha sido reportado con la administración de una terapia acuosa supresora (por ejemplo, timolol, acetazolamida) después de procedimientos de filtración.

Anestesia quirúrgica:

-Las preparaciones oftalmológicas beta-bloqueantes pueden bloquear los efectos beta-agonistas sistémicos, por ejemplo el de la adrenalina. El anestesiólogo debe ser informado cuando el paciente está recibiendo el timolol.

Lentes de contacto

-Azarga* Suspensión Oftálmica Estéril contiene cloruro de benzalconio que puede provocar irritación ocular y se sabe que decolora las lentes de contacto blandas. Se recomienda evitar el contacto con las lentes de contacto blandas. Se debe indicar a los pacientes que se quiten las lentes de contacto antes de la aplicación de Azarga* Suspensión Oftálmica Estéril y que esperen, al menos, 15 minutos antes de volver a colocarlas.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad:

No se han realizado estudios para evaluar el efecto de la administración tópica ocular de Azarga* Suspensión Oftálmica Estéril sobre la fertilidad humana. Los datos preclínicos no muestran ningún efecto de la brinzolamida ni del timolol en la fertilidad masculina o femenina. No se prevén efectos en la fertilidad masculina o femenina con el uso de Azarga* Suspensión Oftálmica Estéril.

Embarazo

No se han realizado estudios para evaluar el efecto de la administración tópica ocular de Azarga* Suspensión Oftálmica Estéril sobre el embarazo humano. La Brinzolamida administrada oralmente no mostro malformaciones fetales en ratas o conejos, pero mostro una disminución en el peso corporal fetal y un incremento en las variaciones del desarrollo en ratas.

Los estudios epidemiológicos no han revelado efectos de malformaciones pero si muestran un riesgo de retraso del crecimiento intrauterino cuando los betabloqueadores se administran por vía oral. Además, se han observado signos y síntomas de betabloqueo (por ejemplo, bradicardia, hipotensión, insuficiencia respiratoria e hipoglucemia) en recién nacidos cuando los betabloqueadores se administran hasta el parto.

Azarga* Suspensión Oftálmica Estéril no debe usarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Sin embargo, si Azarga* Suspensión Oftálmica Estéril se administra hasta el parto, debe controlarse minuciosamente al recién nacido durante los primeros días de vida.

Lactancia:

Los estudios en animales han demostrado que la administración oral de brinzolamida se excreta en la leche materna.

Se desconoce si brinzolamida oftálmica se excreta en la leche materna humana. Los betabloqueadores se excretan en la leche materna que potencialmente puede causar efectos adversos graves en el lactante.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

La visión borrosa temporal u otros trastornos visuales pueden afectar la capacidad de conducir o usar maquinas. Si durante la instilación se presenta visión borrosa, el paciente debe esperar hasta que su visión se aclare antes de conducir o usar maquinas.

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica pueden afectar la capacidad de realizar tareas que requieran un estado de alerta mental y/o coordinación física

3.1.9.10. DOLEX® DURA+ TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 19977884
Radicado : 2015155770 / 2016079056
Fecha : 14/06/2016
Interesado : Glaxosmithkline Consumer Healthcare Colombia S.A.S.

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene 665mg de Acetaminofén.

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones: Analgésico, antipirético

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al acetaminofén. La dosis máxima al día no puede exceder 4 g. precauciones y advertencias: en pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento que contiene acetaminofén/paracetamol. Si los síntomas persisten, consulte a su médico. Manténgase el producto fuera del alcance de los niños. nota: el ítem de la dosis máxima al día no puede exceder 4 g hace parte integral de la dosis y modo de uso.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016005397 emitido mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.4.6, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación.
- Modificación de precauciones y advertencias.
- Información para prescribir versión 05 (Junio de 2016) GDSV4.0.
- Información para el consumidor versión 05 (Junio de 2016) GDSV4.0.

Nueva dosificación:

Dosis y administración (información para prescribir)

- Vía oral únicamente.
- Adultos (incluyendo personas de la tercera edad) y niños de 12 años en adelante:
 - 2 Tabletas tomadas cada 6 a 8 horas según sea requerido, hasta un máximo de 4 tabletas por día.
- La dosis máxima diaria es de 3000 mg de acetaminofén distribuidos en un periodo de 24 horas.
- No exceder la dosis diaria recomendada.

- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 6 horas
- Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia.
- Puede ser tomado con o sin comida.
- Esta tableta no debe morderse o chuparse ya que se pueden destruir las propiedades de liberación sostenida de la tableta.
- Niños menores de 12 años: no se recomienda

Dosis y administración (información para consumidor)

Vía oral. Adultos (incluyendo tercera edad) y niños de 12 años en adelante: 2 tabletas cada 6-8 horas, según sea requerido. No tomar más de 4 tabletas (3000 mg de acetaminofén) al día. No exceder la dosis recomendada. Usar siempre la dosis efectiva más baja para aliviar los síntomas. No tomar con una frecuencia mayor de una dosis cada 6 horas. No chupar o masticar la tableta. Niños menores de 12 años: no se recomienda.

Nuevas precauciones y advertencias:

Precauciones y advertencias

(Información para Prescribir):

- Contiene Acetaminofén. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que contienen Acetaminofén puede conducir a una sobredosis.
- La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática lo cual puede conducir a un trasplante de hígado o la muerte.
- Una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el Acetaminofén. En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento.
- Casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con deficiencia en los niveles de glutatión, como aquellos con desnutrición severa, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal o que son grandes consumidores crónicos de alcohol.
- En pacientes con estados de deficiencia de glutatión como sepsis, el uso de Acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica.
- Si los síntomas persisten, consulte a su médico.
- Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños.

Precauciones y advertencias

(Información para el Consumidor – textos para incluir en los empaques o para generar inserto):

Contiene acetaminofén. Tomar mucho acetaminofén puede causar serio daño al hígado. No usar el medicamento si usted toma otro, prescrito o no, que contenga

acetaminofén como tratamiento del dolor, fiebre, síntomas de gripa o resfriado o para ayudar a dormir. Siempre leer y seguir lo descrito en los empaques. Consultar al médico antes de usar si: -tiene problemas en hígado o riñón. -Está bajo de peso o desnutrido. -Toma alcohol regularmente (puede que deba evitar el uso del producto si presenta alguna de estas situaciones o limitar la cantidad de acetaminofén que consume) -Tiene una infección severa, esto puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica, sus signos incluyen: respiración profunda, rápida y con dificultad; sensación de malestar (nauseas), de estar enfermo (vómito), y pérdida del apetito. Contactar al doctor de inmediato si presenta una combinación de estos síntomas o si no mejoran. Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños.

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

3.1.11. NUEVA VÍA DE ADMINISTRACIÓN

3.1.11.1 VITAMINA K 1 10 mg/mL EMULSIÓN INYECTABLE

Expediente : 19982753
 Radicado : 2016103911
 Fecha : 01/08/2016
 Interesado : Vitalis S.A.C. I

Composición: Cada mL contiene 10mg de Vitamina K1

Forma farmacéutica: Emulsión inyectable.

Indicaciones: Hemorragias asociadas a lipoprotombinemia causadas por medicamentos que afectan la síntesis o enfermedades que disminuyen su absorción o tratamiento de la enfermedad hemorrágica del recién nacido.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. En recién nacidos puede presentar anemia hemolítica o hemoglobinuria. La inyección intravenosa debe inyectarse muy lentamente.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la nueva vía de administración para el producto de la referencia.

Nueva forma farmacéutica:

- Vía Intravenosa (IV)
- Vía Intramuscular (IM)
- Vía Subcutánea (SC)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las siguientes vías de administración para el producto de la referencia:

Vías de administración:

- Vía Intravenosa (IV)
- Vía Intramuscular (IM)
- Vía Subcutánea (SC)

3.3 MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.3.1 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 / 20066493 / 20066492 / 20066491
 Radicado : 2016098265 / 2016098274 / 2016098279 / 2016098287 / 2016098284 /
 2016098292
 Fecha : 21/07/2016
 Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 2,5mg de Everolimus
 Cada tableta recubierta contiene 5mg de Everolimus
 Cada tableta recubierta contiene 10mg de Everolimus
 Cada tableta dispersable contiene 2mg de Everolimus
 Cada tableta dispersable contiene 3mg de Everolimus
 Cada tableta dispersable contiene 5mg de Everolimus

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas / Tabletas dispersables

Indicaciones:

Tabletas recubiertas:

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).

Tratamiento de pacientes con astrocitoma subependimario de células gigantes (ASCG) asociado a esclerosis tuberosa. Tumores de pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático (net por sus siglas en inglés).

Mujeres postmenopáusicas con cáncer de seno avanzado con receptores hormonales positivos, en combinación con un inhibidor de la aromatasa, después de terapia endocrina previa. Pacientes con complejo de esclerosis tuberosa (TSC) asociado a un angiomiolipoma renal que no requiere cirugía inmediata.

Tabletas dispersables:

Pacientes con complejo de esclerosis tuberosa (TSC) asociado a un astrocitoma subependimario de células gigantes (ASCG) que no requiere cirugía inmediata.

Contraindicaciones:

Tabletas recubiertas

Hipersensibilidad al principio activo, o a otros derivados de la rapamicina (sirolimus) o a cualquiera de los excipientes. Advertencias y precauciones: neumonitis no infecciosa, infecciones, reacciones de hipersensibilidad, úlceras bucales, vigilancia y pruebas de laboratorio: función renal, glucemia, magnitudes hematológicas; interacciones farmacológicas, insuficiencia hepática, vacunas.

Tabletas dispersables:

Hipersensibilidad al principio activo, o a otros derivados de la rapamina (sirolimus) o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias y precauciones:

Neumonitis no infecciosa:

La neumonitis no infecciosa es un efecto de la clase farmacológica de los derivados de la rapamicina. Se han descrito casos de neumonitis no infecciosa (como la neumopatía intersticial) en pacientes que tomaban afinitor. Algunos de ellos han sido graves y en raras ocasiones, mortales. Se debe considerar el diagnóstico de neumonitis no infecciosa en los pacientes que presenten signos y síntomas respiratorios inespecíficos, como hipoxia, derrame pleural, tos o disnea, y en quienes se hayan descartado las causas infecciosas o neoplásicas y otras causas no farmacológicas por medio de estudios apropiados. Se debe pedir al paciente que comunique sin demora los síntomas respiratorios nuevos o que estén empeorando. Los pacientes en los que aparezcan signos radiológicos indicativos de neumonitis no infecciosa y que presenten pocos o

ningún síntoma pueden continuar su tratamiento con afinitor sin modificar la dosis. Si los síntomas son moderados, debe considerarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento hasta que mejoren. Puede ser necesario el uso de corticoesteroides.

En los pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático o con carcinoma de células renales avanzado se puede volver a administrar afinitor en dosis de 5 mg diarios. En pacientes con ASCG se puede reanudar el tratamiento con afinitor administrando una dosis diaria aproximadamente un 50% inferior a la que se administraba con anterioridad.

Si los síntomas de neumonitis no infecciosa son graves, se debe interrumpir el tratamiento con afinitor y puede estar indicado administrar corticoesteroides hasta que desaparezcan los síntomas clínicos. En los pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático o con carcinoma de células renales avanzado, según las circunstancias clínicas individuales, se puede reanudar el tratamiento con afinitor administrando una dosis reducida de 5 mg diarios.

En los pacientes con ASCG, según las circunstancias clínicas individuales, se puede reanudar el tratamiento con afinitor administrando una dosis diaria un 50% inferior, aproximadamente, a la que se administraba con anterioridad. Infecciones: afinitor tiene propiedades inmunodepresoras y puede hacer que los pacientes sean más propensos a contraer bacteriosis, micosis, virosis o infestaciones por protozoos, incluidas las infecciones por patógenos oportunistas.

Se han descrito infecciones locales y generales que comprenden neumonías, otras bacteriosis, micosis invasoras, como aspergilosis o candidiasis, y virosis, como la reactivación del virus de la hepatitis b, en pacientes tratados con afinitor. Algunas de esas infecciones fueron graves (p. Ej., provocaron una insuficiencia respiratoria o hepática) y ocasionalmente, mortales. Los médicos y los pacientes deben ser conscientes del mayor riesgo de infección asociado a afinitor. Antes de instaurar el tratamiento con afinitor deben tratarse las infecciones en curso. Durante el tratamiento con afinitor se debe estar atento a los síntomas y signos de infección; si se diagnostica una infección, hay que instaurar de inmediato el tratamiento adecuado y estudiar la posibilidad de suspender temporal o definitivamente la administración de afinitor. Si durante el tratamiento con afinitor se diagnostica una micosis invasora generalizada, suspenda la administración de afinitor e inicie un tratamiento antimicótico adecuado. Reacciones de hipersensibilidad: con el uso de everolimus se han descrito reacciones de hipersensibilidad con síntomas tales como anafilaxia, disnea, crisis vasomotoras, dolor torácico o edema angioneurótico (hinchazón de las vías respiratorias o de la lengua, con o sin insuficiencia respiratoria), entre otros.

Úlceras bucales: Se han observado úlceras, estomatitis y mucositis bucales en pacientes tratados con afinitor. En esas situaciones se recomiendan los tratamientos

tópicos, pero no los colutorios a base de alcohol etílico o de peróxido, que pueden empeorar la afección.

No se deben utilizar antimicóticos, salvo si se ha diagnosticado una micosis. Insuficiencia renal: se han descrito casos de insuficiencia renal (incluso de insuficiencia renal aguda), algunos mortales, en pacientes tratados con afinitor. Vigilancia y pruebas de laboratorio: función renal: en los ensayos clínicos se han notificado elevaciones de la creatinina sérica, usualmente leves, y proteinuria. Se recomienda vigilar la función renal, lo que incluye determinar la urea en sangre (BUN), las proteínas urinarias o la creatinina sérica, antes de iniciar el tratamiento con afinitor y periódicamente durante el mismo. Glucemia: en los ensayos clínicos se ha observado hiperglucemia. Se aconseja vigilar la glucemia en ayunas antes de comenzar el tratamiento con afinitor y periódicamente durante el mismo. Se debe lograr un control óptimo de la glucemia antes de empezar a administrar afinitor. Magnitudes hematológicas: en los ensayos clínicos se han registrado cifras reducidas de hemoglobina, linfocitos, trombocitos y neutrófilos. Se aconseja la supervisión del hemograma completo antes de comenzar el tratamiento con afinitor y periódicamente durante el mismo.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto versión NPI Referencia No. 2016-PSB/GLC-0812-s, de fecha de distribución 02 de Junio de 2016, modificada el 17 de Junio de 2016.
- Declaración Sucinta referencia No. 2016-PSB/GLC-0812-s, de fecha de distribución 02 de Junio de 2016, modificado el 17 de Junio de 2016

Nueva dosificación:

Posología y administración

Afinitor se presenta en dos formas farmacéuticas: comprimidos y comprimidos dispersables.

Afinitor en comprimidos puede utilizarse en todas las indicaciones oncológicas y en las indicaciones de CET asociado a ASCG y CET asociado a AML renal.

Afinitor en comprimidos dispersables puede utilizarse para el tratamiento de pacientes con CET asociado a ASCG, debiéndose efectuar determinaciones periódicas de las concentraciones sanguíneas de everolimus.

Dosis inicial y concentraciones mínimas deseables en pacientes con CET asociado a ASCG

La dosis diaria inicial de Afinitor recomendada para el tratamiento de pacientes con CET asociado a un ASCG es de 4,5 mg/m², redondeada a la dosis farmacéutica más próxima de Afinitor en comprimidos o Afinitor en comprimidos dispersables. Se pueden combinar distintas dosis farmacéuticas de Afinitor en comprimidos para obtener la dosis deseada. Asimismo, se pueden combinar distintas dosis farmacéuticas de Afinitor en comprimidos dispersables para obtener la dosis deseada. Sin embargo, no se deben combinar las dos formas farmacéuticas para obtener la dosis deseada.

La dosis debe ajustarse de modo que las concentraciones mínimas estén situadas entre 3 y 15 ng/ml.

Seguimiento de la dosis:

En los pacientes con CET y ASCG es necesario determinar las concentraciones de everolimus en sangre (véase el apartado Determinación de las concentraciones sanguíneas de everolimus). Se deben determinar las concentraciones mínimas de everolimus en la sangre aproximadamente entre 1 y 2 semanas después de comenzar el tratamiento o después de cualquier variación de la dosis.

Ajuste de la dosis:

Para obtener una respuesta clínica óptima, la dosis debe ajustarse de forma individual para cada paciente incrementándola en pasos de 1 a 4 mg hasta alcanzar la concentración mínima deseable. Al planificar el ajuste de la dosis es necesario tener en cuenta la eficacia, la seguridad, la medicación simultánea y la concentración mínima que existe en ese momento. El ajuste personalizado de la dosis puede basarse en una simple fórmula proporcional:

Nueva dosis de everolimus = dosis actual x (concentración deseada/concentración actual)

Por ejemplo, supongamos que la dosis actual de un paciente basada en su superficie corporal es de 4 mg, con una concentración en el estado estacionario de 4 ng/ml. Para lograr una concentración deseable que supere el límite inferior de C_{mín} de 5 ng/ml (p. ej., 8 ng/ml), la nueva dosis de everolimus sería de 8 mg (esto es, la dosis diaria actual debería incrementarse en 4 mg). Posteriormente debe determinarse la concentración mínima entre 1 y 2 semanas después de modificar la dosis.

Seguimiento de la dosis a largo plazo:

En los pacientes con CET asociado a ASCG, se evaluará el volumen del ASCG unos 3 meses después de iniciar el tratamiento con Afinitor y se ajustará ulteriormente la dosis

en función de las variaciones del volumen tumoral, la concentración mínima correspondiente y la tolerabilidad.

En los pacientes con CET asociado a un ASCG, una vez alcanzada una dosis estable deseada, se vigilarán las concentraciones mínimas cada 3 a 6 meses en los pacientes que presenten variaciones de la superficie corporal o cada 6 a 12 meses en aquellos cuya superficie corporal permanezca estable durante el tratamiento.

Modificaciones Posológicas

Reacciones Adversas:

Inhibidores moderados del CYP3A4 o de la PgP

Se debe tener cautela a la hora de administrar Afinitor con inhibidores moderados del CYP3A4 o de la PgP. Si es necesario coadministrar un inhibidor moderado del CYP3A4 o de la PgP, debe reducirse la dosis diaria de Afinitor en un 50% aproximadamente. Puede resultar necesario reducir aún más la dosis para mitigar las reacciones adversas. Cuando haya que reducir la dosis por debajo de la menor dosis farmacéutica disponible, se debe estudiar la posibilidad de administrar el medicamento en días alternos.

- Cáncer de mama avanzado con positividad de receptores hormonales, tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático, carcinoma de células renales avanzado y CET asociado a un angiomiolipoma renal:

Si se deja de administrar el inhibidor moderado del CYP3A4 o de la PgP, conviene plantearse un período de depuración de al menos 2 a 3 días (plazo medio para la mayoría de los inhibidores moderados más utilizados) antes de aumentar la dosis de Afinitor. Transcurrido dicho plazo se debe volver a la dosis de Afinitor anterior a la administración del inhibidor moderado del CYP3A4 o de la PgP.

- CET asociado a un ASCG: Se deben determinar las concentraciones mínimas de everolimus entre 1 y 2 semanas después de la adición de un inhibidor moderado del CYP3A4 o de la PgP. Si se deja de administrar el inhibidor, se debe volver a la dosis de Afinitor que se estaba utilizando antes de comenzar a administrar el inhibidor y determinar la concentración mínima de everolimus unas 2 semanas después.

Inductores potentes del CYP3A4

Se debe evitar el uso simultáneo de inductores potentes del CYP3A4.

- Cáncer de mama avanzado con positividad de receptores hormonales, tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático, carcinoma de células renales avanzado y CET asociado a un angiomiolipoma renal: Si es preciso administrar simultáneamente un inductor potente del CYP3A4, estudie la posibilidad de duplicar la dosis diaria de Afinitor (basándose en los datos farmacocinéticos) aplicando incrementos de 5 mg o menos. Previsiblemente, esta dosis

de Afinitor hará que el AUC permanezca dentro del intervalo de valores que se observan cuando no se administran inductores. No obstante, no existen datos clínicos para este ajuste posológico en pacientes tratados con inductores potentes del CYP3A4. Si se deja de administrar el inductor potente, conviene plantearse un período de depuración de al menos 3 a 5 días (plazo razonable para lograr una desinducción significativa de la enzima), antes de volver a la dosis de Afinitor que se estaba utilizando con anterioridad a la instauración del inductor potente del CYP3A4.

- CET asociado a un ASCG:

Los pacientes con ASCG que reciban simultáneamente inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, carbamazepina, fenobarbital o fenitoína, sendos antiepilépticos inductores de enzimas) al inicio del tratamiento pueden necesitar una dosis mayor de Afinitor para lograr concentraciones mínimas de entre 3 y 15 ng/ml. Debe duplicarse la dosis diaria de Afinitor y evaluarse la tolerabilidad. Se determinará la concentración mínima de everolimus dos semanas después de duplicar la dosis y se ajustará de nuevo la dosis en incrementos de 1 a 4 mg, según resulte necesario, para mantener la concentración mínima deseada.

- En pacientes con ASCG que no reciban simultáneamente un inductor potente al comienzo del tratamiento con everolimus, la adición de un inductor potente puede hacer necesario un aumento de la dosis de Afinitor. Debe duplicarse la dosis diaria de Afinitor y evaluarse la tolerabilidad. Se determinará la concentración mínima de everolimus dos semanas después de duplicar la dosis. Si es necesario, se ajustará de nuevo la dosis en incrementos de 1 a 4 mg según se requiera para mantener la concentración mínima deseada.

- La adición de otro inductor potente del CYP3A4 puede no requerir un ajuste adicional de la dosis. Se determinará la concentración mínima de everolimus dos semanas después de comenzar a administrar el inductor adicional y se ajustará la dosis en incrementos de 1 a 4 mg, según resulte necesario, para mantener la concentración mínima deseada.

- La suspensión de la administración de uno o varios inductores potentes del CYP3A4 puede no requerir un ajuste adicional de la dosis. Se determinará la concentración mínima de everolimus dos semanas después de suspender la administración de dichos inductores.

Si se dejan de administrar todos los inductores potentes, conviene plantearse un período de depuración de al menos 3 a 5 días (plazo razonable para lograr una desinducción significativa de la enzima), antes de volver a la dosis de Afinitor que se estaba utilizando con anterioridad a la instauración del inductor potente del CYP3A4. Se

determinarán las concentraciones mínimas de everolimus aproximadamente dos semanas.

Poblaciones especiales:

Población pediátrica:

- No se recomienda el uso de Afinitor en pacientes pediátricos con cáncer.
- No se recomienda el uso de Afinitor en pacientes pediátricos con CET asociado a un angiomiolipoma renal.
- No se ha estudiado el efecto de Afinitor en pacientes pediátricos menores de 1 año con CET asociado a un ASCG.
- Las recomendaciones posológicas en pacientes pediátricos con CET asociado a un ASCG coinciden con las de la población adulta correspondiente, salvo en el caso de pacientes con disfunción hepática.
- No se recomienda tratar con Afinitor a pacientes menores de 18 años con disfunción hepática y con CET asociado a un ASCG.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años):

No es necesario ajustar la dosis

Disfunción renal:

No es necesario ajustar la dosis.

Disfunción hepática:

Cáncer de mama avanzado con positividad de receptores hormonales, tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático, carcinoma de células renales avanzado y CET asociado a un angiomiolipoma renal:

- Disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh): la dosis recomendada es de 7,5 mg al día.
- Disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh): la dosis recomendada es de 5 mg al día; si no se tolera bien, puede reducirse a 2,5 mg.
- Disfunción hepática severa (clase C de Child-Pugh): no se recomienda. En caso de que el beneficio deseado justifique los riesgos, no debe sobrepasarse la dosis máxima diaria de 2,5 mg.

Deberá ajustarse la dosis si el estado funcional hepático del paciente (es decir, la clase de Child-Pugh) cambia durante el tratamiento.

CET asociado a un ASCG:

Pacientes mayores de 18 años

- Disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh): el 75% de la dosis calculada basándose en la SC (redondeada a la dosis farmacéutica más próxima).

- Disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh): el 25% de la dosis calculada basándose en la SC (redondeada a la dosis farmacéutica más próxima).
- Disfunción hepática severa (clase C de Child-Pugh): no se recomienda.

Se deben determinar las concentraciones mínimas de everolimus en la sangre aproximadamente 2 semanas después de comenzar el tratamiento o después de cualquier variación del estado funcional hepático del paciente (clase de Child-Pugh). En pacientes con ASCG, la dosis debe ajustarse para alcanzar concentraciones mínimas comprendidas entre 3 y 15 ng/ml (véase el subapartado Determinación de las concentraciones sanguíneas de everolimus). Deberá ajustarse la dosis si el estado funcional hepático del paciente (es decir, la clase de Child-Pugh) cambia durante el tratamiento.

Pacientes menores de 18 años

- No se recomienda tratar con Afinitor a pacientes menores de 18 años con CET asociado a un ASCG y disfunción hepática.

Determinación de las concentraciones sanguíneas de everolimus

Es preciso determinar las concentraciones sanguíneas de everolimus en los pacientes tratados por CET asociado a un ASCG utilizando un método bioanalítico validado de cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas (LC-MS). Siempre que sea posible, dicha determinación se llevará a cabo utilizando el mismo método y el mismo laboratorio durante todo el tratamiento.

Se medirán las concentraciones mínimas de 1 a 2 semanas después de la dosis inicial, después de cada cambio de forma farmacéutica, después de iniciar o modificar la coadministración de inductores o inhibidores del CYP3A4 o la PgP, y después de cualquier variación del estado funcional hepático (clase de Child-Pugh). La dosis deberá ajustarse con el objetivo de alcanzar concentraciones mínimas de everolimus comprendidas entre 3 y 15 ng/ml en los pacientes con CET y ASCG, siempre que la correspondiente dosis resulte tolerable. Con miras a lograr una eficacia óptima, y si la tolerabilidad lo permite, se puede aumentar la dosis para alcanzar concentraciones mínimas más altas dentro de ese intervalo.

Nuevas indicaciones: NOTA: tener en cuenta que no se trata de modificación de indicaciones, sino de la armonización en la redacción de las mismas

Afinitor en comprimidos está indicado para el tratamiento de:

- Mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado y positividad de receptores hormonales (CM-RH+), en asociación con un inhibidor de la aromatasa 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. Afinitor en comprimidos y Afinitor en comprimidos dispersables están indicados para el tratamiento de:
- Pacientes con complejo de esclerosis tuberosa (CET) asociado a un astrocitoma subependimario de células gigantes (ASCG) que no requiera cirugía inmediata.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa, a otros derivados de la rapamicina o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias y precauciones:

Neumonitis no infecciosa

La neumonitis no infecciosa es un efecto de la clase farmacológica de los derivados de la rapamicina. Se han descrito casos de neumonitis no infecciosa (como la neumopatía intersticial) en pacientes que tomaban Afinitor. Algunos de ellos fueron severos y, en raras ocasiones, mortales.

Se debe considerar un posible diagnóstico de neumonitis no infecciosa en los pacientes que presenten signos y síntomas respiratorios inespecíficos, como hipoxia, derrame pleural, tos o disnea, en quienes se hayan descartado las causas infecciosas o neoplásicas y otras causas no farmacológicas por medio de estudios apropiados. En el diagnóstico diferencial de la neumonitis no infecciosa, deben descartarse las infecciones oportunistas como la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.

Se debe pedir al paciente que comunique sin demora cualquier nuevo síntoma respiratorio o empeoramiento de los ya existentes.

Los pacientes que muestren signos radiológicos indicativos de neumonitis no infecciosa pero permanezcan asintomáticos o con síntomas leves pueden continuar su tratamiento con Afinitor sin modificar la dosis.

Si los síntomas son moderados (grado 2), debe considerarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento hasta que mejoren.

Puede resultar necesario el uso de corticoesteroides. La administración de Afinitor podrá reanudarse con una dosis diaria inferior en un 50% aproximadamente a la dosis empleada anteriormente.

En los casos de neumonitis no infecciosa de grado 3, se interrumpirá el tratamiento con Afinitor hasta que la neumonitis pase a ser de grado 1 o menor. La administración de Afinitor podrá reanudarse con una dosis diaria inferior en un 50% aproximadamente a la dosis empleada anteriormente, según las circunstancias clínicas del paciente. Si vuelve a aparecer una neumonitis no infecciosa de grado 3, se estudiará la posibilidad de suspender definitivamente el tratamiento con Afinitor. En los casos de neumonitis no infecciosa de grado 4 se debe suspender definitivamente el tratamiento con Afinitor. Puede estar indicado administrar corticoesteroides hasta que los síntomas clínicos desaparezcan.

Si el paciente requiere corticoesteroides para el tratamiento de una neumonitis no infecciosa, debe plantearse la administración de profilaxis contra la neumonía por *P. jirovecii*.

También se ha descrito la aparición de neumonitis con dosis reducidas.

Infecciones:

Afinitor tiene propiedades inmunodepresoras y puede hacer que los pacientes sean más propensos a contraer bacteriosis, micosis, virosis o infestaciones por protozoos, incluidas las infecciones por microorganismos patógenos oportunistas. Se han descrito infecciones locales y sistémicas (Entre las que figuran neumonías y otras bacteriosis, micosis invasoras como aspergilosis, candidiasis o neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y virosis como la reactivación del virus de la hepatitis B) en pacientes tratados con Afinitor.

Algunas de esas infecciones fueron severas (p. ej., provocaron una septicemia o una insuficiencia respiratoria o hepática) y, ocasionalmente, mortales.

Los médicos y los pacientes deben ser conscientes del mayor riesgo de infecciones con Afinitor. Antes de instaurar el tratamiento con Afinitor deben tratarse las infecciones en curso. Durante el tratamiento con Afinitor se debe estar atento a los síntomas y signos de infección; si se diagnostica una infección, hay que instaurar de inmediato el tratamiento adecuado y estudiar la posibilidad de suspender temporal o definitivamente la administración de Afinitor.

Si se diagnostica una micosis sistémica invasiva, suspenda la administración de Afinitor e inicie un tratamiento antimicótico apropiado.

Se han descrito casos de neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con everolimus.

La neumonía por *P. jirovecii* puede estar asociada a la administración concomitante de corticoesteroides u otros inmunodepresores. Debe plantearse la administración de profilaxis contra la neumonía por *P. jirovecii* si el paciente debe recibir simultáneamente corticoesteroides u otros inmunodepresores.

Reacciones de hipersensibilidad:

Con el uso de everolimus se han descrito reacciones de hipersensibilidad con síntomas tales como anafilaxia, disnea, sofocos o rubores, dolor torácico o angioedema (hinchazón de las vías respiratorias o de la lengua, con o sin insuficiencia respiratoria), entre otros.

Angioedema en pacientes tratados simultáneamente con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)

El tratamiento simultáneo con IECA puede incrementar el riesgo de angioedema (hinchazón de las vías respiratorias o de la lengua, con o sin insuficiencia respiratoria).

Úlceras bucales:

Se han observado úlceras bucales, estomatitis y mucositis bucal en pacientes tratados con Afinitor. En estas situaciones se recomiendan los tratamientos tópicos, evitando no obstante los colutorios que contengan alcohol etílico, peróxido de hidrógeno, yodo o derivados del tomillo, ya que pueden agravar el problema. No se deben utilizar antimicóticos salvo que se haya diagnosticado una micosis.

Casos de insuficiencia renal:

Se han descrito casos de insuficiencia renal (incluso de insuficiencia renal aguda), algunos con desenlace mortal, en pacientes tratados con Afinitor.

Se debe vigilar la función renal de los pacientes, especialmente si existen factores de riesgo adicionales que puedan deteriorarla.

Vigilancia y pruebas de laboratorio:

Función renal:

Se han notificado aumentos, generalmente leves, de la creatinina sérica, así como proteinuria en pacientes tratados con Afinitor. Se recomienda vigilar la función renal, lo que incluye la determinación del nitrógeno ureico en sangre (BUN), la proteinuria o la creatinina sérica, antes de iniciar el tratamiento con Afinitor y periódicamente durante dicho tratamiento.

Glucemia:

Se ha observado hiperglucemia en pacientes en tratamiento con Afinitor. Se aconseja vigilar la glucemia en ayunas antes de comenzar el tratamiento con Afinitor y periódicamente durante dicho tratamiento.

Se recomienda una vigilancia más frecuente en los pacientes que, además de Afinitor, reciban otros fármacos que puedan causar hiperglucemia. Se debe lograr un control óptimo de la glucemia antes de comenzar el tratamiento con Afinitor.

Lípidos en sangre:

Se han observado casos de dislipidemia (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, entre otros) en pacientes en tratamiento con Afinitor. Se recomienda vigilar la colesterolemia y la trigliceridemia antes de comenzar el tratamiento con Afinitor, y periódicamente durante dicho tratamiento, así como instaurar el tratamiento médico pertinente en caso necesario.

Parámetros hemáticos:

Se ha observado disminución de las cifras de hemoglobina, linfocitos, plaquetas y neutrófilos en pacientes en tratamiento con Afinitor. Se aconseja la vigilancia del hemograma completo antes de comenzar el tratamiento con Afinitor y periódicamente durante dicho tratamiento.

Interacciones farmacológicas:

Se debe evitar la administración de Afinitor con inhibidores potentes del CYP3A4 o de la glucoproteína P (PgP).

Se debe tener cautela a la hora de administrar Afinitor con inhibidores moderados del CYP3A4 o de la PgP. Si fuera preciso administrar Afinitor con un inhibidor moderado del CYP3A4 o de la PgP, se supervisará estrechamente al paciente por si se producen efectos adversos y, en caso necesario, se reducirá la dosis de Afinitor.

Se debe evitar la administración de Afinitor con inductores potentes del CYP3A4 o de la PgP.

Si debe administrarse Afinitor junto con un inductor potente del CYP3A4 o de la PgP, deberá vigilarse estrechamente la respuesta clínica del paciente. Se debe considerar la posibilidad de aumentar la dosis de Afinitor si este se administra con inductores potentes del CYP3A4 o de la PgP por no ser posible recurrir a un tratamiento alternativo.

Se debe tener cuidado a la hora de administrar Afinitor con sustratos del CYP3A4 orales de margen terapéutico reducido, pues cabe la posibilidad de que se produzcan interacciones farmacológicas. Si Afinitor se administra con dichos sustratos, es necesario observar al paciente por si se manifiestan los efectos adversos descritos en el prospecto del sustrato en cuestión.

Disfunción hepática:

Se ha observado una mayor exposición al everolimus en pacientes con disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh), moderada (clase B de Child-Pugh) o severa (clase C de Child-Pugh).

En caso de disfunción hepática severa (grado C de Child-Pugh), no se recomienda el uso de Afinitor para el tratamiento del cáncer de mama avanzado con positividad de receptores hormonales, los tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático, el carcinoma avanzado de células renales ni el CET asociado a un angiomiolipoma renal, salvo que el posible beneficio justifique el riesgo.

No se recomienda tratar con Afinitor a pacientes menores de 18 años con CET asociado a un ASCG que presenten disfunción hepática (grados A, B o C de Child-Pugh), ni tampoco a pacientes mayores de 18 años con disfunción hepática severa (grado C de Child-Pugh).

Vacunas:

Durante el tratamiento con Afinitor se ha de evitar la administración de vacunas elaboradas con microorganismos vivos, así como el contacto estrecho con personas que hayan recibido tales vacunas. En el caso de los pacientes pediátricos con CET asociado a ASCG que no requieran tratamiento inmediato, antes de comenzar el tratamiento se administrarán todas las vacunas de virus vivos recomendadas por el calendario de vacunación infantil de conformidad con las normas terapéuticas vigentes.

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

- **Modificación de dosificación.**
- **Modificación de indicaciones.**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Inserto versión NPI Referencia No. 2016-PSB/GLC-0812-s, de fecha de distribución 02 de Junio de 2016, modificada el 17 de Junio de 2016.**
- **Declaración Sucinta referencia No. 2016-PSB/GLC-0812-s, de fecha de distribución 02 de Junio de 2016, modificado el 17 de Junio de 2016**

Nueva dosificación:

Posología y administración

Afinitor se presenta en dos formas farmacéuticas: comprimidos y comprimidos dispersables.

Afinitor en comprimidos puede utilizarse en todas las indicaciones oncológicas y en las indicaciones de CET asociado a ASCG y CET asociado a AML renal. Afinitor en comprimidos dispersables puede utilizarse para el tratamiento de pacientes con CET asociado a ASCG, debiéndose efectuar determinaciones periódicas de las concentraciones sanguíneas de everolimus.

Dosis inicial y concentraciones mínimas deseables en pacientes con CET asociado a ASCG

La dosis diaria inicial de Afinitor recomendada para el tratamiento de pacientes con CET asociado a un ASCG es de 4,5 mg/m², redondeada a la dosis farmacéutica más próxima de Afinitor en comprimidos o Afinitor en comprimidos dispersables. Se pueden combinar distintas dosis farmacéuticas de Afinitor en comprimidos para obtener la dosis deseada. Asimismo, se pueden combinar distintas dosis farmacéuticas de Afinitor en comprimidos dispersables para obtener la dosis deseada. Sin embargo, no se deben combinar las dos formas farmacéuticas para obtener la dosis deseada.

La dosis debe ajustarse de modo que las concentraciones mínimas estén situadas entre 3 y 15 ng/ml.

Seguimiento de la dosis:

En los pacientes con CET y ASCG es necesario determinar las concentraciones de everolimus en sangre (véase el apartado Determinación de las concentraciones sanguíneas de everolimus). Se deben determinar las concentraciones mínimas de everolimus en la sangre aproximadamente entre 1 y 2 semanas después de comenzar el tratamiento o después de cualquier variación de la dosis.

Ajuste de la dosis:

Para obtener una respuesta clínica óptima, la dosis debe ajustarse de forma individual para cada paciente incrementándola en pasos de 1 a 4 mg hasta alcanzar la concentración mínima deseable. Al planificar el ajuste de la dosis es necesario tener en cuenta la eficacia, la seguridad, la medicación simultánea y la concentración mínima que existe en ese momento. El ajuste personalizado de la dosis puede basarse en una simple fórmula proporcional:

Nueva dosis de everolimus = dosis actual x (concentración deseada/concentración actual)

Por ejemplo, supongamos que la dosis actual de un paciente basada en su superficie corporal es de 4 mg, con una concentración en el estado estacionario de 4 ng/ml. Para lograr una concentración deseable que supere el límite inferior de C_{min} de 5 ng/ml (p. ej., 8 ng/ml), la nueva dosis de everolimus sería de 8 mg (esto es, la dosis diaria actual debería incrementarse en 4 mg). Posteriormente debe determinarse la concentración mínima entre 1 y 2 semanas después de modificar la dosis.

Seguimiento de la dosis a largo plazo:

En los pacientes con CET asociado a ASCG, se evaluará el volumen del ASCG unos 3 meses después de iniciar el tratamiento con Afinitor y se ajustará ulteriormente la dosis en función de las variaciones del volumen tumoral, la concentración mínima correspondiente y la tolerabilidad.

En los pacientes con CET asociado a un ASCG, una vez alcanzada una dosis estable deseada, se vigilarán las concentraciones mínimas cada 3 a 6 meses en los pacientes que presenten variaciones de la superficie corporal o cada 6 a 12 meses en aquellos cuya superficie corporal permanezca estable durante el tratamiento.

Modificaciones Posológicas

Reacciones Adversas:

Inhibidores moderados del CYP3A4 o de la PgP

Se debe tener cautela a la hora de administrar Afinitor con inhibidores moderados del CYP3A4 o de la PgP. Si es necesario coadministrar un inhibidor moderado del CYP3A4 o de la PgP, debe reducirse la dosis diaria de Afinitor en un 50% aproximadamente. Puede resultar necesario reducir aún más la dosis para mitigar las reacciones adversas. Cuando haya que reducir la dosis por debajo de la menor dosis farmacéutica disponible, se debe estudiar la posibilidad de administrar el medicamento en días alternos.

• **Cáncer de mama avanzado con positividad de receptores hormonales, tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático, carcinoma de células renales avanzado y CET asociado a un angiomiolipoma renal:**

Si se deja de administrar el inhibidor moderado del CYP3A4 o de la PgP, conviene plantearse un período de depuración de al menos 2 a 3 días (plazo medio para la mayoría de los inhibidores moderados más utilizados) antes de aumentar la dosis de Afinitor. Transcurrido dicho plazo se debe volver a la dosis de Afinitor anterior a la administración del inhibidor moderado del CYP3A4 o de la PgP.

• **CET asociado a un ASCG:** Se deben determinar las concentraciones mínimas de everolimus entre 1 y 2 semanas después de la adición de un inhibidor moderado del CYP3A4 o de la PgP. Si se deja de administrar el inhibidor, se debe volver a la dosis de Afinitor que se estaba utilizando antes de comenzar a administrar el inhibidor y determinar la concentración mínima de everolimus unas 2 semanas después.

Inductores potentes del CYP3A4

Se debe evitar el uso simultáneo de inductores potentes del CYP3A4.

- **Cáncer de mama avanzado con positividad de receptores hormonales, tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático, carcinoma de células renales avanzado y CET asociado a un angiomiolipoma renal:** Si es preciso administrar simultáneamente un inductor potente del CYP3A4, estudie la posibilidad de duplicar la dosis diaria de Afinitor (basándose en los datos farmacocinéticos) aplicando incrementos de 5 mg o menos. Previsiblemente, esta dosis de Afinitor hará que el AUC permanezca dentro del intervalo de valores que se observan cuando no se administran inductores. No obstante, no existen datos clínicos para este ajuste posológico en pacientes tratados con inductores potentes del CYP3A4. Si se deja de administrar el inductor potente, conviene plantearse un período de depuración de al menos 3 a 5 días (plazo razonable para lograr una desinducción significativa de la enzima), antes de volver a la dosis de Afinitor que se estaba utilizando con anterioridad a la instauración del inductor potente del CYP3A4.

- **CET asociado a un ASCG:**

Los pacientes con ASCG que reciban simultáneamente inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, carbamazepina, fenobarbital o fenitoína, sendos antiepilépticos inductores de enzimas) al inicio del tratamiento pueden necesitar una dosis mayor de Afinitor para lograr concentraciones mínimas de entre 3 y 15 ng/ml. Debe duplicarse la dosis diaria de Afinitor y evaluarse la tolerabilidad. Se determinará la concentración mínima de everolimus dos semanas después de duplicar la dosis y se ajustará de nuevo la dosis en incrementos de 1 a 4 mg, según resulte necesario, para mantener la concentración mínima deseada.

- En pacientes con ASCG que no reciban simultáneamente un inductor potente al comienzo del tratamiento con everolimus, la adición de un inductor potente puede hacer necesario un aumento de la dosis de Afinitor. Debe duplicarse la dosis diaria de Afinitor y evaluarse la tolerabilidad. Se determinará la concentración mínima de everolimus dos semanas después de duplicar la dosis. Si es necesario, se ajustará de nuevo la dosis en incrementos de 1 a 4 mg según se requiera para mantener la concentración mínima deseada.

- La adición de otro inductor potente del CYP3A4 puede no requerir un ajuste adicional de la dosis. Se determinará la concentración mínima de everolimus dos semanas después de comenzar a administrar el inductor adicional y se ajustará la dosis en incrementos de 1 a 4 mg, según resulte necesario, para mantener la concentración mínima deseada.

- La suspensión de la administración de uno o varios inductores potentes del CYP3A4 puede no requerir un ajuste adicional de la dosis. Se determinará la

concentración mínima de everolimus dos semanas después de suspender la administración de dichos inductores.

Si se dejan de administrar todos los inductores potentes, conviene plantearse un período de depuración de al menos 3 a 5 días (plazo razonable para lograr una desinducción significativa de la enzima), antes de volver a la dosis de Afinitor que se estaba utilizando con anterioridad a la instauración del inductor potente del CYP3A4. Se determinarán las concentraciones mínimas de everolimus aproximadamente dos semanas.

Poblaciones especiales:

Población pediátrica:

- No se recomienda el uso de Afinitor en pacientes pediátricos con cáncer.
- No se recomienda el uso de Afinitor en pacientes pediátricos con CET asociado a un angiomiolipoma renal.
- No se ha estudiado el efecto de Afinitor en pacientes pediátricos menores de 1 año con CET asociado a un ASCG.
- Las recomendaciones posológicas en pacientes pediátricos con CET asociado a un ASCG coinciden con las de la población adulta correspondiente, salvo en el caso de pacientes con disfunción hepática.
- No se recomienda tratar con Afinitor a pacientes menores de 18 años con disfunción hepática y con CET asociado a un ASCG.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años):

No es necesario ajustar la dosis

Disfunción renal:

No es necesario ajustar la dosis.

Disfunción hepática:

Cáncer de mama avanzado con positividad de receptores hormonales, tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático, carcinoma de células renales avanzado y CET asociado a un angiomiolipoma renal:

- Disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh): la dosis recomendada es de 7,5 mg al día.
- Disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh): la dosis recomendada es de 5 mg al día; si no se tolera bien, puede reducirse a 2,5 mg.
- Disfunción hepática severa (clase C de Child-Pugh): no se recomienda. En caso de que el beneficio deseado justifique los riesgos, no debe sobrepasarse la dosis máxima diaria de 2,5 mg.

Deberá ajustarse la dosis si el estado funcional hepático del paciente (es decir, la clase de Child-Pugh) cambia durante el tratamiento.

CET asociado a un ASCG:

Pacientes mayores de 18 años

- **Disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh):** el 75% de la dosis calculada basándose en la SC (redondeada a la dosis farmacéutica más próxima).
- **Disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh):** el 25% de la dosis calculada basándose en la SC (redondeada a la dosis farmacéutica más próxima).
- **Disfunción hepática severa (clase C de Child-Pugh):** no se recomienda.

Se deben determinar las concentraciones mínimas de everolimus en la sangre aproximadamente 2 semanas después de comenzar el tratamiento o después de cualquier variación del estado funcional hepático del paciente (clase de Child-Pugh). En pacientes con ASCG, la dosis debe ajustarse para alcanzar concentraciones mínimas comprendidas entre 3 y 15 ng/ml (véase el subapartado Determinación de las concentraciones sanguíneas de everolimus). Deberá ajustarse la dosis si el estado funcional hepático del paciente (es decir, la clase de Child-Pugh) cambia durante el tratamiento.

Pacientes menores de 18 años

- No se recomienda tratar con Afinitor a pacientes menores de 18 años con CET asociado a un ASCG y disfunción hepática.

Determinación de las concentraciones sanguíneas de everolimus

Es preciso determinar las concentraciones sanguíneas de everolimus en los pacientes tratados por CET asociado a un ASCG utilizando un método bioanalítico validado de cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas (LC-MS). Siempre que sea posible, dicha determinación se llevará a cabo utilizando el mismo método y el mismo laboratorio durante todo el tratamiento.

Se medirán las concentraciones mínimas de 1 a 2 semanas después de la dosis inicial, después de cada cambio de forma farmacéutica, después de iniciar o modificar la coadministración de inductores o inhibidores del CYP3A4 o la PgP, y después de cualquier variación del estado funcional hepático (clase de Child-Pugh). La dosis deberá ajustarse con el objetivo de alcanzar concentraciones mínimas de everolimus comprendidas entre 3 y 15 ng/ml en los pacientes con CET y ASCG, siempre que la correspondiente dosis resulte tolerable. Con miras a lograr una eficacia óptima, y si la tolerabilidad lo permite, se puede aumentar la dosis para alcanzar concentraciones mínimas más altas dentro de ese intervalo.

Nuevas indicaciones:

Si los síntomas son moderados (grado 2), debe considerarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento hasta que mejoren.

Puede resultar necesario el uso de corticoesteroides. La administración de Afinitor podrá reanudarse con una dosis diaria inferior en un 50% aproximadamente a la dosis empleada anteriormente.

En los casos de neumonitis no infecciosa de grado 3, se interrumpirá el tratamiento con Afinitor hasta que la neumonitis pase a ser de grado 1 o menor. La administración de Afinitor podrá reanudarse con una dosis diaria inferior en un 50% aproximadamente a la dosis empleada anteriormente, según las circunstancias clínicas del paciente. Si vuelve a aparecer una neumonitis no infecciosa de grado 3, se estudiará la posibilidad de suspender definitivamente el tratamiento con Afinitor. En los casos de neumonitis no infecciosa de grado 4 se debe suspender definitivamente el tratamiento con Afinitor. Puede estar indicado administrar corticoesteroides hasta que los síntomas clínicos desaparezcan.

Si el paciente requiere corticoesteroides para el tratamiento de una neumonitis no infecciosa, debe plantearse la administración de profilaxis contra la neumonía por *P. jirovecii*.

También se ha descrito la aparición de neumonitis con dosis reducidas.

Infecciones:

Afinitor tiene propiedades inmunodepresoras y puede hacer que los pacientes sean más propensos a contraer bacteriosis, micosis, virosis o infestaciones por protozoos, incluidas las infecciones por microorganismos patógenos oportunistas. Se han descrito infecciones locales y sistémicas (Entre las que figuran neumonías y otras bacteriosis, micosis invasoras como aspergilosis, candidiasis o neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y virosis como la reactivación del virus de la hepatitis B) en pacientes tratados con Afinitor.

Algunas de esas infecciones fueron severas (p. ej., provocaron una septicemia o una insuficiencia respiratoria o hepática) y, ocasionalmente, mortales.

Los médicos y los pacientes deben ser conscientes del mayor riesgo de infecciones con Afinitor. Antes de instaurar el tratamiento con Afinitor deben tratarse las infecciones en curso. Durante el tratamiento con Afinitor se debe estar atento a los síntomas y signos de infección; si se diagnostica una infección, hay que instaurar de inmediato el tratamiento adecuado y estudiar la posibilidad de suspender temporal o definitivamente la administración de Afinitor.

Si se diagnostica una micosis sistémica invasiva, suspenda la administración de Afinitor e inicie un tratamiento antimicótico apropiado.

Se han descrito casos de neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con everolimus.

La neumonía por *P. jirovecii* puede estar asociada a la administración concomitante de corticoesteroides u otros inmunodepresores. Debe plantearse la administración de profilaxis contra la neumonía por *P. jirovecii* si el paciente debe recibir simultáneamente corticoesteroides u otros inmunodepresores.

Reacciones de hipersensibilidad:

Con el uso de everolimus se han descrito reacciones de hipersensibilidad con síntomas tales como anafilaxia, disnea, sofocos o rubores, dolor torácico o angioedema (hinchazón de las vías respiratorias o de la lengua, con o sin insuficiencia respiratoria), entre otros.

Angioedema en pacientes tratados simultáneamente con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)

El tratamiento simultáneo con IECA puede incrementar el riesgo de angioedema (hinchazón de las vías respiratorias o de la lengua, con o sin insuficiencia respiratoria).

Úlceras bucales:

Se han observado úlceras bucales, estomatitis y mucositis bucal en pacientes tratados con Afinitor. En estas situaciones se recomiendan los tratamientos tópicos, evitando no obstante los colutorios que contengan alcohol etílico, peróxido de hidrógeno, yodo o derivados del tomillo, ya que pueden agravar el problema. No se deben utilizar antimicóticos salvo que se haya diagnosticado una micosis.

Casos de insuficiencia renal:

Se han descrito casos de insuficiencia renal (incluso de insuficiencia renal aguda), algunos con desenlace mortal, en pacientes tratados con Afinitor.

Se debe vigilar la función renal de los pacientes, especialmente si existen factores de riesgo adicionales que puedan deteriorarla.

Vigilancia y pruebas de laboratorio:

Función renal:

Se han notificado aumentos, generalmente leves, de la creatinina sérica, así como proteinuria en pacientes tratados con Afinitor. Se recomienda vigilar la función renal, lo que incluye la determinación del nitrógeno ureico en sangre (BUN), la

proteinuria o la creatinina sérica, antes de iniciar el tratamiento con Afinitor y periódicamente durante dicho tratamiento.

Glucemia:

Se ha observado hiperglucemia en pacientes en tratamiento con Afinitor. Se aconseja vigilar la glucemia en ayunas antes de comenzar el tratamiento con Afinitor y periódicamente durante dicho tratamiento.

Se recomienda una vigilancia más frecuente en los pacientes que, además de Afinitor, reciban otros fármacos que puedan causar hiperglucemia. Se debe lograr un control óptimo de la glucemia antes de comenzar el tratamiento con Afinitor.

Lípidos en sangre:

Se han observado casos de dislipidemia (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, entre otros) en pacientes en tratamiento con Afinitor. Se recomienda vigilar la colesterolemia y la trigliceridemia antes de comenzar el tratamiento con Afinitor, y periódicamente durante dicho tratamiento, así como instaurar el tratamiento médico pertinente en caso necesario.

Parámetros hemáticos:

Se ha observado disminución de las cifras de hemoglobina, linfocitos, plaquetas y neutrófilos en pacientes en tratamiento con Afinitor. Se aconseja la vigilancia del hemograma completo antes de comenzar el tratamiento con Afinitor y periódicamente durante dicho tratamiento.

Interacciones farmacológicas:

Se debe evitar la administración de Afinitor con inhibidores potentes del CYP3A4 o de la glucoproteína P (PgP).

Se debe tener cautela a la hora de administrar Afinitor con inhibidores moderados del CYP3A4 o de la PgP. Si fuera preciso administrar Afinitor con un inhibidor moderado del CYP3A4 o de la PgP, se supervisará estrechamente al paciente por si se producen efectos adversos y, en caso necesario, se reducirá la dosis de Afinitor.

Se debe evitar la administración de Afinitor con inductores potentes del CYP3A4 o de la PgP.

Si debe administrarse Afinitor junto con un inductor potente del CYP3A4 o de la PgP, deberá vigilarse estrechamente la respuesta clínica del paciente. Se debe considerar la posibilidad de aumentar la dosis de Afinitor si este se administra con inductores potentes del CYP3A4 o de la PgP por no ser posible recurrir a un tratamiento alternativo.

Se debe tener cuidado a la hora de administrar Afinitor con sustratos del CYP3A4 orales de margen terapéutico reducido, pues cabe la posibilidad de que se produzcan interacciones farmacológicas. Si Afinitor se administra con dichos sustratos, es necesario observar al paciente por si se manifiestan los efectos adversos descritos en el prospecto del sustrato en cuestión.

Disfunción hepática:

Se ha observado una mayor exposición al everolimus en pacientes con disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh), moderada (clase B de Child-Pugh) o severa (clase C de Child-Pugh).

En caso de disfunción hepática severa (grado C de Child-Pugh), no se recomienda el uso de Afinitor para el tratamiento del cáncer de mama avanzado con positividad de receptores hormonales, los tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático, el carcinoma avanzado de células renales ni el CET asociado a un angiomiolipoma renal, salvo que el posible beneficio justifique el riesgo.

No se recomienda tratar con Afinitor a pacientes menores de 18 años con CET asociado a un ASCG que presenten disfunción hepática (grados A, B o C de Child-Pugh), ni tampoco a pacientes mayores de 18 años con disfunción hepática severa (grado C de Child-Pugh).

Vacunas:

Durante el tratamiento con Afinitor se ha de evitar la administración de vacunas elaboradas con microorganismos vivos, así como el contacto estrecho con personas que hayan recibido tales vacunas. En el caso de los pacientes pediátricos con CET asociado a ASCG que no requieran tratamiento inmediato, antes de comenzar el tratamiento se administrarán todas las vacunas de virus vivos recomendadas por el calendario de vacunación infantil de conformidad con las normas terapéuticas vigentes.

3.3.2 MICARDIS PLUS 80mg/25mg MICARDIS PLUS 80mg/12.5mg

Expediente : 19976402 / 19928606
Radicado : 2016102193 / 2016102196
Fecha : 28/07/2016
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición:

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Acta No. 24 Primera Parte de 2016 SEMPB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Cada tableta contiene 80mg de Telmisartan + 25mg de Hidroclorotiazida.
Cada tableta contiene 80mg de Telmisartan + 25.5mg de Hidroclorotiazida.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión esencial. Como tratamiento combinado a dosis fija, micardis plus está indicado en pacientes cuya presión arterial está suficientemente controlada con el uso de telmisartán e hidroclorotiazida de manera independiente.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo, a cualquiera de los componentes del producto, o a cualquier derivado de sulfonamidas, como hidroclorotiazida.
- Segundo y tercer trimestres del embarazo.
- Lactancia.
- Colestasis y trastornos obstructivos biliares.
- Insuficiencia hepática severa.
- Insuficiencia renal severa (depuración de creatinina $< 30\text{ml/min.}$).
- Hipokalemia refractaria, hipercalcemia.
- El uso concomitante de micardis® plus con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (tasa de filtración glomerular $< 60\text{ml/min./1.73 m}^2$).
- El uso del producto está contraindicado en caso de condiciones hereditarias raras que pueden ser incompatibles con excipientes del producto.
- Embarazo y estenosis bilateral de la arteria renal

Advertencias y precauciones especiales:

Embarazo: los antagonistas del receptor de angiotensina ii no se deben iniciar durante el embarazo, a menos que continuar con la terapia se considere como esencial, pacientes planeando quedar embarazadas deben cambiar a tratamientos antihipertensivos, que posean un establecido perfil de seguridad en embarazo.

Cuando se diagnostica embarazo, el tratamiento con antagonistas del receptor de angiotensina ii debe suspenderse de inmediato, y de ser apropiado, deberá ser iniciada una terapia alternativa.

Insuficiencia hepática: no debe administrarse a pacientes con colestasis, trastornos biliares obstructivos o insuficiencia hepática severa, dado que telmisartan se elimina mayoritariamente por bilis. Estos pacientes podrían tener una reducción de la depuración hepática de telmisartan.

Debe emplearse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad hepática progresiva, ya que pequeñas alteraciones del equilibrio de líquidos y

electrolitos pueden precipitar un coma hepático. No se dispone de experiencia clínica con micardis* plus en pacientes con insuficiencia hepática.

Hipertensión renovascular: existe riesgo aumentado de hipotensión severa e insuficiencia renal en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de arteria de riñón único funcional cuando son tratados con drogas que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Insuficiencia renal y trasplante de riñón: micardis® plus no debe ser empleado en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30ml/min.). No existe experiencia con micardis® plus en pacientes con insuficiencia renal severa o recientemente trasplantados de riñón. Existe una limitada experiencia con micardis® plus en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, por lo que se recomienda monitoreo de los niveles séricos de potasio, creatinina y ácido úrico. En pacientes con alteración de la función renal, podría presentarse azoemia relacionada con el diurético tiazídico.

Depleción de volumen intravascular: en pacientes con disminución del volumen plasmático o de la concentración de sodio debido a tratamiento diurético intenso, dieta restrictiva en sal, diarrea o vómitos, puede presentarse hipotensión sintomática, especialmente luego de la primera dosis. Estas situaciones deben ser corregidas antes de la administración de micardis® plus.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona: como consecuencia de la inhibición del sistema renina - angiotensina -aldosterona se han descrito cambios en la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en individuos susceptibles, especialmente si se combinan productos medicinales que afectan este sistema. El bloqueo dual del sistema renina - angiotensina -aldosterona (por ejemplo al añadir un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina ii (IECA) o el inhibidor directo de renina aliskiren a un antagonista del receptor de angiotensina ii) deberá ser entonces limitado a casos individualmente definidos, con un monitoreo estrecho de la función renal.

Otras patologías que cursan con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona: en pacientes cuyo tono vascular y función renal depende predominantemente del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ej.: pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa o enfermedad renal subyacente incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con otras drogas que afecten el sistema se ha asociado a hipotensión aguda, hiperazoemia, oliguria, y raramente, insuficiencia renal aguda.

Aldosteronismo primario: los pacientes con aldosteronismo primario no responden, generalmente, a los tratamientos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina. En consecuencia no se recomienda el uso de micardis® plus.

Estenosis valvular aórtica y mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva: como sucede con otros vasodilatadores, se recomienda especial cuidado en pacientes con estenosis aórtica o mitral, o cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

Efectos metabólicos y endocrinos: el tratamiento con tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa. Los pacientes diabéticos podrían requerir ajuste de dosis de insulina o hipoglucemiantes orales. Durante el tratamiento con tiazidas puede ponerse de manifiesto una diabetes mellitus latente. Un aumento de los niveles de colesterol y triglicéridos se ha asociado con el tratamiento diurético con tiazidas; sin embargo, con la dosis de 12,5mg contenida en micardis* plus no se han descrito efectos o éstos han sido mínimos. En algunos pacientes tratados con tiazidas puede aparecer hiperuricemia o desencadenarse una gota manifiesta.

Desequilibrio electrolítico: los diuréticos tiazídicos pueden ser causa de desbalance de líquidos o electrolitos (hipokalemia, hiponatremia, alcalosis hipoclorémica). Debe procederse a la determinación periódica de los electrolitos en suero a intervalos adecuados.

Son signos de indicio de desbalance de líquidos o de electrolitos, la sequedad de boca, sed, astenia, letargia, somnolencia, inquietud, dolor muscular o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y trastornos gastrointestinales como náuseas y vómitos.

No obstante, el tratamiento conjunto con telmisartan podría reducir el riesgo de hipokalemia inducida por diuréticos. El riesgo de hipokalemia es máximo en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes con diuresis manifiesta, en pacientes que reciben una ingesta oral inadecuada de electrolitos y en pacientes tratados simultáneamente con corticoesteroides o corticotropina (acth) en contraste, debido al efecto antagonista sobre los receptores de la angiotensina II (at 1), podría ocurrir hiperkalemia. Sin bien no se ha documentado una hiperkalemia clínicamente significativa con micardis* plus, los factores de riesgo para el desarrollo de hiperkalemia incluyen insuficiencia renal y/o cardíaca y diabetes mellitus. Con micardis® plus deben administrarse conjuntamente con precaución, diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal conteniendo potasio.

No existe evidencia de que Micardis®Plus reduzca o prevenga la hiponatremia inducida por diuréticos. Por lo general el déficit de cloruro es leve y no suele requerir tratamiento. Las tiazidas pueden disminuir la excreción urinaria de calcio, y causar elevaciones leves e intermitentes del calcio sérico en ausencia de un desorden conocido del metabolismo de calcio. Una marcada hipercalcemia puede evidenciar un hiperparatiroidismo encubierto. La administración de tiazidas debe interrumpirse antes de realizar las

pruebas de la función paratiroidea. Las tiazidas también podrían provocar hipomagnesemia por aumento de su excreción urinaria.

Sorbitol: la dosis máxima diaria recomendada de Micardis® Plus contiene 169mg de sorbitol en la concentración de dosis 40/12,5mg y 338mg de sorbitol en la concentración de dosis 80/12,5mg y 80/25mg. Pacientes con condición hereditaria rara de intolerancia a la fructosa no deberían tomar este medicamento.

Diabetes mellitus: en pacientes diabéticos con un riesgo cardiovascular adicional, por ejemplo pacientes con diabetes mellitus y enfermedad coronaria coexistente, el riesgo de infarto de miocardio fatal y de muerte súbita cardiovascular puede incrementarse con el uso de agentes para disminuir la presión arterial como bloqueadores de los receptores de angiotensina o los inhibidores de la ECA. En los pacientes con diabetes mellitus, la enfermedad coronaria puede ser asintomática y por lo tanto no estar diagnosticada. Los pacientes con diabetes mellitus deben ser sometidos a una evaluación diagnóstica apropiada, por ej. Prueba de esfuerzo, para detectar y tratar la enfermedad coronaria adecuadamente antes de iniciar el tratamiento con micardis® plus.

Lactosa: la dosis máxima diaria recomendada de Micardis® Plus contiene 112mg de lactosa en la concentración de 80/12.5mg y 99mg de lactosa en la concentración 80/25mg. Pacientes con condición hereditaria rara de intolerancia a la galactosa por ej. Galactosemia no deberían tomar este medicamento.

Otras: como sucede con cualquier tratamiento antihipertensivo, una reducción excesiva de la tensión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica podría resultar en infarto de miocardio o accidente vascular.

General: pueden producirse reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida en pacientes con o sin historia de hipersensibilidad o asma bronquial. Se ha reportado exacerbación o activación de lupus eritematoso sistémico con el uso de tiazidas.

Miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo estrecho: la hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede causar una reacción idiosincrática, dando lugar a miopía aguda transitoria y glaucoma agudo de ángulo estrecho. Los síntomas incluyen la aparición aguda de dolor ocular y disminución de la agudeza visual que por lo general ocurren en un plazo de horas a una semana de la iniciación del medicamento. Si no se trata el glaucoma agudo de ángulo estrecho puede llevar a la pérdida permanente de la visión. El tratamiento primario consiste en la suspensión inmediata de la hidroclorotiazida. Puede ser necesario considerar tratamientos médicos o quirúrgicos si la presión intraocular se mantiene descontrolada. Los factores de riesgo para el desarrollo agudo de un glaucoma de ángulo estrecho pueden incluir una historia de alergia a las sulfonamidas o a la penicilina.

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

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto versión 20130617Modificado
- Información para prescribir versión 0252-10 del 17 de junio de 2013

Nuevas indicaciones:

Tratamiento de la hipertensión esencial

Como tratamiento combinado a dosis fija, Micardis® Plus está indicado en pacientes cuya presión arterial no está suficientemente controlada con el uso de telmisartan e hidroclorotiazida de manera independiente.

Nuevas Contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a cualquiera de los componentes del producto, o a cualquier derivado de sulfonamidas, como hidroclorotiazida.
 - Segundo y tercer trimestre del embarazo.
 - Lactancia.
 - Colestasis y trastornos obstructivos biliares.
 - Insuficiencia hepática severa.
 - Insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 ml/min).
 - Hipokalemia refractaria, hipercalcemia.
 - La combinación de Aliskireno con IECA o ARA II (Micardis® Plus) en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave o diabetes está contraindicada (índice de filtrado glomerular <60 ml/min/1.73 m²)
 - El uso del producto está contraindicado en caso de condiciones hereditarias raras que pueden ser incompatibles con excipientes del producto.
 - Embarazo
-
- Estenosis bilateral de la arteria renal

Advertencias y precauciones especiales:

Embarazo: Los antagonistas del receptor de angiotensina II no se deben iniciar durante el embarazo, a menos que continuar con la terapia se considere como esencial, pacientes planeando quedar embarazadas deben cambiar a tratamientos antihipertensivos, que posean un establecido perfil de seguridad en embarazo.

Cuando se diagnostica embarazo, el tratamiento con antagonistas del receptor de angiotensina II debe suspenderse de inmediato, y de ser apropiado, deberá ser iniciada una terapia alternativa.

Insuficiencia hepática: No debe administrarse a pacientes con colestasis, trastornos biliares obstructivos o insuficiencia hepática severa, dado que telmisartan se elimina mayoritariamente por bilis. Estos pacientes podrían tener una reducción de la depuración hepática de telmisartan.

Debe emplearse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad hepática progresiva, ya que pequeñas alteraciones del equilibrio de líquidos y electrolitos pueden precipitar un coma hepático. No se dispone de experiencia clínica con Micardis®Plus en pacientes con insuficiencia hepática.

Hipertensión renovascular: existe riesgo aumentado de hipotensión severa e insuficiencia renal en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de arteria de riñón único funcional cuando son tratados con drogas que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Insuficiencia renal y trasplante de riñón: Micardis®Plus no debe ser empleado en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30ml/min). No existe experiencia con Micardis®Plus en pacientes con insuficiencia renal severa o recientemente trasplantados de riñón.

Existe una limitada experiencia con Micardis®Plus en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, por lo que se recomienda monitoreo de los niveles séricos de potasio, creatinina y ácido úrico. En pacientes con alteración de la función renal, podría presentarse azoemia relacionada con el diurético tiazídico.

Depleción de volumen intravascular: en pacientes con disminución del volumen plasmático o de la concentración de sodio debido a tratamiento diurético intenso, dieta restrictiva en sal, diarrea o vómitos, puede presentarse hipotensión sintomática, especialmente luego de la primera dosis. Estas situaciones deben ser corregidas antes de la administración de Micardis®Plus.

Bloqueo dual del sistema renina - angiotensina -aldosterona:

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina - angiotensina -aldosterona se han descrito cambios en la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en individuos susceptibles, especialmente si se combinan productos medicinales que afectan este sistema. El bloqueo dual del sistema renina - angiotensina -aldosterona (por ejemplo al añadir un Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina II (IECA) o el inhibidor directo de renina aliskiren a un antagonista del receptor de angiotensina II) deberá ser entonces limitado a casos individualmente definidos, con un monitoreo estrecho de la función renal.

No utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el SRA (IECA, ARA II o Aliskireno), excepto en aquellos casos que se considere imprescindible. En estos casos, el tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial.

No se recomienda el uso de la terapia combinada de IECA con ARA II, en particular en pacientes con nefropatía diabética

Otras patologías que cursan con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona:

En pacientes cuyo tono vascular y función renal depende predominantemente del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ej.: pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa o enfermedad renal subyacente incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con otras drogas que afecten el sistema se ha asociado a hipotensión aguda, hiperazoemia, oliguria, y raramente, insuficiencia renal aguda.

Aldosteronismo Primario: Los pacientes con aldosteronismo primario no responden, generalmente, a los tratamientos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina.

En consecuencia, no se recomienda el uso de Micardis®Plus.

Estenosis valvular aórtica y mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva: Como sucede con otros vasodilatadores, se recomienda especial cuidado en pacientes con estenosis aórtica o mitral, o cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

Efectos metabólicos y endócrinos: El tratamiento con tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa. Los pacientes diabéticos podrían requerir ajuste de dosis de insulina o hipoglucemiantes orales. Durante el tratamiento con tiazidas puede ponerse de manifiesto una diabetes mellitus latente.

Un aumento de los niveles de colesterol y triglicéridos se ha asociado con el tratamiento diurético con tiazidas; sin embargo, con la dosis de 12,5 mg contenida en

Micardis®Plus no se han descrito efectos o éstos han sido mínimos. En algunos pacientes tratados con tiazidas puede aparecer hiperuricemia o desencadenarse una gota manifiesta.

Desequilibrio electrolítico: Los diuréticos tiazídicos pueden ser causa de desbalance de líquidos o electrolitos (hipokalemia, hiponatremia, alcalosis hipoclorémica). Debe procederse a la determinación periódica de los electrolitos en suero a intervalos adecuados.

Son signos de indicio de desbalance de líquidos o de electrolitos, la sequedad de boca, sed, astenia, letargia, somnolencia, inquietud, dolor muscular o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y trastornos gastrointestinales como náuseas y vómitos.

No obstante, el tratamiento conjunto con telmisartan podría reducir el riesgo de hipokalemia inducida por diuréticos. El riesgo de hipokalemia es máximo en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes con diuresis manifiesta, en pacientes que reciben una ingesta oral inadecuada de electrolitos y en pacientes tratados simultáneamente con corticoesteroides o corticotropina (ACTH). En contraste, debido al efecto antagonista sobre los receptores de la angiotensina II (AT₁), podría ocurrir hiperkalemia. Sin bien no se ha documentado una hiperkalemia clínicamente significativa con Micardis®Plus, los factores de riesgo para el desarrollo de hiperkalemia incluyen insuficiencia renal y/o cardíaca y diabetes mellitus. Con Micardis®Plus deben administrarse conjuntamente con precaución, diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal conteniendo potasio.

No existe evidencia de que Micardis®Plus reduzca o prevenga la hiponatremia inducida por diuréticos. Por lo general el déficit de cloruro es leve y no suele requerir tratamiento.

Las tiazidas pueden disminuir la excreción urinaria de calcio, y causar elevaciones leves e intermitentes del calcio sérico en ausencia de un desorden conocido del metabolismo de calcio. Una marcada hipercalcemia puede evidenciar un hiperparatiroidismo encubierto. La administración de tiazidas debe interrumpirse antes de realizar las pruebas de la función paratiroidea. Las tiazidas también podrían provocar hipomagnesemia por aumento de su excreción urinaria.

Sorbitol: La dosis máxima diaria recomendada de Micardis®Plus contiene 169 mg de sorbitol en la concentración de dosis 40/12,5 mg y 338 mg de sorbitol en la concentración de dosis 80/12,5 mg y 80/25 mg.

Pacientes con condición hereditaria rara de intolerancia a la fructosa no deberían tomar este medicamento.

Diabetes mellitus:

En pacientes diabéticos con un riesgo cardiovascular adicional, por ejemplo pacientes con diabetes mellitus y enfermedad coronaria coexistente, el riesgo de infarto de miocardio fatal y de muerte súbita cardiovascular puede incrementarse con el uso de agentes para disminuir la presión arterial como bloqueadores de los receptores de angiotensina o los inhibidores de la ECA. En los pacientes con diabetes mellitus, la enfermedad coronaria puede ser asintomática y por lo tanto no estar diagnosticada. Los pacientes con diabetes mellitus deben ser sometidos a una evaluación diagnóstica apropiada, por ej. Prueba de esfuerzo, para detectar y tratar la enfermedad coronaria adecuadamente antes de iniciar el tratamiento con Micardis®Plus.

Lactosa: La dosis máxima diaria recomendada de Micardis* PLUS contiene 112 mg de lactosa en la concentración de 80/12.5 mg y 99 mg de lactosa en la concentración 80/25 mg. Pacientes con condición hereditaria rara de intolerancia a la galactosa por ej. Galactosemia no deberían tomar este medicamento.

Otras: Como sucede con cualquier tratamiento antihipertensivo, una reducción excesiva de la tensión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica podría resultar en infarto de miocardio o accidente vascular.

General: Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida en pacientes con o sin historia de hipersensibilidad o asma bronquial. Se ha reportado exacerbación o activación de lupus eritematoso sistémico con el uso de tiazidas.

Miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo estrecho:

La hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede causar una reacción idiosincrática, dando lugar a miopía aguda transitoria y glaucoma agudo de ángulo estrecho.

Los síntomas incluyen la aparición aguda de dolor ocular y disminución de la agudeza visual que por lo general ocurren en un plazo de horas a una semana de la iniciación del medicamento. Si no se trata el glaucoma agudo de ángulo estrecho puede llevar a la pérdida permanente de la visión. El tratamiento primario consiste en la suspensión inmediata de la hidroclorotiazida. Puede ser necesario considerar tratamientos médicos o quirúrgicos si la presión intraocular se mantiene descontrolada. Los factores de riesgo para el desarrollo agudo de un glaucoma de ángulo estrecho pueden incluir una historia de alergia a las sulfonamidas o a la penicilina.

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

Nuevas indicaciones:

Tratamiento alternativo de la hipertensión esencial

Como tratamiento combinado a dosis fija, Micardis® Plus está indicado en pacientes cuya presión arterial no está suficientemente controlada con el uso de telmisartan e hidroclorotiazida de manera independiente.

Nuevas Contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a cualquiera de los componentes del producto, o a cualquier derivado de sulfonamidas, como hidroclorotiazida.
- Segundo y tercer trimestre del embarazo.
- Lactancia.
- Colestasis y trastornos obstructivos biliares.
- Insuficiencia hepática severa.
- Insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 ml/min).
- Hipokalemia refractaria, hipercalcemia.
- La combinación de Aliskireno con IECA o ARA II (Micardis® Plus) en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave o diabetes está contraindicada (índice de filtrado glomerular <60 ml/min/1.73 m²)
- El uso del producto está contraindicado en caso de condiciones hereditarias raras que pueden ser incompatibles con excipientes del producto.
- Embarazo
- Estenosis bilateral de la arteria renal

Advertencias y precauciones especiales:

Embarazo: Los antagonistas del receptor de angiotensina II no se deben iniciar durante el embarazo, a menos que continuar con la terapia se considere como esencial, pacientes planeando quedar embarazadas deben cambiar a tratamientos antihipertensivos, que posean un establecido perfil de seguridad en embarazo.

Cuando se diagnostica embarazo, el tratamiento con antagonistas del receptor de angiotensina II debe suspenderse de inmediato, y de ser apropiado, deberá ser iniciada una terapia alternativa.

Insuficiencia hepática: No debe administrarse a pacientes con colestasis, trastornos biliares obstructivos o insuficiencia hepática severa, dado que telmisartan se elimina mayoritariamente por bilis. Estos pacientes podrían tener una reducción de la depuración hepática de telmisartan.

Debe emplearse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad hepática progresiva, ya que pequeñas alteraciones del equilibrio de líquidos y electrolitos pueden precipitar un coma hepático. No se dispone de experiencia clínica con Micardis®Plus en pacientes con insuficiencia hepática.

Hipertensión renovascular: existe riesgo aumentado de hipotensión severa e insuficiencia renal en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de arteria de riñón único funcional cuando son tratados con drogas que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Insuficiencia renal y trasplante de riñón: Micardis®Plus no debe ser empleado en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30ml/min). No existe experiencia con Micardis®Plus en pacientes con insuficiencia renal severa o recientemente trasplantados de riñón.

Existe una limitada experiencia con Micardis®Plus en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, por lo que se recomienda monitoreo de los niveles séricos de potasio, creatinina y ácido úrico. En pacientes con alteración de la función renal, podría presentarse azoemia relacionada con el diurético tiazídico.

Depleción de volumen intravascular: en pacientes con disminución del volumen plasmático o de la concentración de sodio debido a tratamiento diurético intenso, dieta restrictiva en sal, diarrea o vómitos, puede presentarse hipotensión sintomática, especialmente luego de la primera dosis. Estas situaciones deben ser corregidas antes de la administración de Micardis®Plus.

Bloqueo dual del sistema renina - angiotensina -aldosterona:
Como consecuencia de la inhibición del sistema renina - angiotensina - aldosterona se han descrito cambios en la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en individuos susceptibles, especialmente si se combinan productos medicinales que afectan este sistema. El bloqueo dual del sistema renina - angiotensina -aldosterona (por ejemplo al añadir un Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina II (IECA) o el inhibidor directo de renina aliskiren a un antagonista del receptor de angiotensina II) deberá ser entonces limitado a casos individualmente definidos, con un monitoreo estrecho de la función renal.

No utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el SRA (IECA, ARA II o Aliskireno), excepto en aquellos casos que se considere imprescindible. En estos casos, el tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial.

No se recomienda el uso de la terapia combinada de IECA con ARA II, en particular en pacientes con nefropatía diabética

Otras patologías que cursan con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona:

En pacientes cuyo tono vascular y función renal depende predominantemente del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ej.: pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa o enfermedad renal subyacente incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con otras drogas que afecten el sistema se ha asociado a hipotensión aguda, hiperazoemia, oliguria, y raramente, insuficiencia renal aguda.

Aldosteronismo Primario: Los pacientes con aldosteronismo primario no responden, generalmente, a los tratamientos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina.

En consecuencia no se recomienda el uso de Micardis®Plus.

Estenosis valvular aórtica y mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva: Como sucede con otros vasodilatadores, se recomienda especial cuidado en pacientes con estenosis aórtica o mitral, o cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

Efectos metabólicos y endócrinos: El tratamiento con tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa. Los pacientes diabéticos podrían requerir ajuste de dosis de insulina o hipoglucemiantes orales. Durante el tratamiento con tiazidas puede ponerse de manifiesto una diabetes mellitus latente.

Un aumento de los niveles de colesterol y triglicéridos se ha asociado con el tratamiento diurético con tiazidas; sin embargo, con la dosis de 12,5 mg contenida en Micardis®Plus no se han descrito efectos o éstos han sido mínimos. En algunos pacientes tratados con tiazidas puede aparecer hiperuricemia o desencadenarse una gota manifiesta.

Desequilibrio electrolítico: Los diuréticos tiazídicos pueden ser causa de desbalance de líquidos o electrolitos (hipokalemia, hiponatremia, alcalosis hipoclorémica). Debe procederse a la determinación periódica de los electrolitos en suero a intervalos adecuados.

Son signos de indicio de desbalance de líquidos o de electrolitos, la sequedad de boca, sed, astenia, letargia, somnolencia, inquietud, dolor muscular o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y trastornos gastrointestinales como náuseas y vómitos.

No obstante, el tratamiento conjunto con telmisartan podría reducir el riesgo de hipokalemia inducida por diuréticos. El riesgo de hipokalemia es máximo en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes con diuresis manifiesta, en pacientes que reciben una ingesta oral inadecuada de electrolitos y en pacientes tratados simultáneamente con corticoesteroides o corticotropina (ACTH). En contraste, debido al efecto antagonista sobre los receptores de la angiotensina II (AT₁), podría ocurrir hiperkalemia. Sin bien no se ha documentado una hiperkalemia clínicamente significativa con Micardis®Plus, los factores de riesgo para el desarrollo de hiperkalemia incluyen insuficiencia renal y/o cardíaca y diabetes mellitus. Con Micardis®Plus deben administrarse conjuntamente con precaución, diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal conteniendo potasio.

No existe evidencia de que Micardis®Plus reduzca o prevenga la hiponatremia inducida por diuréticos. Por lo general el déficit de cloruro es leve y no suele requerir tratamiento.

Las tiazidas pueden disminuir la excreción urinaria de calcio, y causar elevaciones leves e intermitentes del calcio sérico en ausencia de un desorden conocido del metabolismo de calcio. Una marcada hipercalcemia puede evidenciar un hiperparatiroidismo encubierto. La administración de tiazidas debe interrumpirse antes de realizar las pruebas de la función paratiroidea. Las tiazidas también podrían provocar hipomagnesemia por aumento de su excreción urinaria.

Sorbitol: La dosis máxima diaria recomendada de Micardis®Plus contiene 169 mg de sorbitol en la concentración de dosis 40/12,5 mg y 338 mg de sorbitol en la concentración de dosis 80/12,5 mg y 80/25 mg.

Pacientes con condición hereditaria rara de intolerancia a la fructosa no deberían tomar este medicamento.

Diabetes mellitus:

En pacientes diabéticos con un riesgo cardiovascular adicional, por ejemplo pacientes con diabetes mellitus y enfermedad coronaria coexistente, el riesgo de infarto de miocardio fatal y de muerte súbita cardiovascular puede incrementarse con el uso de agentes para disminuir la presión arterial como bloqueadores de los receptores de angiotensina o los inhibidores de la ECA. En los pacientes con diabetes mellitus, la enfermedad coronaria puede ser asintomática y por lo tanto no estar diagnosticada. Los pacientes con diabetes mellitus deben ser sometidos a una evaluación diagnóstica apropiada, por ej. Prueba de esfuerzo, para detectar y tratar la enfermedad coronaria adecuadamente antes de iniciar el tratamiento con Micardis®Plus.

Lactosa: La dosis máxima diaria recomendada de Micardis* PLUS contiene 112 mg de lactosa en la concentración de 80/12.5 mg y 99 mg de lactosa en la concentración 80/25 mg. Pacientes con condición hereditaria rara de intolerancia a la galactosa por ej. Galactosemia no deberían tomar este medicamento.

Otras: Como sucede con cualquier tratamiento antihipertensivo, una reducción excesiva de la tensión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica podría resultar en infarto de miocardio o accidente vascular.

General: Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida en pacientes con o sin historia de hipersensibilidad o asma bronquial. Se ha reportado exacerbación o activación de lupus eritematoso sistémico con el uso de tiazidas.

Miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo estrecho:

La hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede causar una reacción idiosincrática, dando lugar a miopía aguda transitoria y glaucoma agudo de ángulo estrecho.

Los síntomas incluyen la aparición aguda de dolor ocular y disminución de la agudeza visual que por lo general ocurren en un plazo de horas a una semana de la iniciación del medicamento. Si no se trata el glaucoma agudo de ángulo estrecho puede llevar a la pérdida permanente de la visión. El tratamiento primario consiste en la suspensión inmediata de la hidroclorotiazida. Puede ser necesario considerar tratamientos médicos o quirúrgicos si la presión intraocular se mantiene descontrolada. Los factores de riesgo para el desarrollo agudo de un glaucoma de ángulo estrecho pueden incluir una historia de alergia a las sulfonamidas o a la penicilina.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir a la indicación aprobada en esta Acta.

3.3.3 SYSTANE® GEL OFTALMICO EN GOTAS

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Acta No. 24 Primera Parte de 2016 SEMPB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Expediente : 20044627
Radicado : 2016097270
Fecha : 19/07/2016
Interesado : Laboratorios Alcon de Colombia S.A

Composición:

Cada 100g de gel contiene 0.4g de Polietilenglicol + 0.3g de Propilenglicol

Forma farmacéutica: Gel estéril intraocular

Indicaciones: Alivio temporario para el ardor e irritación causada por el ojo seco.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. **Precauciones y advertencias:** evitar su uso si el producto cambia de color o se pone turbio, si es sensible a sus componentes. Cuando utilice el producto no tocar la superficie con la punta del contenedor para evitar la contaminación y luego tapar después de cada uso. Suspenda el uso y consulte al médico: si siente dolor ocular, experimenta cambios en la visión, el enrojecimiento o la irritación, persiste o dura más de 72 horas. Manténgase fuera del alcance de los niños. En caso de ingesta, acudir a un médico o comunicarse con un centro de toxicología de inmediato.

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

- Modificación de Dosificación.
- Modificación de Grupo Etario.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de Contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto TDOC-0052197 Versión 2.0, Effective Date 2 May 2016
- Información para prescribir TDOC-0052197 Versión 2.0, Effective Date 2 May 2016

Nueva dosificación:

Posología:

Adultos y ancianos

1-2 gotas en el(los) ojo(s) afectado(s) cuando se necesite.

Población pediátrica:

La seguridad y eficacia de Systane® Gel Oftálmico en Gotas no han sido establecidas en niños.

Insuficiencia Hepática y Renal:

La seguridad y eficacia de Systane® Gel Oftálmico en Gotas no ha sido establecida en sujetos con insuficiencia hepática o renal.

Nuevas indicaciones: La presente solicitud no hace referencia a una ampliación de las indicaciones, sino a una armonización (cambio en forma y no de fondo) de las mismas.

Systane® Gel Oftálmico en Gotas es una terapia para el ojo seco indicada para el alivio temporal de síntomas oculares debidos a la sequedad de los ojos, tales como incomodidad, ardor e irritación.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

- Las personas alérgicas a cualquier ingrediente de Systane® Gel Oftálmico en Gotas no deben usar este producto.

Advertencias y precauciones especiales para el uso:

- Si experimenta incomodidad en el ojo persistente, lagrimeo excesivo, dolor de cabeza, cambios en la visión, o enrojecimiento de los ojos, detenga el uso de Systane® Gel Oftálmico en Gotas y consulte al profesional del cuidado de la visión cuando el problema se vuelva más serio.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad:

No se cuenta con datos adecuados respecto al impacto de Systane® Gel Oftálmico en Gotas sobre la fertilidad. Todos los componentes en este producto son compuestos farmacológicamente inertes o generalmente clasificados como no tóxicos y como no irritantes.

Por lo tanto, no se anticipan efectos sobre la fertilidad.

Embarazo:

No se cuenta con datos adecuados del uso de Systane® Gel Oftálmico en Gotas en mujeres embarazadas. Todos los componentes en este producto son compuestos farmacológicamente inertes o generalmente clasificados como no tóxicos y como no irritantes. Por lo tanto, no se anticipan efectos adversos durante el embarazo. Este producto puede ser usado durante el embarazo.

Lactancia:

No se cuenta con datos adecuados sobre el impacto de Systane® Gel Oftálmico en Gotas sobre la lactancia. Todos los componentes en este producto son compuestos

farmacológicamente inertes o generalmente clasificados como no tóxicos y como no irritantes. Por lo tanto, no se anticipan efectos sobre la lactancia. Este producto puede ser usado durante el periodo de lactancia.

Efectos en la habilidad para conducir y usar maquinas:

La visión borrosa temporal u otras alteraciones visuales pueden afectar la capacidad para conducir u operar maquinaria. Si la visión borrosa se presenta tras la instilación, el paciente debe esperar hasta que la visión se aclare antes de conducir u operar maquinaria.

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

- **Modificación de Dosificación.**
- **Modificación de Grupo Etario.**
- **Modificación de indicaciones.**
- **Modificación de Contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Inserto TDOC-0052197 Versión 2.0, Effective Date 2 May 2016**
- **Información para prescribir TDOC-0052197 Versión 2.0, Effective Date 2 May 2016**

Nueva dosificación:

Posología:

Adultos y ancianos

1-2 gotas en el(los) ojo(s) afectado(s) cuando se necesite.

Población pediátrica:

La seguridad y eficacia de Systane® Gel Oftálmico en Gotas no han sido establecidas en niños.

Insuficiencia Hepática y Renal:

La seguridad y eficacia de Systane® Gel Oftálmico en Gotas no ha sido establecida en sujetos con insuficiencia hepática o renal.

Nuevas indicaciones: La presente solicitud no hace referencia a una ampliación de las indicaciones, sino a una armonización (cambio en forma y no de fondo) de las mismas.

Systane® Gel Oftálmico en Gotas es una terapia para el ojo seco indicada para el alivio temporal de síntomas oculares debidos a la sequedad de los ojos, tales como incomodidad, ardor e irritación.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

- Las personas alérgicas a cualquier ingrediente de Systane® Gel Oftálmico en Gotas no deben usar este producto.

Advertencias y precauciones especiales para el uso:

- Si experimenta incomodidad en el ojo persistente, lagrimeo excesivo, dolor de cabeza, cambios en la visión, o enrojecimiento de los ojos, detenga el uso de Systane® Gel Oftálmico en Gotas y consulte al profesional del cuidado de la visión cuando el problema se vuelva más serio.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad:

No se cuenta con datos adecuados respecto al impacto de Systane® Gel Oftálmico en Gotas sobre la fertilidad. Todos los componentes en este producto son compuestos farmacológicamente inertes o generalmente clasificados como no tóxicos y como no irritantes.

Por lo tanto, no se anticipan efectos sobre la fertilidad.

Embarazo:

No se cuenta con datos adecuados del uso de Systane® Gel Oftálmico en Gotas en mujeres embarazadas. Todos los componentes en este producto son compuestos farmacológicamente inertes o generalmente clasificados como no tóxicos y como no irritantes. Por lo tanto, no se anticipan efectos adversos durante el embarazo. Este producto puede ser usado durante el embarazo.

Lactancia:

No se cuenta con datos adecuados sobre el impacto de Systane® Gel Oftálmico en Gotas sobre la lactancia. Todos los componentes en este producto son compuestos farmacológicamente inertes o generalmente clasificados como no tóxicos y como no irritantes. Por lo tanto, no se anticipan efectos sobre la lactancia. Este producto puede ser usado durante el periodo de lactancia.

Efectos en la habilidad para conducir y usar maquinas:

La visión borrosa temporal u otras alteraciones visuales pueden afectar la capacidad para conducir u operar maquinaria. Si la visión borrosa se presenta tras la instilación, el paciente debe esperar hasta que la visión se aclare antes de conducir u operar maquinaria.

3.3.4 SYSTANE ULTRA® SOLUCION OFTÁLMICA

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Acta No. 24 Primera Parte de 2016 SEMPB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Expediente : 20007664
Radicado : 2016097266
Fecha : 19/07/2016
Interesado : Laboratorios Alcon de Colombia S.A

Composición: Cada mL contiene 4mg de Polietilenglicol + 3mg de Propilenglicol

Forma farmacéutica: Solución oftálmica

Indicaciones: Lagrimas artificiales

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de Contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto TDOC-0052195 Versión 2.0, Effective Date 3 May 2016
- Información para prescribir TDOC-0052195 Versión 2.0, Effective Date 3 May 2016

Nueva dosificación:

Posología:

Adultos y ancianos

1-2 gotas en el(los) ojo(s) afectado(s) cuando se necesite.

Población pediátrica:

La seguridad y eficacia de Systane Ultra Solución Oftálmica no han sido establecidas en niños.

Insuficiencia Hepática y Renal:

La seguridad y eficacia de Systane Ultra Solución Oftálmica no ha sido establecida en sujetos con insuficiencia hepática o renal.

Nuevas indicaciones:

Systane Ultra Solución Oftálmica es una terapia para el ojo seco, indicada para el alivio temporal del ardor e irritación debidos a la sequedad del ojo.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

- Las personas alérgicas a cualquier ingrediente de Systane Ultra Solución Oftálmica no deben usar este producto.

Advertencias y precauciones especiales para el uso:

- Si experimenta incomodidad en el ojo persistente, lagrimeo excesivo, dolor de cabeza, cambios en la visión, o enrojecimiento de los ojos, detenga el uso de Systane Ultra Solución Oftálmica y consulte al profesional del cuidado de la visión cuando el problema se vuelva más serio

Fertilidad:

No se cuenta con datos adecuados sobre el impacto de Systane Ultra Solución Oftálmica sobre la fertilidad. Todos los componentes en este producto son compuestos farmacológicamente inertes o generalmente clasificados como no tóxicos y como no irritantes.

Por lo tanto, no se esperan efectos sobre la fertilidad.

Embarazo:

No se cuenta con datos adecuados del uso de Systane Ultra Solución Oftálmica en mujeres embarazadas.

Todos los componentes en este producto son compuestos farmacológicamente inertes o generalmente clasificados como no tóxicos y como no irritantes. Por lo tanto, no se esperan efectos adversos durante el embarazo. Este producto puede ser usado durante el embarazo.

Lactancia

No se cuenta con datos adecuados sobre el impacto de Systane Ultra Solución Oftálmica sobre la lactancia. Todos los componentes en este producto son compuestos farmacológicamente inertes o generalmente clasificados como no tóxicos y como no irritantes. Por lo tanto, no se anticipan efectos sobre la lactancia. Este producto puede ser usado durante el periodo de lactancia.

Efectos en la habilidad para conducir y usar maquinas:

La visión borrosa temporal u otras alteraciones visuales pueden afectar la capacidad para conducir u operar maquinaria. Si la visión borrosa se presenta tras la instilación, el paciente debe esperar hasta que la visión se aclare antes de conducir u operar maquinaria.

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

- **Modificación de dosificación.**
- **Modificación de indicaciones.**
- **Modificación de Contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Inserto TDOC-0052195 Versión 2.0, Effective Date 3 May 2016**
- **Información para prescribir TDOC-0052195 Versión 2.0, Effective Date 3 May 2016**

Nueva dosificación:

Posología:

Adultos y ancianos

1-2 gotas en el(los) ojo(s) afectado(s) cuando se necesite.

Población pediátrica:

La seguridad y eficacia de Systane Ultra Solución Oftálmica no han sido establecidas en niños.

Insuficiencia Hepática y Renal:

La seguridad y eficacia de Systane Ultra Solución Oftálmica no ha sido establecida en sujetos con insuficiencia hepática o renal.

Nuevas indicaciones:

Systane Ultra Solución Oftálmica es una terapia para el ojo seco, indicada para el alivio temporal del ardor e irritación debidos a la sequedad del ojo.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

- **Las personas alérgicas a cualquier ingrediente de Systane Ultra Solución Oftálmica no deben usar este producto.**

Advertencias y precauciones especiales para el uso:

- **Si experimenta incomodidad en el ojo persistente, lagrimeo excesivo, dolor de cabeza, cambios en la visión, o enrojecimiento de los ojos, detenga el uso de Systane Ultra Solución Oftálmica y consulte al profesional del cuidado de la visión cuando el problema se vuelva más serio**

Fertilidad:

No se cuenta con datos adecuados sobre el impacto de Systane Ultra Solución Oftálmica sobre la fertilidad. Todos los componentes en este producto son compuestos farmacológicamente inertes o generalmente clasificados como no tóxicos y como no irritantes.

Por lo tanto, no se esperan efectos sobre la fertilidad.

Embarazo:

No se cuenta con datos adecuados del uso de Systane Ultra Solución Oftálmica en mujeres embarazadas.

Todos los componentes en este producto son compuestos farmacológicamente inertes o generalmente clasificados como no tóxicos y como no irritantes. Por lo tanto, no se esperan efectos adversos durante el embarazo. Este producto puede ser usado durante el embarazo.

Lactancia

No se cuenta con datos adecuados sobre el impacto de Systane Ultra Solución Oftálmica sobre la lactancia. Todos los componentes en este producto son compuestos farmacológicamente inertes o generalmente clasificados como no tóxicos y como no irritantes. Por lo tanto, no se anticipan efectos sobre la lactancia. Este producto puede ser usado durante el periodo de lactancia.

Efectos en la habilidad para conducir y usar maquinas:

La visión borrosa temporal u otras alteraciones visuales pueden afectar la capacidad para conducir u operar maquinaria. Si la visión borrosa se presenta tras la instilación, el paciente debe esperar hasta que la visión se aclare antes de conducir u operar maquinaria.

3.3.5 SYSTANE ULTRA® UNIDOSIS

Expediente : 20047090
Radicado : 2016097264
Fecha : 19/07/2016
Interesado : Laboratorios Alcon de Colombia S.A

Composición: Cada 0.7 mL contiene 2.8 mg de polietilenglicol 400 + 2.1 mg de propilenglicol.

Forma farmacéutica: Solución oftálmica

Indicaciones: Lagrimas artificiales

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Precauciones y advertencias: para uso externo únicamente, no usar si el producto ha cambiado de color o se ha vuelto turbio, si es sensible a cualquiera de los componentes. Cuando se usa este producto se deberán tener en cuenta las siguientes precauciones: no tocar ninguna superficie con la punta del gotero a fin de evitar contaminar el producto. Volver a tapar el producto después de cada uso.

Descontinuar el uso del producto y consultar de inmediato con un médico si: se experimenta dolor ocular, se experimentan cambios en la visión, el cuadro de enrojecimiento o irritación ocular empeora o persiste o dura más de 72 horas.

En caso de ingestión accidental procurar la asistencia médica inmediata o concurrir directamente al centro de intoxicaciones más cercana. No usar si el precinto de seguridad se encuentra dañado o ausente.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto TDOC-0052195 Version 2.0, Effective Date 3 May 2016
- Información para prescribir TDOC-0052195 Version 2.0, Effective Date 3 May 2016

Nueva dosificación:

Posología:

Adultos y ancianos

1-2 gotas en el(los) ojo(s) afectado(s) cuando se necesite.

Población pediátrica:

La seguridad y eficacia de Systane Ultra Unidosis no han sido establecidas en niños.

Insuficiencia Hepática y Renal:

La seguridad y eficacia de Systane Ultra Unidosis no ha sido establecida en sujetos con insuficiencia hepática o renal.

Nuevas indicaciones:

Systane Ultra Unidosis es una terapia para el ojo seco, indicada para el alivio temporal del ardor e irritación debidos a la sequedad del ojo.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones: Las personas alérgicas a cualquier ingrediente de Systane Ultra Unidosis no deben usar este producto.

Advertencias y precauciones especiales para el uso:

- Si experimenta incomodidad en el ojo persistente, lagrimeo excesivo, dolor de cabeza, cambios en la visión, o enrojecimiento de los ojos, detenga el uso de Systane Ultra Unidosis y consulte al profesional del cuidado de la visión cuando el problema se vuelva más serio.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Fertilidad:

No se cuenta con datos adecuados sobre el impacto de Systane Ultra Unidosis sobre la fertilidad. Todos los componentes en este producto son compuestos farmacológicamente inertes o generalmente clasificados como no tóxicos y como no irritantes. Por lo tanto, no se esperan efectos sobre la fertilidad.

Embarazo:

No se cuenta con datos adecuados del uso de Systane Ultra Unidosis en mujeres embarazadas. Todos los componentes en este producto son compuestos farmacológicamente inertes o generalmente clasificados como no tóxicos y como no irritantes. Por lo tanto, no se esperan efectos adversos durante el embarazo. Este producto puede ser usado durante el embarazo.

Lactancia:

No se cuenta con datos adecuados sobre el impacto de Systane Ultra Unidosis sobre la lactancia. Todos los componentes en este producto son compuestos farmacológicamente inertes o generalmente clasificados como no tóxicos y como no irritantes. Por lo tanto, no se anticipan efectos sobre la lactancia. Este producto puede ser usado durante el periodo de lactancia.

Efectos en la habilidad para conducir y usar maquinas:

La visión borrosa temporal u otras alteraciones visuales pueden afectar la capacidad para conducir u operar maquinaria. Si la visión borrosa se presenta tras la instilación, el paciente debe esperar hasta que la visión se aclare antes de conducir u operar maquinaria.

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

- **Modificación de dosificación.**
- **Modificación de indicaciones.**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Inserto TDOC-0052195 Version 2.0, Effective Date 3 May 2016**
- **Información para prescribir TDOC-0052195 Version 2.0, Effective Date 3 May 2016**

Nueva dosificación:

Posología:

Adultos y ancianos

1-2 gotas en el(los) ojo(s) afectado(s) cuando se necesite.

Población pediátrica:

La seguridad y eficacia de Systane Ultra Unidosis no han sido establecidas en niños.

Insuficiencia Hepática y Renal:

La seguridad y eficacia de Systane Ultra Unidosis no ha sido establecida en sujetos con insuficiencia hepática o renal.

Nuevas indicaciones:

Systane Ultra Unidosis es una terapia para el ojo seco, indicada para el alivio temporal del ardor e irritación debidos a la sequedad del ojo.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones: Las personas alérgicas a cualquier ingrediente de Systane Ultra Unidosis no deben usar este producto.

Advertencias y precauciones especiales para el uso:

•Si experimenta incomodidad en el ojo persistente, lagrimeo excesivo, dolor de cabeza, cambios en la visión, o enrojecimiento de los ojos, detenga el uso de Systane Ultra Unidosis y consulte al profesional del cuidado de la visión cuando el problema se vuelva más serio.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Fertilidad:

No se cuenta con datos adecuados sobre el impacto de Systane Ultra Unidosis sobre la fertilidad. Todos los componentes en este producto son compuestos farmacológicamente inertes o generalmente clasificados como no tóxicos y como no irritantes. Por lo tanto, no se esperan efectos sobre la fertilidad.

Embarazo:

No se cuenta con datos adecuados del uso de Systane Ultra Unidosis en mujeres embarazadas. Todos los componentes en este producto son compuestos farmacológicamente inertes o generalmente clasificados como no tóxicos y como no irritantes. Por lo tanto, no se esperan efectos adversos durante el embarazo. Este producto puede ser usado durante el embarazo.

Lactancia:

No se cuenta con datos adecuados sobre el impacto de Systane Ultra Unidosis sobre la lactancia. Todos los componentes en este producto son compuestos farmacológicamente inertes o generalmente clasificados como no tóxicos y como no irritantes. Por lo tanto, no se anticipan efectos sobre la lactancia. Este producto puede ser usado durante el periodo de lactancia.

Efectos en la habilidad para conducir y usar maquinas:

La visión borrosa temporal u otras alteraciones visuales pueden afectar la capacidad para conducir u operar maquinaria. Si la visión borrosa se presenta tras la instilación, el paciente debe esperar hasta que la visión se aclare antes de conducir u operar maquinaria.

3.3.6. SYSTANE® GOTAS LUBRICANTES OCULARES

Expediente : 19937957
Radicado : 2016097263
Fecha : 19/07/2016
Interesado : Laboratorios Alcon de Colombia S.A

Composición: Cada mL contiene 4mg de Polietilenglicol 400 NF + 3mg de Propilenglicol USP

Forma farmacéutica: Solución Oftálmica

Indicaciones: Lagrimas artificiales

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto TDOC-0052196 Versión 2.0, Effective Date 3 May 2016.
- Información para prescribir TDOC-0052196 Version 2.0, Effective Date 3 May 2016

Nueva dosificación:

Posología:

Adultos y ancianos

1-2 gotas en el(los) ojo(s) afectado(s) cuando se necesite.

Población pediátrica:

La seguridad y eficacia de Systane Gotas Lubrificantes Oculares no han sido establecidas en niños.

Insuficiencia Hepática y Renal:

La seguridad y eficacia de SYSTANE Gotas Lubrificantes Oculares no ha sido establecida en sujetos con insuficiencia hepática o renal.

Nuevas indicaciones:

Systane Gotas Lubrificantes Oculares puede ser usado para tratar el ojo seco asociado con el uso de lentes de contacto al instilar gotas previo a la inserción de los lentes de contacto y después de remover los lentes de contacto.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Las personas alérgicas a cualquier ingrediente de Systane Gotas Lubrificantes Oculares no deben usar este producto.

Advertencias y precauciones especiales para el uso:

Si experimenta incomodidad en el ojo persistente, lagrimeo excesivo, dolor de cabeza, cambios en la visión, o enrojecimiento de los ojos, detenga el uso de Systane Gotas

Lubricantes Oculares y consulte al profesional del cuidado de la visión cuando el problema se vuelva más serio.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad:

No se cuenta con datos adecuados sobre el impacto de SYSTANE Gotas Lubricantes Oculares sobre la fertilidad. Todos los componentes en este producto son compuestos farmacológicamente inertes o generalmente clasificados como no tóxicos y como no irritantes. Por lo tanto, no se esperan efectos sobre la fertilidad.

Embarazo:

No se cuenta con datos adecuados del uso de SYSTANE Gotas Lubricantes Oculares en mujeres embarazadas. Todos los componentes en este producto son compuestos farmacológicamente inertes o generalmente clasificados como no tóxicos y como no irritantes. Por lo tanto, no se esperan efectos adversos durante el embarazo. Este producto puede ser usado durante el embarazo.

Lactancia:

No se cuenta con datos adecuados sobre el impacto de Systane Gotas Lubricantes Oculares sobre la lactancia. Todos los componentes en este producto son compuestos farmacológicamente inertes o generalmente clasificados como no tóxicos y como no irritantes. Por lo tanto, no se anticipan efectos sobre la lactancia. Este producto puede ser usado durante el periodo de lactancia.

Efectos en la habilidad para conducir y usar maquinas:

La visión borrosa temporal u otras alteraciones visuales pueden afectar la capacidad para conducir u operar maquinaria. Si la visión borrosa se presenta tras la instilación, el paciente debe esperar hasta que la visión se aclare antes de conducir u operar maquinaria.

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

- **Modificación de dosificación.**
- **Modificación de indicaciones.**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Inserto TDOC-0052196 Versión 2.0, Effective Date 3 May 2016.**
- **Información para prescribir TDOC-0052196 Version 2.0, Effective Date 3 May 2016**

Nueva dosificación:

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Acta No. 24 Primera Parte de 2016 SEMPB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Posología:**Adultos y ancianos**

1-2 gotas en el(los) ojo(s) afectado(s) cuando se necesite.

Población pediátrica:

La seguridad y eficacia de Systane Gotas Lubrificantes Oculares no han sido establecidas en niños.

Insuficiencia Hepática y Renal:

La seguridad y eficacia de SYSTANE Gotas Lubrificantes Oculares no ha sido establecida en sujetos con insuficiencia hepática o renal.

Nuevas indicaciones:

Systane Gotas Lubrificantes Oculares puede ser usado para tratar el ojo seco asociado con el uso de lentes de contacto al instilar gotas previo a la inserción de los lentes de contacto y después de remover los lentes de contacto.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:**Contraindicaciones**

Las personas alérgicas a cualquier ingrediente de Systane Gotas Lubrificantes Oculares no deben usar este producto.

Advertencias y precauciones especiales para el uso:

Si experimenta incomodidad en el ojo persistente, lagrimeo excesivo, dolor de cabeza, cambios en la visión, o enrojecimiento de los ojos, detenga el uso de Systane Gotas Lubrificantes Oculares y consulte al profesional del cuidado de la visión cuando el problema se vuelva más serio.

Fertilidad, embarazo y lactancia**Fertilidad:**

No se cuenta con datos adecuados sobre el impacto de SYSTANE Gotas Lubrificantes Oculares sobre la fertilidad. Todos los componentes en este producto son compuestos farmacológicamente inertes o generalmente clasificados como no tóxicos y como no irritantes. Por lo tanto, no se esperan efectos sobre la fertilidad.

Embarazo:

No se cuenta con datos adecuados del uso de SYSTANE Gotas Lubricantes Oculares en mujeres embarazadas. Todos los componentes en este producto son compuestos farmacológicamente inertes o generalmente clasificados como no tóxicos y como no irritantes. Por lo tanto, no se esperan efectos adversos durante el embarazo. Este producto puede ser usado durante el embarazo.

Lactancia:

No se cuenta con datos adecuados sobre el impacto de Systane Gotas Lubricantes Oculares sobre la lactancia. Todos los componentes en este producto son compuestos farmacológicamente inertes o generalmente clasificados como no tóxicos y como no irritantes. Por lo tanto, no se anticipan efectos sobre la lactancia. Este producto puede ser usado durante el periodo de lactancia.

Efectos en la habilidad para conducir y usar maquinas:

La visión borrosa temporal u otras alteraciones visuales pueden afectar la capacidad para conducir u operar maquinaria. Si la visión borrosa se presenta tras la instilación, el paciente debe esperar hasta que la visión se aclare antes de conducir u operar maquinaria.

3.3.7 ILEVRO® 0.3% SUSPENSIÓN OFTÁLMICA

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

Composición: Cada mL contiene 3mg de Nepafenaco

Forma farmacéutica: Suspensión oftálmica

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

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

Advertencias y precauciones: aumento del tiempo de sangrado: con algunos fármacos antiinflamatorios no esteroides, incluido ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 %, existe el potencial de aumento del tiempo de sangrado debido a interferencia

con la agregación trombocítica. Ha habido informes que indican que los fármacos antiinflamatorios no esteroides aplicados en los ojos pueden causar un aumento del sangrado de los tejidos oculares (incluido hipema) junto con la cirugía ocular. Se recomienda usar ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 % con precaución en pacientes con tendencias conocidas al sangrado o que están recibiendo otros medicamentos que puedan prolongar el tiempo de sangrado. Demora de la cicatrización: los fármacos antiinflamatorios no esteroides (Aine) tópicos, incluido ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 %, pueden retardar o demorar la cicatrización. También se sabe que los corticosteroides tópicos retardan o demoran la cicatrización. El uso concomitante de fármacos aine tópicos y corticosteroides tópicos puede aumentar el potencial de problemas de cicatrización. Efectos corneales: el uso de fármacos aine tópicos puede ocasionar queratitis. En algunos pacientes susceptibles, el uso continuado de fármacos aine tópicos puede ocasionar ruptura del epitelio, adelgazamiento corneal, erosión corneal, ulceración corneal o perforación corneal. Estos eventos pueden constituir una amenaza para la vista. Los pacientes con indicios de ruptura del epitelio corneal deben interrumpir inmediatamente el uso de fármacos aine tópicos, incluido ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 %, y se debe hacer un control cuidadoso de la salud de la córnea. La experiencia posterior a la comercialización con fármacos aine tópicos indica que es posible que los pacientes con cirugías oculares complicadas, denervación corneal, defectos del epitelio corneal, diabetes mellitus, enfermedades de la superficie ocular (p. Ej., síndrome de ojo seco), artritis reumatoide o repetidas cirugías oculares en un período corto tengan un mayor riesgo de eventos adversos corneales que pueden llegar a constituir una amenaza para la vista. Los fármacos aine tópicos deben usarse con precaución en estos pacientes. La experiencia posterior a la comercialización con fármacos aine tópicos también indica que el uso más de 1 día antes de la cirugía o el uso posterior a los 14 días después de la cirugía puede aumentar el riesgo del paciente y la gravedad de los eventos adversos corneales. Uso de lentes de contacto: ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 % no debe administrarse mientras se usan lentes de contacto. Uso en poblaciones específicas: embarazo: efectos teratogénos.

Categoría c para el embarazo: los estudios de reproducción realizados con nepafenaco en conejos y ratas en dosis orales de hasta 10 mg/kg/día no han revelado indicios de teratogenia debida a nepafenaco, pese a la inducción de toxicidad materna. En esta dosis, la exposición a nepafenaco y amfenaco en el plasma de los animales fue, en el caso de las ratas, de aproximadamente 70 y 630 veces la exposición en el plasma de los seres humanos en la dosis oftálmica tópica humana recomendada, y en el caso de los conejos, de 20 y 180 veces la exposición en el plasma de los seres humanos, respectivamente. En las ratas, las dosis tóxicas a nivel materno = 10 mg/kg se asociaron a distocia, aumento de las pérdidas posteriores a la implantación, menor peso y crecimiento fetal y menor supervivencia fetal. Se ha demostrado que nepafenaco atraviesa la barrera placentaria en las ratas. No hay estudios adecuados y bien

controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción realizados con animales no siempre predicen la respuesta humana, ilevro™ (Suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 % debe usarse durante el embarazo únicamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. Efectos no teratogénos. Debido a los efectos conocidos de los fármacos inhibidores de la biosíntesis de las prostaglandinas en el sistema cardiovascular fetal (cierre del conducto arterial), se debe evitar el uso de ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 % durante las últimas etapas del embarazo. Madres en período de lactancia: nepafenaco se excreta en la leche de ratas en período de lactancia. Se desconoce si este fármaco se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana, se debe proceder con precaución cuando se administre ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 % a una mujer en período de lactancia. Uso pediátrico: no se han establecido la seguridad y eficacia de ilevro™ (suspensión oftálmica de nepafenaco) al 0,3 % en pacientes pediátricos menores de 10 años. Uso geriátrico: no se han observado diferencias generales de seguridad y eficacia entre los pacientes ancianos y más jóvenes.

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

Nuevas indicaciones:

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

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

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

3.3.8 PROTOS® 2 g

Expediente : 19960555
 Radicado : 2016104816
 Fecha : 02/08/2016
 Interesado : Mutter & Asociados S.A.S.

Composición: Cada sobre contiene 2 g de ranelato de estroncio

Forma farmacéutica: Granulos

Indicaciones: Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas a fin de reducir el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera tratamiento de la osteoporosis en hombres con riesgo elevado de fractura.

Contraindicaciones: (Del registro) Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Episodios de tromboembolismo venoso (TEV) actuales o previos, incluyendo trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. Inmovilización permanente o temporal debida p. Ej. A recuperación post-quirúrgica o reposo prolongado en cama. Episodios actuales o antecedentes de cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebro vascular. Hipertensión arterial no controlada.

Precauciones:

-Uso en pacientes con insuficiencia renal:

Al no disponer de datos sobre la seguridad ósea entre pacientes con insuficiencia renal grave tratados con ranelato de estroncio, se desaconseja el uso de protos® si el aclaramiento de creatinina es inferior a 30 ml/min. De conformidad con la buena práctica clínica, se aconseja una evaluación periódica de la función renal de los pacientes con insuficiencia renal crónica. La continuación del tratamiento con protos® por parte de los pacientes con insuficiencia renal grave se sopesará de manera individual.

-Tromboembolia venosa:

En los estudios de fase III, controlados con placebo, el tratamiento con ranelato de estroncio se asoció con una mayor incidencia anual de tromboembolia venosa (tev), incluida la embolia pulmonar. Se ignora la causa de este hallazgo. Protos está contraindicado en pacientes con antecedentes de episodios de tromboembolismo venoso y debe utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de TEV.

Cuando se trate a pacientes mayores de 80 años con riesgo de TEV, debe reevaluarse la necesidad de continuar el tratamiento con protos.

Se debe interrumpir el tratamiento con protos® tan pronto como sea posible en el caso de una enfermedad o un proceso que conlleve una inmovilización y tomar las medidas preventivas adecuadas. El tratamiento no debe reiniciarse hasta que la dolencia inicial se ha resuelto y el paciente ha recuperado totalmente la movilidad. Cuando se produce una Tev, el tratamiento con protos® debe interrumpirse.

-Cardiopatía isquémica:

En estudios agrupados randomizados controlados con placebo en pacientes postmenopáusicas con osteoporosis, se ha observado un aumento significativo de

infarto de miocardio en las pacientes tratadas con protos® en comparación con placebo.

Los pacientes deben ser evaluados con respecto al riesgo cardiovascular, antes de comenzar el tratamiento y después a intervalos regulares.

Los pacientes con factores de riesgo significativos de eventos cardiovasculares (ej.: hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores) deben ser tratados con ranelato de estroncio únicamente tras una cuidadosa consideración.

El tratamiento debe interrumpirse si el paciente desarrolla cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica, enfermedad cerebrovascular o si la hipertensión arterial no está controlada.

- Reacciones cutáneas:

Con el uso de protos® se han notificado reacciones cutáneas con amenaza vital (síndrome de stevens-johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (net) y erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (dress)).

Se debe advertir a los pacientes de los signos y síntomas y llevar un control cuidadoso de las reacciones cutáneas. El mayor riesgo para la aparición de SSJ o net está dentro de las primeras semanas de tratamiento y por lo general alrededor de las 3-6 semanas para dress.

Si aparecen síntomas o signos de SSJ o net (ej.: erupción cutánea progresiva a menudo con ampollas o lesiones de la mucosa) o DRESS (ej.: erupción cutánea, fiebre, eosinofilia y afectación orgánica (ej.: adenopatía, hepatitis, nefropatía intersticial, enfermedad pulmonar intersticial)), se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con protos®.

Los mejores resultados en el control del SSJ, net o dress provienen de un diagnóstico precoz y de la interrupción inmediata de cualquier medicamento sospechoso. La retirada temprana se asocia con un mejor pronóstico.

El desenlace clínico de dress es favorable en la mayoría de los casos tras la interrupción del tratamiento con protos® y tras el inicio de terapia con corticosteroides. La recuperación podría ser lenta y se han notificado recidivas del síndrome en algunos casos tras suspender la terapia con corticosteroides.

Si el paciente ha desarrollado SSJ, net o DRESS con el uso de protos®, no se debe reiniciar en ningún momento el tratamiento con protos® en este paciente.

Se ha notificado una mayor incidencia, aunque todavía rara, de reacciones de hipersensibilidad incluyendo erupciones cutáneas, SSJ o net en pacientes de origen asiático.

- Interacción con pruebas analíticas:

El estroncio interfiere los métodos colorimétricos para la determinación de las concentraciones sanguíneas y urinarias de calcio. Por eso, en la práctica clínica, para medir con exactitud las concentraciones sanguíneas y urinarias de calcio se requieren métodos de espectrometría de emisión atómica con plasma de acoplamiento inductivo o bien de espectrometría de absorción atómica.

- Excipientes: protos contiene una fuente de fenilalanina que puede ser perjudicial para las personas con fenilketonuria.

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.
- Modificaciones, precauciones y advertencias.
- Reacciones adversas.
- Inserto versión 04.2014

Nuevas indicaciones:

Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la osteoporosis severa:

- En mujeres posmenopáusicas,
- En hombres adultos,

Con alto riesgo de fracturas, para los que el tratamiento con otros medicamentos aprobados para el tratamiento de la osteoporosis no es posible debido a, por ejemplo, contraindicaciones o intolerancia.

En mujeres posmenopáusicas, el ranelato de estroncio reduce el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera.

La decisión de prescribir ranelato de estroncio debe estar basada en la valoración individual de los riesgos globales de cada paciente.

Nuevas advertencias y precauciones especiales de empleo:

Cardiopatía isquémica:

En estudios agrupados randomizados controlados con placebo en pacientes postmenopáusicas con osteoporosis, se ha observado un aumento significativo de infarto de miocardio en las pacientes tratadas con Protos® en comparación con placebo.

Los pacientes deben ser evaluados con respecto al riesgo cardiovascular antes de comenzar el tratamiento.

Los pacientes con factores de riesgo significativos de eventos cardiovasculares (ej.: hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores) deben ser tratados con ranelato de estroncio únicamente tras una cuidadosa consideración.

Durante el tratamiento con Protos® se deben evaluar estos riesgos cardiovasculares periódicamente, generalmente cada 6-12 meses.

El tratamiento debe interrumpirse si el paciente desarrolla cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica, enfermedad cerebrovascular o si la hipertensión arterial no está controlada.

Tromboembolia venosa:

En los estudios de fase III, controlados con placebo, el tratamiento con ranelato de estroncio se asoció con una mayor incidencia anual de tromboembolia venosa (TEV), incluida la embolia pulmonar. Se ignora la causa de este hallazgo. Protos® está contraindicado en pacientes con antecedentes de episodios de tromboembolismo venoso y debe utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de TEV.

Cuando se trate a pacientes mayores de 80 años con riesgo de TEV, debe reevaluarse la necesidad de continuar el tratamiento con Protos®.

Se debe interrumpir el tratamiento con Protos® tan pronto como sea posible en el caso de una enfermedad o un proceso que conlleve una inmovilización y tomar las medidas preventivas adecuadas. El tratamiento no debe reiniciarse hasta que la dolencia inicial se ha resuelto y el paciente ha recuperado totalmente la movilidad. Cuando se produce una TEV, el tratamiento con Protos® debe interrumpirse.

Uso en pacientes con insuficiencia renal:

Al no disponer de datos sobre la seguridad ósea entre pacientes con insuficiencia renal grave tratados con ranelato de estroncio, se desaconseja el uso de Protos® si el aclaramiento de creatinina es inferior a 30 ml/min. De acuerdo con la buena práctica clínica, se aconseja una evaluación periódica de la función renal de los pacientes con insuficiencia renal crónica. La continuación del tratamiento con Protos® por parte de los pacientes con insuficiencia renal grave se considerará de manera individual.

Reacciones Cutáneas:

Con el uso de Protos® se han notificado reacciones cutáneas con amenaza vital (síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)).

Se debe advertir a los pacientes de los signos y síntomas y llevar un control cuidadoso de las reacciones cutáneas. El mayor riesgo para la aparición de SSJ o NET está dentro de las primeras semanas de tratamiento y por lo general alrededor de las 3 a 6 semanas para DRESS.

Si aparecen síntomas o signos de SSJ o NET (ej.: erupción cutánea progresiva a menudo con ampollas o lesiones de la mucosa) o DRESS (ej.: erupción cutánea, fiebre, eosinofilia y afectación orgánica (ej.: adenopatía, hepatitis, nefropatía intersticial, enfermedad pulmonar intersticial)), se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Protos®.

Los mejores resultados en el control del SSJ, NET o DRESS provienen de un diagnóstico precoz y de la interrupción inmediata de cualquier medicamento sospechoso. La retirada temprana se asocia con un mejor pronóstico. El desenlace clínico de DRESS es favorable en la mayoría de los casos tras la interrupción del tratamiento con Protos® y tras el inicio de terapia con corticosteroides. La recuperación podría ser lenta y se han notificado recidivas del síndrome en algunos casos tras suspender la terapia con corticosteroides.

Si el paciente ha desarrollado SSJ, NET o DRESS con el uso de Protos®, no se debe reiniciar en ningún momento el tratamiento con Protos® en este paciente.

Se ha notificado una mayor incidencia, aunque todavía rara, de reacciones de hipersensibilidad incluyendo erupciones cutáneas, SSJ o NET en pacientes de origen asiático.

Interacción con pruebas analíticas:

El estroncio interfiere los métodos colorimétricos para la determinación de las concentraciones sanguíneas y urinarias de calcio. Por eso, en la práctica clínica, para medir con exactitud las concentraciones sanguíneas y urinarias de calcio se requieren métodos de espectrometría de emisión atómica con plasma de acoplamiento inductivo o bien de espectrometría de absorción atómica.

Excipientes:

Protos® contiene aspartamo, una fuente de fenilalanina que puede ser perjudicial para las personas con fenilcetonuria.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad:

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Acta No. 24 Primera Parte de 2016 SEMPB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



Protos® se ha investigado en ensayos clínicos donde intervinieron casi 8.000 participantes. La seguridad a largo plazo se ha evaluado en estudios de fase III entre mujeres posmenopáusicas con osteoporosis que recibieron tratamiento con 2 g/día de ranelato de estroncio (n=3.352) o placebo (n=3.317) a lo largo de 60 meses, como máximo. La media de edad en el momento de la inclusión era de 75 años y el 23% de las pacientes reclutadas tenía entre 80 y 100 años.

En un análisis de datos agrupados de estudios aleatorizados controlados con placebo en pacientes osteoporóticas posmenopáusicas, las reacciones adversas más frecuentes consistieron en náuseas y diarrea que, por regla general, aparecieron al comienzo del tratamiento sin que luego se apreciaran grandes diferencias entre los grupos. La retirada del tratamiento obedeció, sobre todo, a las náuseas.

No hubo ninguna diferencia en la naturaleza de las reacciones adversas entre los diferentes grupos tratados, con independencia de que las pacientes tuvieran una edad inferior o superior a 80 años en el momento de la inclusión.

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas durante los ensayos clínicos y/o durante la utilización post-comercialización con ranelato de estroncio.

Las reacciones adversas, se enumeran a continuación empleando la convención siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	Linfadenopatía (asociada con reacciones de hipersensibilidad cutánea)
	Raras	Insuficiencia de la médula ósea#
		Eosinofilia (asociada con reacciones de hipersensibilidad cutánea)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Hipercolesterolemia
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Insomnio
	Poco frecuentes	Estado de confusión
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea
		Trastornos de la consciencia
		Pérdida de memoria
		Mareo
		Parestesia

	Poco frecuentes	Crisis convulsivas
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Vértigo
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Infarto de miocardio
Trastornos vasculares	Frecuentes	Tromboembolia venosa (TEV)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Hiperreactividad bronquial
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Náuseas
		Diarrea y Heces blandas
		Vómitos
		Dolor abdominal
		Dolor gastrointestinal
		Reflujo gastroesofágico
		Dispepsia
		Estreñimiento
		Flatulencia
	Poco frecuentes	Irritación de la mucosa oral (estomatitis y/o úlceras bucales)
Trastornos hepato biliares		Xerostomía
	Frecuentes	Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Aumento de las transaminasas séricas (asociado con reacciones de hipersensibilidad cutánea)
	Muy frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad cutánea (erupción cutánea, prurito, urticaria, angioedema) ^s
	Frecuentes	Eccema
	Poco frecuentes	Dermatitis
		Alopecia
	Raras	Erupción Cutánea con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS) (ver sección 4.4)#
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artromialgias (calambres musculares, mialgias, dolores óseos, artralgias y dolores en las extremidades) ^s
	Frecuentes	Edema periférico
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes	Fiebre (asociada con reacciones de hipersensibilidad cutánea)
		Malestar general
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Aumento de la Creatina-fosfocinasa sanguínea (CPK) ^a

La frecuencia en los Ensayos Clínicos fue similar en el grupo tratado con ranelato de estroncio y en grupo placebo.

* Notificadas como raras en los países asiáticos

Para reacciones adversas no observadas en los ensayos clínicos, el límite superior del intervalo de confianza del 95% no es mayor que el 3/X con X representando el

tamaño de la muestra total obtenida de la suma de todos los ensayos clínicos y estudios.

^a Fracción musculoesquelética >3 veces el límite superior de la normalidad. En la mayoría de los casos, estos valores revirtieron espontáneamente a la normalidad sin modificar el tratamiento.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Tromboembolia venosa:

En los estudios de fase III, la incidencia anual de tromboembolia venosa (TEV) observada a lo largo de 5 años se aproximó a 0,7%; el riesgo relativo para los pacientes tratados con ranelato de estroncio resultó de 1,4 en comparación con el del placebo (95% CI = [1,0; 2,0]).

Infarto de miocardio:

En estudios agrupados randomizados controlados con placebo en pacientes postmenopáusicas con osteoporosis, se ha observado un aumento significativo de infarto de miocardio en las pacientes tratadas con ranelato de estroncio en comparación con placebo (1,7% versus 1,1%), con un riesgo relativo de 1,6 (95% CI = [1,07; 2,38]).

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

- **Modificación de indicaciones.**
- **Modificaciones, precauciones y advertencias.**
- **Reacciones adversas.**
- **Inserto versión 04.2014**

Nuevas indicaciones:

Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la osteoporosis severa:

- **En mujeres posmenopáusicas,**
- **En hombres adultos,**

Con alto riesgo de fracturas, para los que el tratamiento con otros medicamentos aprobados para el tratamiento de la osteoporosis no es posible debido a, por ejemplo, contraindicaciones o intolerancia.

En mujeres posmenopáusicas, el ranelato de estroncio reduce el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera.

La decisión de prescribir ranelato de estroncio debe estar basada en la valoración individual de los riesgos globales de cada paciente.

Nuevas advertencias y precauciones especiales de empleo:

Cardiopatía isquémica:

En estudios agrupados randomizados controlados con placebo en pacientes postmenopáusicas con osteoporosis, se ha observado un aumento significativo de infarto de miocardio en las pacientes tratadas con Protos® en comparación con placebo.

Los pacientes deben ser evaluados con respecto al riesgo cardiovascular antes de comenzar el tratamiento.

Los pacientes con factores de riesgo significativos de eventos cardiovasculares (ej.: hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores) deben ser tratados con ranelato de estroncio únicamente tras una cuidadosa consideración.

Durante el tratamiento con Protos® se deben evaluar estos riesgos cardiovasculares periódicamente, generalmente cada 6-12 meses.

El tratamiento debe interrumpirse si el paciente desarrolla cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica, enfermedad cerebrovascular o si la hipertensión arterial no está controlada.

Tromboembolia venosa:

En los estudios de fase III, controlados con placebo, el tratamiento con ranelato de estroncio se asoció con una mayor incidencia anual de tromboembolia venosa (TEV), incluida la embolia pulmonar. Se ignora la causa de este hallazgo. Protos® está contraindicado en pacientes con antecedentes de episodios de tromboembolismo venoso y debe utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de TEV.

Cuando se trate a pacientes mayores de 80 años con riesgo de TEV, debe reevaluarse la necesidad de continuar el tratamiento con Protos®.

Se debe interrumpir el tratamiento con Protos® tan pronto como sea posible en el caso de una enfermedad o un proceso que conlleve una inmovilización y tomar las medidas preventivas adecuadas. El tratamiento no debe reiniciarse hasta que la dolencia inicial se ha resuelto y el paciente ha recuperado totalmente la movilidad. Cuando se produce una TEV, el tratamiento con Protos® debe interrumpirse.

Uso en pacientes con insuficiencia renal:

Al no disponer de datos sobre la seguridad ósea entre pacientes con insuficiencia renal grave tratados con ranelato de estroncio, se desaconseja el uso de Protos® si el aclaramiento de creatinina es inferior a 30 ml/min. De acuerdo con la buena práctica clínica, se aconseja una evaluación periódica de la función renal de los pacientes con insuficiencia renal crónica. La continuación del tratamiento con Protos® por parte de los pacientes con insuficiencia renal grave se considerará de manera individual.

Reacciones Cutáneas:

Con el uso de Protos® se han notificado reacciones cutáneas con amenaza vital (síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)).

Se debe advertir a los pacientes de los signos y síntomas y llevar un control cuidadoso de las reacciones cutáneas. El mayor riesgo para la aparición de SSJ o NET está dentro de las primeras semanas de tratamiento y por lo general alrededor de las 3 6 semanas para DRESS.

Si aparecen síntomas o signos de SSJ o NET (ej.: erupción cutánea progresiva a menudo con ampollas o lesiones de la mucosa) o DRESS (ej.: erupción cutánea, fiebre, eosinofilia y afectación orgánica (ej.: adenopatía, hepatitis, nefropatía intersticial, enfermedad pulmonar intersticial)), se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Protos®.

Los mejores resultados en el control del SSJ, NET o DRESS provienen de un diagnóstico precoz y de la interrupción inmediata de cualquier medicamento sospechoso. La retirada temprana se asocia con un mejor pronóstico. El desenlace clínico de DRESS es favorable en la mayoría de los casos tras la interrupción del tratamiento con Protos® y tras el inicio de terapia con corticosteroides. La recuperación podría ser lenta y se han notificado recidivas del síndrome en algunos casos tras suspender la terapia con corticosteroides.

Si el paciente ha desarrollado SSJ, NET o DRESS con el uso de Protos®, no se debe reiniciar en ningún momento el tratamiento con Protos® en este paciente.

Se ha notificado una mayor incidencia, aunque todavía rara, de reacciones de hipersensibilidad incluyendo erupciones cutáneas, SSJ o NET en pacientes de origen asiático.

Interacción con pruebas analíticas:

El estroncio interfiere los métodos colorimétricos para la determinación de las concentraciones sanguíneas y urinarias de calcio. Por eso, en la práctica clínica, para medir con exactitud las concentraciones sanguíneas y urinarias de calcio se

requieren métodos de espectrometría de emisión atómica con plasma de acoplamiento inductivo o bien de espectrometría de absorción atómica.

Excipientes:

Protos® contiene aspartamo, una fuente de fenilalanina que puede ser perjudicial para las personas con fenilcetonuria.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad:

Protos® se ha investigado en ensayos clínicos donde intervinieron casi 8.000 participantes. La seguridad a largo plazo se ha evaluado en estudios de fase III entre mujeres posmenopáusicas con osteoporosis que recibieron tratamiento con 2 g/día de ranelato de estroncio (n=3.352) o placebo (n=3.317) a lo largo de 60 meses, como máximo. La media de edad en el momento de la inclusión era de 75 años y el 23% de las pacientes reclutadas tenía entre 80 y 100 años.

En un análisis de datos agrupados de estudios aleatorizados controlados con placebo en pacientes osteoporóticas posmenopáusicas, las reacciones adversas más frecuentes consistieron en náuseas y diarrea que, por regla general, aparecieron al comienzo del tratamiento sin que luego se apreciaran grandes diferencias entre los grupos. La retirada del tratamiento obedeció, sobre todo, a las náuseas.

No hubo ninguna diferencia en la naturaleza de las reacciones adversas entre los diferentes grupos tratados, con independencia de que las pacientes tuvieran una edad inferior o superior a 80 años en el momento de la inclusión.

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas durante los ensayos clínicos y/o durante la utilización post-comercialización con ranelato de estroncio. Las reacciones adversas, se enumeran a continuación empleando la convención siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	Linfadenopatía (asociada con reacciones de hipersensibilidad cutánea)
	Raras	Insuficiencia de la médula ósea#
		Eosinofilia (asociada con reacciones de hipersensibilidad cutánea)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Hipercolesterolemia
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Insomnio
	Poco frecuentes	Estado de confusión
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea
		Trastornos de la consciencia
		Pérdida de memoria
		Mareo
		Parestesia
	Poco frecuentes	Crisis convulsivas
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Vértigo
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Infarto de miocardio
Trastornos vasculares	Frecuentes	Tromboembolia venosa (TEV)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Hiperreactividad bronquial
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Náuseas
		Diarrea y Heces blandas
		Vómitos
		Dolor abdominal
		Dolor gastrointestinal
		Reflujo gastroesofágico
		Dispepsia
		Estreñimiento
		Flatulencia
	Poco frecuentes	Irritación de la mucosa oral (estomatitis y/o úlceras bucales)
		Xerostomía
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Hepatitis
	Poco frecuentes	Aumento de las transaminasas séricas (asociado con reacciones de hipersensibilidad cutánea)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad cutánea (erupción cutánea, prurito, urticaria, angioedema) ^s
	Frecuentes	Eccema
	Poco frecuentes	Dermatitis
		Alopecia
	Raras	Erupción Cutánea con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS) (ver sección 4.4)#
	Muy raras	Reacciones adversas cutáneas graves (SCARs): síndrome de Stevens- Johnson y necrólisis epidérmica tóxicac* (ver sección 4.4)#
Trastornos	Muy	Artromialgias (calambres musculares, mialgias, dolores

musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	frecuentes	óseos, artralgias y dolores en las extremidades) [§]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Edema periférico
	Poco frecuentes	Fiebre (asociada con reacciones de hipersensibilidad cutánea)
		Malestar general
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Aumento de la Creatina-fosfocinasa sanguínea (CPK) ^a

La frecuencia en los Ensayos Clínicos fue similar en el grupo tratado con ranelato de estroncio y en grupo placebo.

* Notificadas como raras en los países asiáticos

Para reacciones adversas no observadas en los ensayos clínicos, el límite superior del intervalo de confianza del 95% no es mayor que el 3/X con X representando el tamaño de la muestra total obtenida de la suma de todos los ensayos clínicos y estudios.

^a Fracción musculoesquelética >3 veces el límite superior de la normalidad. En la mayoría de los casos, estos valores revirtieron espontáneamente a la normalidad sin modificar el tratamiento.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Tromboembolia venosa:

En los estudios de fase III, la incidencia anual de tromboembolia venosa (TEV) observada a lo largo de 5 años se aproximó a 0,7%; el riesgo relativo para los pacientes tratados con ranelato de estroncio resultó de 1,4 en comparación con el del placebo (95% CI = [1,0; 2,0]).

Infarto de miocardio:

En estudios agrupados randomizados controlados con placebo en pacientes postmenopáusicas con osteoporosis, se ha observado un aumento significativo de infarto de miocardio en las pacientes tratadas con ranelato de estroncio en comparación con placebo (1,7% versus 1,1%), con un riesgo relativo de 1,6 (95% CI = [1,07; 2,38]).

3.3.9 JARDIANCE 10mg JARDIANCE 25mg

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

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene 10 mg de empagliflozina.

Cada comprimido recubierto contiene 25 mg de empagliflozina.

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos

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

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

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

Advertencias:

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

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

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

Nuevas indicaciones:

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

Prevención de eventos cardiovasculares:

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

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

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad a empagliflozina o a cualquiera de los excipientes.

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

Insuficiencia renal grave, menores de 18 años.

Advertencias y precauciones especiales:

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

Cetoacidosis diabética:

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

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

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

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

Los pacientes que pueden presentar mayor riesgo de padecer CAD mientras toman inhibidores del SGLT2 son aquellos que siguen una dieta muy baja en carbohidratos

(dado que la combinación puede incrementar más la producción de cuerpos cetónicos), pacientes con deshidratación severa, y pacientes con antecedentes de cetoacidosis o que tienen una baja reserva funcional de las células beta. Jardiance® se debe usar con precaución en estos pacientes. Se debe tener precaución al reducir la dosis de insulina (véase Posología y Administración) en pacientes que requieran insulina.

Uso en pacientes con deterioro renal

El uso de Jardiance® no está recomendado en pacientes con un cuadro de TFGe <30ml/min/1,73 m².

Monitoreo de la función renal

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

Uso en pacientes con riesgo de depleción del volumen:

Con base en el mecanismo de acción de los inhibidores del SGLT 2, la diuresis osmótica que acompaña a la glucosuria terapéutica puede conducir a un ligero descenso de la presión arterial. Por lo tanto, debe tenerse precaución en los pacientes en los cuales un descenso en la presión arterial inducido por la empagliflozina podría suponer un riesgo, como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes en tratamiento con antihipertensivos con antecedentes de hipotensión o pacientes de 75 años de edad en adelante.

En el caso de patologías que pueden conducir a una pérdida de líquidos (p. ej., enfermedad gastrointestinal), se recomienda un monitoreo cuidadoso del estado de volumen (p. ej., examen físico, mediciones de presión arterial, pruebas de laboratorio, incluyendo nivel de hematocrito) y de los electrolitos en los pacientes que reciben empagliflozina. Debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento con Jardiance® hasta que se corrija la pérdida de líquidos.

Infecciones de las vías urinarias:

En los estudios combinados doble ciego controlados con placebo de 18 a 24 semanas de duración, la frecuencia general de infecciones de las vías urinarias informadas como un evento adverso fue más alta que la observada con el placebo en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg, y similar a la observada con el placebo en los pacientes tratados con empagliflozina 25 mg. Las infecciones complicadas de las vías urinarias (incluyendo infecciones serias de las vías urinarias, pielonefritis o urosepsis) se produjeron con una frecuencia similar en los pacientes tratados con empagliflozina en comparación con aquellos que recibieron placebo. Sin embargo, debe considerarse la interrupción temporal de Jardiance® en los pacientes con infecciones complicadas de las vías urinarias.

Pacientes de edad avanzada:

Los pacientes de 75 años de edad o más pueden tener un mayor riesgo de tener un cuadro de depleción de volumen; por lo tanto, Jardiance® debe prescribirse con precaución en estos pacientes. La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad en adelante es limitada. No se recomienda el inicio de un tratamiento con Jardiance® en esta población

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

3.3.10 LUCENTIS 10 mg/mL SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 19977793
Radicado : 2016109513
Fecha : 10/08/2016
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada vial con 0.23mL contiene 2.3 mg de ranibizumab

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Indicaciones: La disfunción visual debida a neovascularización coroidea (NVC) secundaria a miopía patológica (MP). Figurando en adelante, indicaciones: * la degeneración macular relacionada con la edad (DMRE) de tipo neovascular (<humedad>). * La pérdida de la visión por edema macular diabético (EMD). * Manejo de edema macular secundario a la oclusión de la vena central de la retina de tipo no isquémico. * La disfunción visual debida a neovascularización coroidea (NVC) secundaria a miopía patológica (MP).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa o alguno de sus excipientes. Pacientes con infección periocular u ocular activas o sospechosas. Pacientes con inflamación intraocular activa.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de grupo etario.
- Modificación de indicaciones.

- 
- CO-SC-7341-1

El seguimiento de la actividad de la enfermedad puede consistir en exploraciones clínicas, pruebas funcionales o exploraciones con técnicas de diagnóstico por la imagen (como la tomografía de coherencia óptica o la angiografía fluoresceíngrafía).

Si se está tratando a los pacientes según una pauta de prolongación escalonada del intervalo entre tratamientos (o «pauta TAE», del inglés treat-and-extend regimen), se puede ampliar dicho intervalo hasta que se observen de nuevo signos de actividad de la afección o un deterioro de la visión. El intervalo entre tratamientos debe prolongarse dos semanas más cada vez en el caso de la DMAE neovascular y la OVCR, y un mes más cada vez en el caso del EMD y la ORVR. Si vuelve a haber signos de actividad de la afección, se acortará debidamente.

En el tratamiento del deterioro visual debido a NVC secundaria a MP, muchos pacientes pueden necesitar solo una o dos inyecciones durante el primer año, mientras que otros pueden requerir tratamientos más frecuentes.

Lucentis y fotocoagulación con láser en el EMD y la ORVR

Lucentis se ha utilizado junto con la fotocoagulación con láser en ensayos clínicos. Cuando se administra Lucentis el mismo día que la fotocoagulación con láser, debe inyectarse al menos 30 minutos después de esta. Se puede administrar Lucentis a pacientes que hayan sido tratados anteriormente con fotocoagulación con láser

Nuevas indicaciones:

Lucentis está indicado para el tratamiento de:

- La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) de tipo neovascular («húmeda»);
- La disfunción visual debida a edema macular diabético (EMD);
- La disfunción visual debida a edema macular secundario a oclusión de vena retiniana (OVR) (oclusión de rama venosa retiniana –ORVR– u oclusión de la vena central de la retina –OVCR–)
- La disfunción visual debida a neovascularización coroidea (NVC) secundaria a miopía patológica (MP).

Nuevas precaución y advertencias:

Advertencias y precauciones:

Reacciones relacionadas con la inyección intravítrea:

Las inyecciones intravítreas, como las de Lucentis, se han asociado con endoftalmitis, inflamación intraocular, desprendimiento de retina regmatógeno, desgarros retinianos y catarata traumática iatrogénica. Siempre que se administre Lucentis se deben emplear técnicas asépticas adecuadas.

Además, debe vigilarse a los pacientes durante la semana posterior a la inyección para poder administrar tratamiento temprano en caso de infección. Es preciso instruirlos para que notifiquen sin demora todo síntoma indicativo de endoftalmitis o cualquiera de los problemas mencionados.

Se han observado aumentos transitorios de la presión intraocular (PIO) en los 60 minutos siguientes a la inyección de Lucentis. También se han descrito aumentos sostenidos de la PIO. Se deben vigilar la presión intraocular y la perfusión de la papila del nervio óptico y, en su caso, tratarlas adecuadamente.

Episodios tromboembólicos arteriales:

Existe el riesgo de que se produzcan episodios tromboembólicos arteriales tras la administración intravítrea de inhibidores del VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular). En los estudios de fase III de la DMAE neovascular, la frecuencia general de dichos episodios era similar en los pacientes tratados con ranibizumab y en los controles. La frecuencia de accidentes cerebrovasculares era numéricamente superior entre los pacientes tratados con 0,5 mg de ranibizumab respecto a los que recibieron 0,3 mg o a los controles, pero las diferencias no eran estadísticamente significativas. Dichas diferencias pueden ser mayores en pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular, entre ellos los antecedentes personales de otro accidente cerebrovascular o de accidente isquémico transitorio. Por consiguiente, en estos pacientes, el médico debe valorar detenidamente si el tratamiento con Lucentis es adecuado y si los beneficios previstos justifican claramente los riesgos.

Inmunogenia:

Como todas las proteínas terapéuticas, Lucentis tiene capacidad inmunógena.

Tratamiento bilateral:

Los datos disponibles no indican que el tratamiento bilateral eleve el riesgo de reacciones adversas sistémicas. Poblaciones de pacientes en las que los datos son limitados

No se ha estudiado el tratamiento con Lucentis en pacientes con infecciones sistémicas en actividad ni en pacientes con trastornos oculares concurrentes tales como un desprendimiento de retina o un agujero macular.

Conducción y uso de máquinas:

El procedimiento terapéutico con Lucentis puede inducir trastornos visuales pasajeros que pueden afectar a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Los pacientes que experimenten signos de tales trastornos no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que dichos trastornos hayan desaparecido.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico:

Población con DMAE neovascular («húmeda»)

En el conjunto de los tres estudios comparativos de fase III (FVF2598g [MARINA], FVF2587g [ANCHOR] y FVF3192g [PIER]), la población de análisis de la seguridad se componía de 1315 pacientes, con una exposición al ranibizumab de 24 meses, de los que 440 recibieron la dosis recomendada de 0,5 mg.

Entre los eventos adversos graves relacionados con el procedimiento de inyección se registraron endoftalmitis, desprendimiento de retina regmatógeno, desgarro retiniano y catarata por traumatismo iatrogénico.

Otros eventos oculares graves observados en pacientes tratados con Lucentis son la inflamación intraocular y la presión intraocular.

Los eventos adversos que se enumeran a continuación (tabla 1) sucedieron con una frecuencia mayor (diferencia de 2 o más puntos porcentuales) entre los pacientes que recibieron tratamiento con 0,5 mg de ranibizumab (Lucentis) que entre los que recibieron el tratamiento de control (tratamiento simulado, definido en el apartado farmacología clínica/farmacodinámica, o terapia fotodinámica —TFD— con verteporfina) según los datos agrupados de los tres estudios comparativos de fase III en la DMAE neovascular. Por consiguiente, se han considerado posibles reacciones adversas al medicamento. Los datos de seguridad expuestos a continuación incluyen también todos los eventos adversos que se registraron en los 440 pacientes con DMAE neovascular tratados con la dosis de 0,5 mg de Lucentis y de los que se sospechó que estaban al menos potencialmente relacionados con el procedimiento de inyección o con el medicamento.

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

- **Modificación de dosificación.**
- **Modificación de grupo etario.**
- **Modificación de indicaciones.**
- **Modificación de precauciones y advertencias.**
- **Modificación de reacciones adversas.**
- **Inserto versión 2015-PSB/GLC-0766-s**
- **Información para prescribir versión 2015-PSB/GLC-0766-s**
- **Declaración sucinta 2015-PSB/GLC-0766-s**

Nueva dosificación:

Modo de administración

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Acta No. 24 Primera Parte de 2016 SEMPB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



GP 202 - 1

SC 7341 - 1

CO-SC-7341-1

Como con todos los medicamentos que se administran por vía parenteral, antes de administrar Lucentis se debe comprobar visualmente que no contiene partículas ni ha sufrido cambios de color.

La inyección debe realizarse en condiciones de asepsia, lo que comprende la antisepsia quirúrgica de las manos, el uso de guantes estériles, un campo estéril y un blefarostato estéril (o equivalente). Como medida de precaución, es preciso disponer de material para realizar una paracentesis estéril. Antes de administrar la inyección intravítrea deben considerarse detenidamente los antecedentes personales del paciente en lo relativo a reacciones de hipersensibilidad. Asimismo, antes de la inyección deben aplicarse una anestesia adecuada y un microbicida tópico de amplio espectro para desinfectar la piel de la región periocular, los párpados y la superficie ocular.

Consúltase en el apartado instrucciones de uso y manejo la información sobre la preparación de Lucentis.

Se debe introducir la aguja de inyección en la cámara vítrea, entre 3,5 y 4,0 mm por detrás del limbo esclerocorneal, evitando el meridiano horizontal y dirigiéndola hacia el centro del globo ocular. Posteriormente se inyecta el volumen de 0,05 ml; las ulteriores inyecciones se aplicarán cada vez en un meridiano escleral distinto.

Nuevo grupo etario:

Población destinataria general

Tratamiento de la DMAE neovascular («húmeda»), el deterioro visual debido a EMD o a edema macular secundario a OVR, y el deterioro visual debido a NVC secundaria a MP

El tratamiento se inicia con una inyección al mes hasta que se alcance la máxima agudeza visual o no se observen signos de actividad de la afección.

Posteriormente, los intervalos entre revisiones y entre tratamientos deberá determinarlos el médico y dependerán de la actividad de la afección, evaluada según la agudeza visual o parámetros anatómicos.

El seguimiento de la actividad de la enfermedad puede consistir en exploraciones clínicas, pruebas funcionales o exploraciones con técnicas de diagnóstico por la imagen (como la tomografía de coherencia óptica o la angiofluoresceingrafía).

Si se está tratando a los pacientes según una pauta de prolongación escalonada del intervalo entre tratamientos (o «pauta TAE», del inglés treat-and-extend regimen), se puede ampliar dicho intervalo hasta que se observen de nuevo signos de actividad de la afección o un deterioro de la visión. El intervalo entre

tratamientos debe prolongarse dos semanas más cada vez en el caso de la DMAE neovascular y la OVCR, y un mes más cada vez en el caso del EMD y la ORVR. Si vuelve a haber signos de actividad de la afección, se acortará debidamente.

En el tratamiento del deterioro visual debido a NVC secundaria a MP, muchos pacientes pueden necesitar solo una o dos inyecciones durante el primer año, mientras que otros pueden requerir tratamientos más frecuentes.

Lucentis y fotocoagulación con láser en el EMD y la ORVR

Lucentis se ha utilizado junto con la fotocoagulación con láser en ensayos clínicos. Cuando se administra Lucentis el mismo día que la fotocoagulación con láser, debe inyectarse al menos 30 minutos después de esta. Se puede administrar Lucentis a pacientes que hayan sido tratados anteriormente con fotocoagulación con láser

Nuevas indicaciones:

Lucentis está indicado para el tratamiento de:

- La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) de tipo neovascular («húmeda»);
- La disfunción visual debida a edema macular diabético (EMD);
- La disfunción visual debida a edema macular secundario a oclusión de vena retiniana (OVR) (oclusión de rama venosa retiniana –ORVR– u oclusión de la vena central de la retina –OVCR–)
- La disfunción visual debida a neovascularización coroidea (NVC) secundaria a miopía patológica (MP).

Nuevas precaución y advertencias:

Advertencias y precauciones:

Reacciones relacionadas con la inyección intravítrea:

Las inyecciones intravítreas, como las de Lucentis, se han asociado con endoftalmitis, inflamación intraocular, desprendimiento de retina regmatógeno, desgarros retinianos y catarata traumática iatrogénica. Siempre que se administre Lucentis se deben emplear técnicas asépticas adecuadas.

Además, debe vigilarse a los pacientes durante la semana posterior a la inyección para poder administrar tratamiento temprano en caso de infección. Es preciso instruirlos para que notifiquen sin demora todo síntoma indicativo de endoftalmitis o cualquiera de los problemas mencionados.

Se han observado aumentos transitorios de la presión intraocular (PIO) en los 60 minutos siguientes a la inyección de Lucentis. También se han descrito aumentos sostenidos de la PIO. Se deben vigilar la presión intraocular y la perfusión de la papila del nervio óptico y, en su caso, tratarlas adecuadamente.

Episodios tromboembólicos arteriales:

Existe el riesgo de que se produzcan episodios tromboembólicos arteriales tras la administración intravítrea de inhibidores del VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular). En los estudios de fase III de la DMAE neovascular, la frecuencia general de dichos episodios era similar en los pacientes tratados con ranibizumab y en los controles. La frecuencia de accidentes cerebrovasculares era numéricamente superior entre los pacientes tratados con 0,5 mg de ranibizumab respecto a los que recibieron 0,3 mg o a los controles, pero las diferencias no eran estadísticamente significativas. Dichas diferencias pueden ser mayores en pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular, entre ellos los antecedentes personales de otro accidente cerebrovascular o de accidente isquémico transitorio. Por consiguiente, en estos pacientes, el médico debe valorar detenidamente si el tratamiento con Lucentis es adecuado y si los beneficios previstos justifican claramente los riesgos.

Inmunogenia:

Como todas las proteínas terapéuticas, Lucentis tiene capacidad inmunógena.

Tratamiento bilateral:

Los datos disponibles no indican que el tratamiento bilateral eleve el riesgo de reacciones adversas sistémicas. Poblaciones de pacientes en las que los datos son limitados

No se ha estudiado el tratamiento con Lucentis en pacientes con infecciones sistémicas en actividad ni en pacientes con trastornos oculares concurrentes tales como un desprendimiento de retina o un agujero macular.

Conducción y uso de máquinas:

El procedimiento terapéutico con Lucentis puede inducir trastornos visuales pasajeros que pueden afectar a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Los pacientes que experimenten signos de tales trastornos no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que dichos trastornos hayan desaparecido.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico:

Población con DMAE neovascular («húmeda»)

En el conjunto de los tres estudios comparativos de fase III (FVF2598g [MARINA], FVF2587g [ANCHOR] y FVF3192g [PIER]), la población de análisis de la seguridad

se componía de 1315 pacientes, con una exposición al ranibizumab de 24 meses, de los que 440 recibieron la dosis recomendada de 0,5 mg.

Entre los eventos adversos graves relacionados con el procedimiento de inyección se registraron endoftalmitis, desprendimiento de retina regmatógeno, desgarro retiniano y catarata por traumatismo iatrogénico.

Otros eventos oculares graves observados en pacientes tratados con Lucentis son la inflamación intraocular y la presión intraocular.

Los eventos adversos que se enumeran a continuación (tabla 1) sucedieron con una frecuencia mayor (diferencia de 2 o más puntos porcentuales) entre los pacientes que recibieron tratamiento con 0,5 mg de ranibizumab (Lucentis) que entre los que recibieron el tratamiento de control (tratamiento simulado, definido en el apartado farmacología clínica/farmacodinámica, o terapia fotodinámica —TFD— con verteporfina) según los datos agrupados de los tres estudios comparativos de fase III en la DMAE neovascular. Por consiguiente, se han considerado posibles reacciones adversas al medicamento. Los datos de seguridad expuestos a continuación incluyen también todos los eventos adversos que se registraron en los 440 pacientes con DMAE neovascular tratados con la dosis de 0,5 mg de Lucentis y de los que se sospechó que estaban al menos potencialmente relacionados con el procedimiento de inyección o con el medicamento.

3.3.11 AGRASTAT® 0, 25 mg/mL

Expediente : 228406
Radicado : 2016111104
Fecha : 12/08/2016
Interesado : Aspen Colombiana S.A.S.

Composición: Cada frasco vial contiene 12,5mg de Tirofibán Base

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: En combinación con heparina, está indicado para pacientes con angina inestable o infarto al miocardio no q para prevenir eventos cardíacos isquémicos y también está indicado para pacientes con síndromes coronarios isquémicos que se les realizará angioplastia coronaria o aterectomía para prevenir complicaciones cardíacas isquémicas relacionadas con el cierre abrupto de la arteria coronaria tratada.

Contraindicaciones: (Del registro) Contraindicado en pacientes que son hipersensibles a cualquiera de los componentes del producto. Debido a que la inhibición de la agregación plaquetaria aumenta el riesgo de sangrado, este producto está contraindicado en pacientes con sangrado interno activo, historia de hemorragia intracraneal, neoplasia intracraneal, malformación arteriovenosa o aneurisma y en pacientes quienes desarrollaron trombocitopenia después de una exposición previa a este producto.

Embarazo y lactancia. Precauciones: Deberá tenerse cuidado cuando se use con otros medicamentos que afecten la homeostasis. No se ha establecido la seguridad del producto cuando se usa en combinación con agentes trombolíticos. Durante la terapia, los pacientes deberán ser monitorizados por sangrado potencial. Cuando se requiera tratamiento para sangrado, deberá considerarse la discontinuación del producto. Deberá darse consideración también a las transfusiones.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Inserto versión CO-Agr-001-A. 07.2016
- Información para prescribir versión CO-Agr-001-A. 07.2016

Nueva dosificación:

Dosis y vía de administración:

Este producto es para uso exclusivamente en hospitales, administrado por médicos especialistas con experiencia en el manejo de síndromes coronarios agudos. Agrastat® concentrado debe ser diluido antes del uso.

Posología

En pacientes que son manejados con una estrategia invasiva precoz para Scaesst y no están programados para angiografía por lo menos en las siguientes 4 horas y hasta las 48 horas posteriores al diagnóstico, tirofiban se administra por vía intravenosa, con una tasa de infusión inicial de 0.4 microgramos/kg/minuto, durante 30 minutos.

Al finalizar la infusión inicial, tirofiban debe continuarse con una tasa de infusión de mantenimiento de 0.1 microgramos/kg/minuto. Tirofiban debe administrarse con heparina no fraccionada (por lo general en una dosis de bolo intravenoso de 5,000 unidades [U], simultáneamente al inicio del tratamiento con tirofiban, y luego en una dosis de aproximadamente 1,000 U por hora, que se aumenta paulatinamente según el valor del tiempo de tromboplastina activada [APTT] que debe ser del doble respecto del

valor normal), así como con un tratamiento con anti plaquetarios orales que puede incluir, aunque no de manera excluyente, ácido acetilsalicílico (AAS), a menos que este contraindicado.

Los pacientes sometidos a ICP mostraron eficacia clínica con el tratamiento de tirofiban en bolo de alta dosis inicial de 25 microgramos/kg, administrado en un periodo de 3 minutos, seguido por la infusión continua de 0.15 microgramos/kg/minuto durante 18-24 y hasta 48 horas.

Tirofiban debe administrarse con heparina no fraccionada y un tratamiento anti plaquetario por vía oral, que puede incluir AAS, aunque no de manera excluyente, si no está contraindicado.

No se requiere ningún ajuste de la dosis en personas de edad avanzada.

Pacientes con deterioro grave de la función renal

En los pacientes con deterioro grave de la función renal (depuración de creatinina <30 ml/min), la dosis de Agrastat® debe reducirse un 50%.

Población pediátrica:

No se han establecido la seguridad y eficacia de Agrastat® en niños. No se dispone de datos en esta población.

La siguiente Tabla se presenta como guía para el ajuste de la dosis sobre la base del peso corporal. Agrastat® concentrado debe diluirse para tener la misma concentración que Agrastat T® solución, tal como se indica en las "instrucciones de uso".

	Régimen con dosis de carga de 0.4 microgramos/kg/min para la mayoría de los pacientes		Régimen con dosis de carga de 0.4 microgramos/kg/min para pacientes con función renal disminuida		Régimen con bolo de alta dosis de 25 microgramos/kg para la mayoría de pacientes		Régimen con bolo de alta dosis de 25 microgramos/kg para pacientes con deterioro grave de la función renal	
Peso del paciente (kg)	Tasa de infusión de carga de 30 min (ml/hr)	Tasa de infusión de mantenimiento (ml/hr)	Tasa de infusión de carga de 30 min (ml/hr)	Tasa de infusión de mantenimiento (ml/hr)	Bolo (ml)	Tasa de infusión de mantenimiento (ml/hr)	Bolo (ml)	Tasa de infusión de mantenimiento (ml/hr)
30-37	16	4	8	2	17	6	8	3
38-45	20	5	10	3	21	7	10	4
46-54	24	6	12	3	25	9	13	5
55-62	28	7	14	4	29	11	15	5
63-70	32	8	16	4	33	12	17	6
71-79	36	9	18	5	38	14	19	7

80-87	40	10	20	5	42	15	21	8
88-95	44	11	22	6	46	16	23	8
96-104	48	12	24	6	50	18	25	9
105-112	52	13	26	7	54	20	27	10
113-120	56	14	28	7	58	21	29	10
121-128	60	15	30	8	62	22	31	11
129-137	64	16	32	8	67	24	33	12
138-145	68	17	34	9	71	25	35	13
146-153	72	18	36	9	75	27	37	13

Nuevas indicaciones:

Agrastat® está indicado, en combinación con heparina, en los pacientes con angina inestable o síndrome coronario agudo sin elevación del ST (Scasest), para prevenir trastornos cardíacos isquémicos. También está indicado en los pacientes con síndromes de isquemia coronaria a los que se les practica una angioplastia o aterectomía coronaria, para prevenir complicaciones isquémicas relacionadas con la oclusión brusca de la arteria coronaria tratada.

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

- **Modificación de dosificación.**
- **Modificación de indicaciones.**
- **Inserto versión CO-Agr-001-A. 07.2016**
- **Información para prescribir versión CO-Agr-001-A. 07.2016**

Nueva dosificación:

Dosis y vía de administración:

Este producto es para uso exclusivamente en hospitales, administrado por médicos especialistas con experiencia en el manejo de síndromes coronarios agudos.

Agrastat® concentrado debe ser diluido antes del uso.

Posología

En pacientes que son manejados con una estrategia invasiva precoz para Scasest y no están programados para angiografía por lo menos en las siguientes 4 horas y hasta las 48 horas posteriores al diagnóstico, tirofiban se administra por vía

intravenosa, con una tasa de infusión inicial de 0.4 microgramos/kg/minuto, durante 30 minutos.

Al finalizar la infusión inicial, tirofiban debe continuarse con una tasa de infusión de mantenimiento de 0.1 microgramos/kg/minuto. Tirofiban debe administrarse con heparina no fraccionada (por lo general en una dosis de bolo intravenoso de 5,000 unidades [U], simultáneamente al inicio del tratamiento con tirofiban, y luego en una dosis de aproximadamente 1,000 U por hora, que se aumenta paulatinamente según el valor del tiempo de tromboplastina activada [APTT] que debe ser del doble respecto del valor normal), así como con un tratamiento con anti plaquetarios orales que puede incluir, aunque no de manera excluyente, ácido acetilsalicílico (AAS), a menos que este contraindicado.

Los pacientes sometidos a ICP mostraron eficacia clínica con el tratamiento de tirofiban en bolo de alta dosis inicial de 25 microgramos/kg, administrado en un periodo de 3 minutos, seguido por la infusión continua de 0.15 microgramos/kg/minuto durante 18-24 y hasta 48 horas.

Tirofiban debe administrarse con heparina no fraccionada y un tratamiento anti plaquetario por vía oral, que puede incluir AAS, aunque no de manera excluyente, si no está contraindicado.

No se requiere ningún ajuste de la dosis en personas de edad avanzada.

Pacientes con deterioro grave de la función renal

En los pacientes con deterioro grave de la función renal (depuración de creatinina <30 ml/min), la dosis de Agrastat® debe reducirse un 50%.

Población pediátrica:

No se han establecido la seguridad y eficacia de Agrastat® en niños. No se dispone de datos en esta población.

La siguiente Tabla se presenta como guía para el ajuste de la dosis sobre la base del peso corporal. Agrastat® concentrado debe diluirse para tener la misma concentración que Agrasta T® solución, tal como se indica en las "instrucciones de uso".

Régimen con dosis de carga de 0.4 microgramos/kg/min para la mayoría de los pacientes	Régimen con dosis de carga de 0.4 microgramos/kg/min para pacientes con función renal disminuida	Régimen con bolo de alta dosis de 25 microgramos/kg para la mayoría de pacientes	Régimen con bolo de alta dosis de 25 microgramos/kg para pacientes con deterioro grave de la función renal
---	--	--	--

Peso del paciente (kg)	Tasa de infusión de carga de 30 min (ml/hr)	Tasa de infusión de mantenimiento (ml/hr)	Tasa de infusión de carga de 30 min (ml/hr)	Tasa de infusión de mantenimiento (ml/hr)	Bolo (ml)	Tasa de infusión de mantenimiento (ml/hr)	Bolo (ml)	Tasa de infusión de mantenimiento (ml/hr)
30-37	16	4	8	2	17	6	8	3
38-45	20	5	10	3	21	7	10	4
46-54	24	6	12	3	25	9	13	5
55-62	28	7	14	4	29	11	15	5
63-70	32	8	16	4	33	12	17	6
71-79	36	9	18	5	38	14	19	7
80-87	40	10	20	5	42	15	21	8
88-95	44	11	22	6	46	16	23	8
96-104	48	12	24	6	50	18	25	9
105-112	52	13	26	7	54	20	27	10
113-120	56	14	28	7	58	21	29	10
121-128	60	15	30	8	62	22	31	11
129-137	64	16	32	8	67	24	33	12
138-145	68	17	34	9	71	25	35	13
146-153	72	18	36	9	75	27	37	13

Nuevas indicaciones:

Agrastat® está indicado, en combinación con heparina, en los pacientes con angina inestable o síndrome coronario agudo sin elevación del ST (Scasest), para prevenir trastornos cardiacos isquémicos. También está indicado en los pacientes con síndromes de isquemia coronaria a los que se les practica una angioplastia o aterectomía coronaria, para prevenir complicaciones isquémicas relacionadas con la oclusión brusca de la arteria coronaria tratada.

3.3.12 EMEND® 165 mg CÁPSULAS

Expediente : 20036749
 Radicado : 2016111080
 Fecha : 12/08/2016
 Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición: Cada capsula dura contiene 165mg de Aprepitant

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Prevención de la náuseas y el vómito agudos y tardíos asociados con el tratamiento inicial y recurrente de quimioterapia anticancerosa moderadamente emetogénica.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. No se debe emplear concomitantemente con pimizida, terfenadica, astemizol o cisaprida. La inhibición de la isoenzima 3a4 del citocromo p450 (cyp 3a4) por aprepitant puede aumentar las concentraciones plasmáticas de esos medicamentos y causar reacciones graves o mortales. Durante la administración prolongada puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos orales, solo se debe usar durante el embarazo si el posible beneficio justifica el riesgo potencial para la madre y el feto. No esta determinada su seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años.

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

Nuevas indicaciones:

Emend® 165mg cápsulas en combinación con otros agentes antiéméticos está indicado para la prevención de la náusea y el vómito agudos y tardíos asociados con el tratamiento inicial y recurrente de:

- Quimioterapia anticancerosa altamente emetogénica y,
- Quimioterapia anticancerosa moderadamente emetogénica.

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

Nuevas indicaciones:

Emend® 165mg cápsulas en combinación con otros agentes antiéméticos está indicado para la prevención de la náusea y el vómito agudos y tardíos asociados con el tratamiento inicial y recurrente de:

- **Quimioterapia anticancerosa altamente emetogénica y,**
- **Quimioterapia anticancerosa moderadamente emetogénica.**

3.3.13 VOLTAREN AEROSOL

Expediente : 19938758
Radicado : 2016110850
Fecha : 12/06/2016
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: 1mL de solución tópica contiene 9,5468mg de Diclofenaco Dietilamonio

Forma farmacéutica: Solución Tópica

Indicaciones: Alivio de la inflamación, dolor y edema en caso de inflamaciones de origen traumático de los tendones, ligamentos, músculos y articulaciones

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al diclofenaco o algún otro componente de la formulación. está también contraindicado en pacientes a quienes el ácido acetilsalicílico u otras sustancias anti-inflamatorias no esteroideas (aínes) les causan ataques de asma, urticaria o rinitis aguda.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de grupo etario.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contra indicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto para el usuario Versión 01 (Junio de 2016) PIL 2015-Dec-15/01-S
- Información para el prescriptor Versión 01 (Junio de 2016) CDS 2016-May-25/01-T

Nueva dosificación:

Información para prescribir:

Adultos y adolescentes de 12 años de edad en adelante:

Voltaren Aerosol debe ser aplicado sobre el área afectada 3 o 4 veces al día. Rocíe 3 a 6 segundos en el área afectada, frotando suavemente sobre la piel hasta que la solución se absorba por completo. La cantidad necesaria depende del tamaño de la zona con dolor. Después de la aplicación, lavar las manos, a menos que estas sean el sitio tratado.

Seguir correctamente el modo de empleo. No exceder la dosis indicada, ni utilizar por más de 14 días en casos de lesiones de tejidos blandos o reumatismo de tejidos blandos o por más de 21 días en caso de dolor artrítico, a menos que sea indicado por el médico.

Cuando Voltaren Aerosol es usado sin prescripción médica, los pacientes deben consultar a su médico si la condición no mejora dentro de los 7 días o si esta empeora. Voltaren Aerosol no es recomendado para su uso en menores de 12 años.

La dosis usual en los adultos de Voltaren Aerosol puede ser usada en personas mayores de 65 años de edad.

Información para el consumidor:

Adultos y adolescentes de 12 años de edad en adelante:

Agitar antes de usar. Presione 3 – 6 segundos el atomizador sobre la zona afectada 3 o 4 veces al día, dando un leve masaje hasta que se absorba totalmente. La cantidad necesaria depende del tamaño de la zona con dolor. Después de la aplicación, lavar las manos, a menos que estas estén siendo tratadas. Lave sus manos luego de la aplicación, a menos que estas sean el sitio a ser tratado para evitar contacto accidental del producto con la boca o los ojos.

Únicamente para uso externo.

La duración del tratamiento depende de la indicación y respuesta clínica. No usar el producto por más de 2 semanas en casos de lesiones en músculos y articulaciones (por ejemplo; golpes, contusiones y esguinces) o tendinitis y por más de 3 semanas en casos de dolor artrítico. Puede ser recomendado un tratamiento más prolongado por un doctor. Si el dolor o la inflamación no mejoran dentro de los 7 días o si esta empeora, consulte con su doctor.

Si usted o un niño accidentalmente ingieren el gel, contacte a su doctor inmediatamente.

Si olvida la aplicación del producto a la hora correcta, aplíquelo cuando lo recuerde de forma normal. No aplique una cantidad doble para compensar la aplicación olvidada, Si tiene preguntas acerca del uso de este producto, consulte con su doctor o profesional de la salud.

Nuevo grupo etario: Adultos y adolescentes de 12 años de edad en adelante.

Nuevas indicaciones:

Información para prescribir:

Analgésico y Antiinflamatorio. Alivio el dolor, reducir la inflamación y edema en un número de condiciones dolorosas que afectan las articulaciones y los músculos.

Puede ser usado para tratar:

- Lesiones de músculos y articulaciones como por ejemplo golpes, contusiones, esguinces, dolor de espalda y lesiones deportivas, aliviando el dolor rápidamente incluyendo el dolor moderado a fuerte, mejorando la movilidad del paciente y ayudando a recuperar la función normal.
- Tendinitis (por ejemplo codo de tenista), inflamación alrededor del codo o rodilla.
- Alivio del dolor asociado a artritis no sería de rodilla y dedos.”

Información para el consumidor:

Como actúa Voltaren Aerosol? Su principio activo es diclofenaco, el cual pertenece a una clase terapéutica que se denomina «antiinflamatorios no esteroideos» (AINEs)

¿Para qué sirve Voltaren® Aerosol?

Se utiliza para aliviar el dolor, reducir la inflamación y edema en un número de condiciones dolorosas que afectan las articulaciones y músculos y acorta el tiempo para recuperar la función normal.

Para el alivio del dolor, inflamación y edema en:

- Lesiones de tejidos blandos, trauma en los tendones, ligamentos, músculos y articulaciones por ejemplo, debido a esguinces, torceduras, contusiones y dolor de espalda (lesiones deportivas).
- Formas localizadas de reumatismo de tejidos blandos: tendinitis (por ejemplo codo de tenista), bursitis, síndrome hombro/mano y periartropatía.

Para el alivio del dolor de artritis leve de rodilla y dedos.

Para el alivio del dolor de formas localizadas de reumatismo degenerativo, por ejemplo osteoartritis de las articulaciones periféricas y de la columna vertebral.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Información para prescribir:

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al diclofenaco o a cualquiera de los componentes del producto.
- Pacientes en quienes los ataques de asma, urticaria o rinitis aguda son precipitados por el ácido-acetilsalicílico u otros medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE).
- Durante el último trimestre del embarazo.

Precauciones y advertencias: La posibilidad de eventos adversos sistémicos resultantes de la aplicación de Voltaren Aerosol no puede ser excluida si el producto es usado en área amplias de la piel y por un período de tiempo prolongado.

Aplicar solamente sobre la piel intacta que no presente lesión o enfermedad; evite la aplicación sobre lesiones cutáneas o heridas abiertas. No debe permitirse el contacto con los ojos o membranas mucosas, ni debe ser ingerido. Suspenda el tratamiento si se desarrolla una erupción luego de aplicar el producto. Puede ser utilizado con vendajes no oclusivos, pero no se debe utilizar con un apósito oclusivo hermético.

La formulación contiene:

Propilenglicol: Pueden causar irritación moderada y localizada en la piel de algunas personas.

Uso en embarazo y lactancia: El uso de diclofenaco en mujeres embarazadas no ha sido estudiado, por lo tanto no debe ser usado durante el embarazo. El producto está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo, debido a la posibilidad de inercia uterina, insuficiencia renal fetal con posterior oligohidramnios y/o cierre prematuro del ductus arterioso. Los estudios en animales no han mostrado efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo posnatal.

No se conoce si el diclofenaco tópico es excretado en la leche materna, por lo tanto no se recomienda el uso de Voltaren Aerosol durante la lactancia. Si hay razones de peso para su uso, no se debe aplicar sobre los senos o a grandes áreas de piel, ni debe ser utilizado por un período prolongado.

Fertilidad:

No hay datos disponibles sobre el uso de diclofenaco tópico y sus efectos en la fertilidad de humanos.”

Información para el consumidor:

Contraindicaciones:

¿Cuándo no debe usarse Voltaren® Aerosol?

No debe usar el producto si:

- Es alérgico o hipersensible al diclofenaco o a cualquiera de los componentes enumerados en la sección “¿Qué contiene Voltaren® Aerosol?”.
- Presenta síntomas de una reacción alérgica que puede incluir sibilancias o dificultad para respirar (asma); erupciones en la piel con ampollas o ronchas, inflamación de la cara o lengua, flujo nasal.

- Esta dentro el último trimestre del embarazo.

Precauciones y advertencias:

¿Qué precauciones deben tomarse cuando se usa Voltaren® Aerosol?

Aplicar solamente sobre la piel intacta; no usarlo sobre piel con cortes, heridas abiertas o que presenta erupciones o eczema. Suspenda si se desarrollan erupciones en la piel luego de la aplicación del producto. Se debe evitar aplicarlo en grandes extensiones de piel o por más tiempo del recomendado de uso, a menos de que así lo recomiende su médico.

Únicamente es para uso externo, no lo use en la boca, no ingerir y lavar las manos después de aplicarlo. Evite la aplicación en los ojos. Si esto ocurre, debe lavarlos con abundante agua y consultar con el médico.

Consultar a su médico si la condición no mejora o si esta empeora.

Voltaren® Aerosol puede ser utilizado con vendajes no oclusivos, pero no se debe utilizar con un apósito oclusivo hermético

La formulación contiene propilenglicol el cual puede causar irritaciones moderadas en la piel de algunas personas.

Embarazo y lactancia:

- ¿Puede ser utilizado Voltaren® Aerosol durante el embarazo o el período de lactancia?
Si usted está embarazada, en período de lactancia o piensa que puede estar embarazada o está planeando tener un bebe, consulte con su doctor o profesional de la salud antes de tomar este producto:
- No utilice Voltaren® Aerosol en caso de que esté embarazada, especialmente durante los últimos 3 meses de embarazo, ya que podría afectar al feto o causar problemas durante el parto.
- No utilice el producto durante el período de lactancia.

Nuevas reacciones adversas:

Información para prescribir:

Reacciones Adversas:

Muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); no común ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy rara ($< 1/10.000$).

Infecciones o infestaciones: Muy rara: Rash pustural

Trastornos del sistema inmune: Muy rara: Hipersensibilidad (incluyendo urticaria), angioedema.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: Muy rara: Asma

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

Comunes: Dermatitis (incluyendo dermatitis de contacto), rash, eritema, eczema, prurito

Rara: Dermatitis ampollosa

Muy rara: Reacción de hipersensibilidad

Información para el consumidor:

- Reacciones Adversas:

¿Qué reacciones secundarias puede causar Voltaren® Aerosol?

Al igual que todos los medicamentos, el producto puede causar efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Algunos efectos adversos raros y muy raros pueden ser serios. Si experimenta alguno de los siguientes signos de alergia, Suspenda el uso del producto y consulte a su doctor inmediatamente:

- Erupciones en la piel con ampollas, urticaria (pueden afectar entre 1 a 10 en cada 10.000 personas)
 - Sibilancias, dificultad para respirar y sensación de opresión en el pecho (asma) (pueden afectar a menos de 1 en cada 10.000 personas)
 - Inflamación de la cara, labios, lengua o garganta (pueden afectar a menos de 1 en cada 10.000 personas).
- Otros efectos adversos que pueden ocurrir son generalmente leves y pasajeros (si le preocupa, consulte con su doctor o profesional de la salud).
- Efectos adversos comunes (pueden afectar entre 1 y 10 de cada 100 personas)
- Erupciones en la piel, enrojecimiento o picazón de la piel.
- Efectos adversos muy raros (pueden afectar a menos de 1 en cada 10.000 personas)
- La piel puede estar más sensible al sol. Como posibles signos están quemadura solar con picazón, hinchazón y ampollas.

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

- **Modificación de dosificación.**
- **Modificación de grupo etario.**
- **Modificación de indicaciones.**
- **Modificación de contra indicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Modificación de reacciones adversas.**
- **Inserto para el usuario Versión 01 (Junio de 2016) PIL 2015-Dec-15/01-S**
- **Información para el prescriptor Versión 01 (Junio de 2016) CDS 2016-May-25/01-T**

Nueva dosificación:

Adultos y adolescentes de 12 años de edad en adelante:

Voltaren Aerosol debe ser aplicado sobre el área afectada 3 o 4 veces al día. Rocíe 3 a 6 segundos en el área afectada, frotando suavemente sobre la piel hasta que la solución se absorba por completo. La cantidad necesaria depende del tamaño de la zona con dolor. Después de la aplicación, lavar las manos, a menos que estas sean el sitio tratado.

Seguir correctamente el modo de empleo. No exceder la dosis indicada, ni utilizar por más de 14 días en casos de lesiones de tejidos blandos o reumatismo de tejidos blandos o por más de 21 días en caso de dolor artrítico, a menos que sea indicado por el médico.

Cuando Voltaren Aerosol es usado sin prescripción médica, los pacientes deben consultar a su médico si la condición no mejora dentro de los 7 días o si esta empeora.

Voltaren Aerosol no es recomendado para su uso en menores de 12 años.

La dosis usual en los adultos de Voltaren Aerosol puede ser usada en personas mayores de 65 años de edad.

Nuevo grupo etario: Adultos y adolescentes de 12 años de edad en adelante.

Nuevas indicaciones:

Información para prescribir:

Analgésico y Antiinflamatorio. Alivio el dolor, reducir la inflamación y edema en un número de condiciones dolorosas que afectan las articulaciones y los músculos.

Puede ser usado para tratar:

- **Lesiones de músculos y articulaciones como por ejemplo golpes, contusiones, esguinces, dolor de espalda y lesiones deportivas, aliviando el dolor rápidamente incluyendo el dolor moderado a fuerte, mejorando la movilidad del paciente y ayudando a recuperar la función normal.**
- **Tendinitis (por ejemplo codo de tenista), inflamación alrededor del codo o rodilla.**
- **Alivio del dolor asociado a artritis no sería de rodilla y dedos.”**

Nuevas Contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad al diclofenaco o a cualquiera de los componentes del producto.**

- Pacientes en quienes los ataques de asma, urticaria o rinitis aguda son precipitados por el ácido-acetilsalicílico u otros medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE).
- Durante el último trimestre del embarazo.

Nuevas Precauciones y advertencias: La posibilidad de eventos adversos sistémicos resultantes de la aplicación de Voltaren Aerosol no puede ser excluida si el producto es usado en área amplias de la piel y por un periodo de tiempo prolongado.

Aplicar solamente sobre la piel intacta que no presente lesión o enfermedad; evite la aplicación sobre lesiones cutáneas o heridas abiertas. No debe permitirse el contacto con los ojos o membranas mucosas, ni debe ser ingerido. Suspenda el tratamiento si se desarrolla una erupción luego de aplicar el producto. Puede ser utilizado con vendajes no oclusivos, pero no se debe utilizar con un apósito oclusivo hermético.

La formulación contiene:

Propilenglicol: Pueden causar irritación moderada y localizada en la piel de algunas personas.

Uso en embarazo y lactancia: El uso de diclofenaco en mujeres embarazadas no ha sido estudiado, por lo tanto no debe ser usado durante el embarazo. El producto está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo, debido a la posibilidad de inercia uterina, insuficiencia renal fetal con posterior oligohidramnios y/o cierre prematuro del ductus arterioso. Los estudios en animales no han mostrado efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo posnatal.

No se conoce si el diclofenaco tópico es excretado en la leche materna, por lo tanto no se recomienda el uso de Voltaren Aerosol durante la lactancia. Si hay razones de peso para su uso, no se debe aplicar sobre los senos o a grandes áreas de piel, ni debe ser utilizado por un período prolongado.

Fertilidad:

No hay datos disponibles sobre el uso de diclofenaco tópico y sus efectos en la fertilidad de humanos.”

Nuevas reacciones adversas:

Reacciones Adversas:

Muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); no común ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy rara ($< 1/10.000$).

Infecciones o infestaciones: Muy rara: Rash pustural

Trastornos del sistema inmune: Muy rara: Hipersensibilidad (incluyendo urticaria), angioedema.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: Muy rara: Asma

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

Comunes: Dermatitis (incluyendo dermatitis de contacto), rash, eritema, eczema, prurito

Rara: Dermatitis ampollosa

Muy rara: Reacción de hipersensibilidad

3.9. MEDICAMENTOS VITALES NO DISPONIBLES

3.9.01. El 18 de octubre 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 2016144953 del 13 de octubre del 2016 allegado por Audifarma S.A Para el producto Asfotasa

CONCEPTO. Revisada la información allegada, se evidencia que la paciente ha venido recibiendo el medicamento asfotasa con buena tolerancia y adecuada respuesta, Reportaron al programa Nacional de farmacovigilancia los eventos no serios (eritema y dolor inicial) con el uso del medicamento, monitorean adherencia al tratamiento integral, describen la ejecución del plan de monitoreo y los beneficios en peso, talla, calidad ósea, no progresión de deformidad ósea, 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 el 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

3.9.02. El 21 de octubre 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 2016145834 del 14 de octubre de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S Para el producto Pembrolizumab

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora reitera el concepto publicado en el acta 28/2015:

1. El interesado debe ampliar la información acerca de los criterios clínicos para no usar las alternativas disponibles en el país para Carcinoma de Pulmón de célula pequeña (como por ejemplo Epirubicina, Ifosfamida, Vincristina, Vinorelbina)
2. Adjuntar la evidencia científica robusta que soporte la eficacia y seguridad del uso del Pembrolizumab en Carcinoma de Pulmón de Células pequeñas
3. Copia del reporte de anatomopatología
4. Incluir la información del estado funcional de la paciente

3.9.03. El 18 de octubre 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 y solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016146082 del 14 de octubre de 2016 allegado por Vitalchem Laboratories de Colombia S.A Para el producto Ataluren 250 mg, 24 sachet por 30 sachet cada uno, y Ataluren 1000 mg, 6 sachet por 30 sachet cada uno

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, seguimiento con pruebas funcionales por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificada 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

3.9.04. El 24 de septiembre 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, solicita emitir concepto técnico a la solicitud de importación al radicado 2016122606 del 11 de septiembre de 2016 allegado por Audifarma S.A. Para el producto creatina monohidrato 1,5g/15mL, 6 frascos por 480mL.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, se evidencia que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento al no informar sobre mediciones objetivas que evidencien que el producto autorizado ha generado resultados en la enfermedad del paciente. No describen cuales son los mecanismos de monitorización del paciente después de 6 meses de uso por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que no se encuentra justificado su uso en este caso en particular

3.9.05. El 18 de octubre 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016118560 del 13 de Octubre de 2016 allegado por Boehringer Ingelheim S.A. Para el producto Nintedanib cápsulas 150 mg, 3 cajas por 70 cápsulas, Nintedanib cápsulas 100 mg, 1 caja por 70 cápsulas

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, se evidencia que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento al no aportar la evidencia mediante el cual se descartó el origen exposicional u ocupacional teniendo en cuenta que el paciente tiene un antecedente exposicional de gran importancia. La literatura mundial disponible ATS/ERS/JRS/ALAT, establece que para el diagnóstico de la Fibrosis pulmonar idiopática se debe descartar este tipo de enfermedades e incluye evaluar el compromiso funcional DLCO >35% CVF>50%). Adicionalmente la evidencia científica aportada no soporta la eficacia y seguridad del Nintedanib en otros tipos de fibrosis. Por lo anterior se niega el uso del medicamento solicitado en este caso en particular

3.9.06. El 19 de octubre 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016146084 del 14 de octubre de 2016 allegado por Sanofi/Genzyme Para el producto Vandetanib 100 mg Tabletas

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que: No se aporta copia de patología que confirmo diagnóstico de cáncer medular de tiroides

No se aporta copia de reporte de pruebas genéticas (Mutación RET C634R)

Por lo tanto se considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se amplíe la información que dé respuesta a los hallazgos mencionados y se adjunte el plan de gestión de riesgo para el uso del medicamento en la paciente

3.9.07. El 19 de Septiembre 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016130408 del 16 de septiembre de 2016 allegado por Human BioScience S.A.S. Para el producto Asparaginasa Pegilada 3750UI/5ml solución inyectable, 5 viales

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, se evidencia la notificación al programa Nacional de Farmacovigilancia de reacción alérgica a la Asparaginasa Pegilada, soportada con Historia Clínica y el formato de reporte de la Reacción adversa, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera justificado el uso del medicamento solicitado en este caso particular. Se requiere monitorización de la función hepática, analizar los niveles de amilasa, lipasa y/o insulina en suero para excluir hiperglucemia y pancreatitis grave. Se recuerda que se deben reportar los eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.08. El 18 de octubre 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 2016117176 del 25 de agosto de 2016 allegado por Gestifarma SAS. Para el Producto Pirfenidona 200 mg tabletas, 52 cajas por 30 tabletas.

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 Historia clínica y allegando reportes (incluye TAC de alta resolución, CV, DLCO, descartando otras causas de fibrosis, 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

3.9.09. El 19 de octubre 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,

solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016146080 del 14 de octubre de 2016 allegado por Vitalchem Laboratories de Colombia S.A. Para el producto Ataluren 250 mg, polvo granulado para reconstituir a suspensión oral, caja por 30 sachet.

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 cuáles son los resultados explícitos obtenidos con el uso del medicamento autorizado desde hace más de un año. Allegar copia de valoración de la función motora y plan de monitorización del paciente.

3.9.10. El 14 de octubre 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016144140 del 12 de octubre de 2016 allegado por Quick Pharmacy Group. Para el producto Tolvaptan 15 mg tabletas.

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:

1. Ampliación de la historia clínica donde alleguen criterios clínicos, paraclínicos para la realización del diagnóstico de Enfermedad Renal Poliquística dominante (Patología para la que sustentan el medicamento solicitado)
2. Los Criterios mediante los cuales se descartaron los diagnósticos diferenciales, (Enfermedad quística adquirida, Quistes simples, Esclerosis tuberosa, Síndrome de Von Hippel – Lindau, Enfermedad por mutaciones en el gen HNF1B, Enfermedad Medular quística, Síndrome orofaciodigital, Espongiosis renal).
3. Ampliación de antecedentes personales y familiares relacionados con patología renal
4. Allegar el plan de monitorización para el uso del producto solicitado.
5. Ampliar la descripción del estudio imagenológico (número de quistes por riñón, tamaño de los quistes)

3.9.11. El 14 de octubre 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016144209 del 12 de octubre de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.A. Para el producto Tolvaptan 15 mg tabletas.

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:

1. Ampliación de la historia clínica donde alleguen criterios clínicos, paraclínicos para la realización del diagnóstico de Enfermedad Renal Poliquística dominante (Patología para la que sustentan el medicamento solicitado)
2. Los Criterios mediante los cuales se descartaron los diagnósticos diferenciales, (Enfermedad quística adquirida, Quistes simples, Esclerosis tuberosa, Síndrome de Von Hippel – Lindau, Enfermedad por mutaciones en el gen HNF1B, Enfermedad Medular quística, Síndrome orofaciodigital, Espongiosis renal).
3. Ampliación de antecedentes personales y familiares
4. Allegar el plan de monitorización para el uso del producto solicitado.

3.9.12. El 21 de Septiembre 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016131774 del 19 de septiembre de 2016 allegado por Arias Fajardo Abogados Ltda / Quirúrgicos Ltda. Para el producto Solución inyectable de Sulfuro de Renio Coloidal y Tecnecio 99mtc.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, las Normas farmacológicas, el listado de medicamentos vitales no disponibles y el Decreto 481/2004 la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el producto NANOCIS 240 (Sulfuro de Renio 150 µg) no se encuentra incluido en las normas farmacológicas y ya existe en el listado de medicamentos vitales no disponibles un nanocoloide de albumina sérica humana, para el que los pacientes pueden optar. Por lo tanto recomienda negar el producto de la referencia para la importación para más de un paciente

3.9.13. El 14 de octubre 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016144142 del 12 de octubre de 2016 allegado por Quick Pharmacy Group. Para el producto Tolvaptan 15 mg tabletas.

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:

1. Ampliación de la historia clínica donde alleguen criterios clínicos, paraclínicos para la realización del diagnóstico de Enfermedad Renal Poliquística dominante.
2. Los Criterios mediante los cuales se descartaron los diagnósticos diferenciales, (Enfermedad quística adquirida, Quistes simples, Esclerosis tuberosa, Síndrome de Von Hippel – Lindau, Enfermedad por mutaciones en el gen HNF1B, Enfermedad Medular quística, Síndrome orofaciodigital, Espongiosis renal).
3. Ampliar la descripción del estudio imagenológico (número de quistes por riñón, tamaño de los quistes)
4. Ampliación de antecedentes personales y familiares
6. Allegar el plan de monitorización para el uso del producto solicitado.

3.9.14. El 21 de Septiembre 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016131302 del 19 de septiembre de 2016 allegado por Audifarma S.A.S/Shire Colombia S.A.S Para el producto Inhibidor C1 esterasa 500 UI polvo liofilizado, 24 viales.

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. Allegar los exámenes paraclínicos legibles C4, C1 inhibidor de Esterasa.
2. Ampliar la información relacionada con el tiempo por el que estiman va a ser utilizada la terapia como profilaxis.
3. Relacionar los medicamentos con que ha sido tratado el paciente, dosis, duración y resultados

3.9.15. El 22 de Septiembre 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016132425 del 20 de septiembre de 2016 allegado por Boehringer Ingelheim S.A. Para el producto Nintedanib cápsulas 150 mg, 3 cajas por 70 cápsulas, Nintedanib cápsulas 100 mg, 1 caja por 70 cápsulas

CONCEPTO. Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y adecuada respuesta, percepción del paciente de mejoría de su sintomatología respiratoria con el uso del medicamento autorizado, estabilización de las mediciones de la función pulmonar, viene siendo monitorizado durante 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 continuar con el seguimiento de los resultados asociados con el uso de este medicamento y detección oportuna de los eventos adversos asociados. Se recuerda que de acuerdo a la Circular 600-1031-2016 desde 01/04/2016 se debe usar la plataforma de reporte en línea. Como se describe en la siguiente información www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.16. El 22 de Septiembre 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016131953 del 20 de septiembre de 2016 allegado por Recordati Rare Diseases Colombia S.A.S. Para el producto Clorhidrato de Cisteamina 0,55% colirio oftálmico, 20 frascos.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que no se dispone de alternativas en el mercado para la patología del paciente, teniendo en cuenta el balance riesgo beneficio del grupo de médicos especialistas tratantes, 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 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

3.9.17. El 22 de Septiembre 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016132335 del 20 de septiembre de 2016 allegado por Audifarma S.A.S/Shire Colombia S.A.S Para el producto Inhibidor C1 esterasa 500 UI polvo liofilizado, 48 viales.

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 de los reportes de los paraclínicos C4, C1 inhibidor de Esterasa, C1 esterasa cuantitativo y C3.
2. Ampliar la información relacionada con el tiempo por el que estiman va a ser utilizada la terapia con Inhibidor C1 esterasa como profilaxis.
3. Relacionar los medicamentos con que ha sido tratado el paciente, dosis, duración y resultados

3.9.18. El 22 de Septiembre 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016095722 del 15 de julio de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.A. Para el producto Cloruro de potasio 20 mEq tabletas. 22 frascos de 100 tabletas.

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, alegando la copia del reporte y análisis de la RAM presentada con el uso de alternativa terapéutica disponible en el país, 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

3.9.19. El 22 de Septiembre 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016132337 del 21 de septiembre de 2016 allegado por Audifarma S.A.S Para el producto Inhibidor C1 esterasa 500 UI polvo liofilizado, 48 viales

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:

Copia de Historia clínica completa (enviaron copias incompletas)

Criterios de diagnóstico del angioedema hereditario

Copia de reportes de C1 inhibidor de esterasa ensayo funcional, C1 inhibidor de esterasa antígeno

Plan de monitorización para verificar los beneficios del medicamento e identificar oportunamente las reacciones asociadas al medicamento

3.9.20. El 22 de Septiembre 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016132427 del 20 de septiembre de 2016 allegado por Boehringer Ingelheim S.A. Para el producto Nintedanib cápsulas 150 mg, Nintedanib cápsulas 100 mg, 1 caja por 70 cápsulas

CONCEPTO. Luego de revisada la documentación allegada se evidencia que el paciente tiene diagnóstico confirmado de Fibrosis pulmonar idiopática para lo que requiere tratamiento con medicamento, que aún no se encuentra en el mercado y cumple con los criterios de vital no disponible, en virtud de lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso en este caso particular. Se requiere monitorización de los resultados con el uso de este medicamento, para los próximos controles allegar (imágenes de seguimiento, pruebas de función pulmonar) 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.

3.9.21. El 22 de Septiembre 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016131947 del 20 de septiembre de 2016 allegado por Recordati Rare Diseases Colombia S.A.S. Para el producto Clorhidrato de Cisteamina 0,55% colirio oftálmico, 20 frascos.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que no se dispone de alternativas en el mercado para la patología del paciente (Cistinosis con compromiso ocular), teniendo en cuenta el balance riesgo beneficio del grupo de médicos especialistas tratantes, 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. Para próxima solicitud de continuidad deben presentar los resultados de concentración de cisteamina intraleucocitaria. Se recomienda monitorización permanente durante el 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

3.9.22. El 22 de Septiembre 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016132423 del 20 de septiembre de 2016 allegado por Vesalius Pharma S.A.S. Para el producto Cidofovir 375mg/5ml, 4 viales. Probenecid 500 mg tabletas, 1 frasco.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, se evidencia paciente con antecedente de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (auto-TPH) con infección viral sin respuesta a manejo con medicamentos disponibles en el país. Frente al balance riesgo beneficio realizado por el equipo de cuidado médico, se considera aprobar el uso del medicamento solicitado. Se recomienda monitorización permanente durante uso del Cidofovir y el probenecid 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

3.9.23. El 22 de Septiembre 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016132214 del 20 de septiembre de 2016 allegado por Orphan Drugs Pharmaceutical S.A.S Para el producto Ataluren 250 mg, polvo, y Ataluren 125 mg, polvo

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

1. Historia clínica legible e institucional y actualizada realizada por el médico especialista tratante donde se amplíe la información relacionada con el uso del medicamento Ataluren que fue autorizado con oficio 2016001184 ya que adjuntan los mismos soportes con que fue evaluada la solicitud de agosto de 2016 (Tolerancia y si hay resultados medibles objetivamente)
2. Describir plan de gestión de riesgos para el seguimiento a la administración del medicamento solicitado
3. Plan de seguimiento (paraclínicos y pruebas con las que se revisará objetivamente los resultados del uso del medicamento solicitado)

3.9.24. El 22 de Septiembre 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 a la Urgencia Clínica de solicitud de importación correspondiente al radicado 2016133641 del 22 de septiembre de 2016 allegado por Medicarte S.A. Para el Producto Sofosbuvir 400 mg tabletas, 3 frascos por 28 tabletas cada uno.

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. Ampliación de historia clínica (fecha de inicio, del trasplante hepático, antecedente personales, familiares, transfusionales, farmacológicos.
2. Allegar copia de reporte de la genotipificación y carga viral
3. Aclarar si el paciente ha recibido tratamientos previos para su hepatitis viral tipo C, especificando medicamento, dosis, duración, resultados
4. Describir si se trata de una reinfección, coinfección del injerto.
5. Allegar nuevo reporte de ciclosporina, pruebas de función hepática luego de disminución de la dosis a 100mg día.

3.9.25 El 12 de octubre 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016141747 del 07 de octubre de 2016 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Riboflavina 100mg cápsulas

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar la siguiente información

- Precisar el diagnóstico de la paciente
- Aportar la evidencia científica robusta que demuestra la eficacia y seguridad del uso de la Riboflavina para el tratamiento de la patología con que cursa la paciente
- Cuál es el plan de monitorización para el monitoreo de los resultados asociados al uso del producto solicitado

3.9.26. El 22 de Septiembre 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016131617 del 19 de septiembre de 2016 allegado por Audifarma S.A. Para el producto XMTVI Maxamaid, polvo para reconstituir a solución oral, 18 latas.

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 el 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

3.9.27. El 22 de Septiembre 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 a la Urgencia Clínica de solicitud de importación correspondiente al radicado 2016134019 del 22 de septiembre de 2016 allegado por Tecnofarma S.A. Para el Producto Pomalidomida 4mg cápsulas, frasco por 21 cápsulas, 2 cajas.

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. Ampliar la información del estado funcional del paciente
2. Ampliar la información de fecha de diagnóstico del Mieloma Múltiple (Criterios diagnósticos)
3. Ampliar la información de los medicamentos que ha recibido el paciente (nombre, dosis, duración, resultados)
4. Allegar copia de los reportes, mediante los cuales se identifica la progresión de la enfermedad
5. Allegar el plan de monitorización del paciente con el uso del producto solicitado.
6. Ajustar la prescripción médica ya que la forma farmacéutica no coincide con la descrita en la carta de solicitud del medicamento

3.9.28. El 22 de Septiembre 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016088641 del 22 de septiembre de 2016 allegado por Biospifar S.A. Para el Producto Anakinra 100mg, 90 jeringas

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, se evidencia que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento, al no allegar la respuesta del médico tratante sobre

- Cómo descartaron otras causas de hiperuricemia?
- Cómo han monitorizado la adherencia del paciente al manejo integral de la hiperuricemia? (Dieta, medicamentos?)
- Disponen de evidencia científica adicional y robusta sobre uso de anakinra en esta patología?
- Cómo tienen previsto el monitoreo? (Riesgo de trombocitopenia?)
- Adjuntar el análisis riesgos beneficio informado al paciente

Por lo anterior, La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que no se encuentra justificado su uso.

3.9.29. El 11 de Octubre 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016142049 del 07 de Octubre de 2016 allegado por Boehringer Ingelheim S.A. Para el producto Nintedanib cápsulas 150 mg

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente, por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado el uso del producto solicitado en este caso particular. Se recomienda monitorización permanente durante el uso del producto solicitado con un plan de gestión de riesgos que permita detección oportuna e intervención. Para la continuidad aportar resultados de paraclínicos con que se miden efectos del medicamento. Se debe 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

3.9.30. El 26 de Septiembre 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 a la Urgencia Clínica de solicitud de importación correspondiente al radicado 2016134018 del 22 de septiembre de 2016 allegado por Tecnofarma S.A. Para el Producto Pomalidomida 4mg cápsulas, frasco por 21 cápsulas, 1 caja.

CONCEPTO. Luego de revisar la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera necesario ampliar la siguiente información:

- Describir la duración, dosis y resultados de uso de terapia utilizada
- Cuál es el estado funcional del paciente
- Allegar copia de los reportes de los paraclínicos donde se evidencia la progresión de la enfermedad

3.9.31. El 26 de Septiembre 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 de solicitud de importación correspondiente al radicado 2016133938 del 22 de septiembre de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.A. Para el producto Sofosbuvir 400 mg, 4 frascos por 28 tabletas.

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. Allegar la información reportada al programa Nacional de farmacovigilancia mediante FOREAM o el aplicativo, frente a la información de la presentación de un evento adverso asociado al uso de un medicamento en este caso: Telaprevir, Ribavirina, interferon pegilado y su efecto secundario a nivel dermatológico severo.
2. Allegar reporte en físico de genotipificación y carga viral.
3. Allegar reporte de paraclínicos actualizados ya que los adjuntados son del 2014.
4. Describir con que medicamento va asociar el Sofosbuvir.

3.9.32. El 26 de Septiembre 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 de solicitud de importación correspondiente al radicado 2016133863 del 22 de septiembre de 2016 allegado por Quick Pharmacy Group. Para el Producto Tolvaptan 15 mg tabletas, caja por 10 tabletas.

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. Ampliación de la historia clínica donde alleguen criterios clínicos, paraclínicos e imagenológicos (al inicio de su patología) para la realización del diagnóstico de Enfermedad Renal Poliquística dominante.
2. Los Criterios mediante los cuales se descartaron los diagnósticos diferenciales, (Enfermedad quística adquirida, Quistes simples, Esclerosis

tuberosa, Síndrome de Von Hippel – Lindau, Enfermedad por mutaciones en el gen HNF1B, Enfermedad Medular quística, Síndrome orofaciodigital, Espongiosis renal).

3. Ampliar la descripción del estudio ecográfico (número de quistes por riñón, tamaño de los quistes)
4. Ampliación de antecedentes personales y familiares
5. Allegar reporte de paraclínicos e imágenes diagnósticas, donde se describan el número y tamaño de los quistes
6. Allegar reporte de secuenciación del gen PKD1 descrito en la Historia Clínica
7. Allegar valoración de urología
8. Allegar plan de monitorización para el uso del medicamento
9. Aclarar dosis del medicamento propuesto ya que la prescrita es el máximo tolerado por los pacientes 60mg día.

3.9.33. El 26 de Septiembre 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016133642 del 22 de septiembre de 2016 allegado por Medicarte S.A. Para el producto Sofosbuvir 400 mg, 28 tabletas.

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

1. Historia clínica legible e institucional, donde se precise cuáles son los medicamentos a utilizar (en apartes de la HC se describe Sofosbuvir, Daclatasvir + Ribavirina y en otros soportes, Daclatasvir/asunaprevir
2. Enviar copia del reporte al programa Nacional de Farmacovigilancia de las reacciones presentadas con el uso de Ombistavir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir

3.9.34. El 26 de Septiembre 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 de solicitud de importación correspondiente al radicado 2016133578 del 22 de septiembre de 2016 allegado por Sumivitales S.A. Para el Producto solución preservación órganos. 1000 ml

CONCEPTO. Revisada la información allegada y teniendo en cuenta que las soluciones para preservar órganos son consideradas dispositivos médicos para uso humano de acuerdo a lo estipulado en el decreto 4725 de 2005 (diciembre 26) por el cual se reglamenta el régimen de registros sanitarios, permiso de comercialización y vigilancia sanitaria de los dispositivos médicos para uso humano y que adicionalmente existen soluciones para preservar órganos con

registro sanitario de dispositivos vigente y no hay comunicación de desabastecimiento, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no recomienda el uso del producto para este caso particular y decide retirar del listado de medicamentos vitales no disponibles el producto solución para preservación de pulmón.

3.9.35. El 26 de Septiembre 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 de solicitud de importación correspondiente al radicado 2016093961 del 13 de septiembre de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el Producto Demeclociclina 300 mg, 1 frasco 48 tabletas.

CONCEPTO. Revisada la información allegada, se evidencia que no ha presentado reacciones al medicamento solicitado y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado (niveles de sodio controlados), 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 reitera que para la solicitud de continuidad debe incluirse descripción de examen físico, estado funcional y paraclínicos de control. 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

3.9.36. El 26 de Septiembre 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016099742 del 25 de septiembre de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Liotironina 25mcg tableta. 2frascos por 100 tabletas.

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 criterios para considerar que se trata de paciente con resistencia periférica a las hormonas tiroideas y la descripción del estado clínico actual del paciente por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co –

Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15
Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.37. El 26 de septiembre 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 de Enero de 2016, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016117849 del 26 de septiembre de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el producto L-Arginina 100 mg/ml solución oral, 12 frascos, Fenilbutirato de sodio 250 mg. solución oral, 44 frascos.

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 evolución de la Historia clínica completa donde describen lo referente a los beneficios obtenidos y asociados por grupo de cuidado médico al tratamiento integral que incluye los medicamentos solicitados. 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

3.9.38. El 27 de Septiembre 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016134545 del 23 de septiembre de 2016 allegado por Amgen Biotecnológica S.A.S. Para el producto Blinatumomab 35 mcg 56 viales.

CONCEPTO. Revisada la información allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que se han utilizado los medicamentos disponibles en el mercado para el manejo de la Leucemia linfocítica aguda cromosoma Philadelphia negativo, que se encuentra en refractariedad y recaída. Frente al balance riesgo beneficio realizado por el equipo de cuidado médico y del plan de trasplante, se considera aprobar el uso del medicamento solicitado. Se requiere que el médico tratante establezca el plan de monitorización y vigilancia de los riesgos de la paciente que ha presentado varias complicaciones " hiperbilirrubinemia directa, presencia de blastos " frente a los eventos adversos reportados en los ensayos clínicos del Blinatumomab que

incluyen síndrome de liberación de citoquinas (CRS), alteraciones hematológicas, hepáticas, inmunológicas y toxicidad neurológica. Deben 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.

3.9.39. El 14 de septiembre 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, la respuesta a requerimiento y solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016124813 del 07 de septiembre de 2016 allegado por Solmedical. Para el producto Bitartrato de Cisteamina 75mg, 5 frascos por 250 cápsulas.

CONCEPTO. Revisada la información allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que

- La evidencia científica disponible actualizada no muestra diferencias del riesgo de presentar reacciones adversas gastrointestinales con el uso de la forma de liberación prolongada
- El formato de reporte de la RAM no muestra el análisis de la causalidad y las reacciones son de severidad no seria
- La paciente no ha recibido en forma regular el medicamento Cisteamina disponible en 150 mg.

Por lo anterior no recomienda el uso del producto solicitado en este caso particular.

3.9.40. El 27 de Septiembre 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016134668 del 23 de septiembre de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Vandetanib 100 mg Tabletas, 37 cajas por 100 tabletas cada una.

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. Ampliar la información sobre uso de Sorafenib: Fecha de inicio, dosis, respuesta.

2. Allegar el plan de monitorización del paciente para el uso del producto solicitado. (Plan de gestión de riesgo)
3. Allegar el reporte de Proto-oncogen RET descrito en la Historia Clínica y reporte de EKG.

3.9.41. El 27 de Septiembre 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016121058 del 31 de Agosto de 2016 allegado por Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A. Para el producto Nivolumab 10mg/10mL inyección para infusión intravenosa, 35 viales.

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 estado actual del paciente, que presento reacción alérgica a la l Asparaginasa nativa y fue documentada con el FOREAM y la información del reporte al programa nacional de Farmacovigilancia 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

3.9.42. El 27 de Septiembre 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016134871 del 27 de septiembre de 2016 allegado por Vitalchem Laboratories de Colombia S.A. Para el producto Ataluren 250mg y 125mg / sachet, polvo granulado para suspensión, 30 sobres.

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**

3.9.43. El 27 de Septiembre 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016092049 del 8 de julio de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.A. Para el producto Sofosbuvir 400 mg tabletas, 3 frascos por 28 tabletas cada uno

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, actualizando la Historia clínica, allegando copia de reporte de paraclínicos y justificación de no uso de medicamentos disponibles en el país para manejo de Hepatitis C, por lo tanto se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: **www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos**

3.9.44. El 27 de Septiembre 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016135555 del 26 de septiembre de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Flecainide 100mg tableta; Nadonol 40mg tableta.

CONCEPTO. Revisada la información allegada, se evidencia el uso de los medicamentos por el menor de edad con buena tolerancia y adecuada respuesta con el uso del producto solicitado, en virtud de lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que está suficientemente justificado continuar con el uso del producto en este caso particular. Se requiere 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**

3.9.45. El 27 de Septiembre 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,

solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016135260 del 26 de septiembre de 2016 allegado por Valentech Pharma Colombia SAS. Para el producto Arganirsén 0.86mg/ml, gotas 3 cajas.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar la información de la evidencia científica disponible sobre la eficacia y la seguridad del medicamento solicitado para el manejo de la neovascularización de la córnea.

3.9.46. El 27 de Septiembre 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016122641 del 2 de septiembre de 2016 allegado por Human BioScience S.A.S. Para el producto Asparaginasa Pegilada 3750UI solución inyectable, 2 viales.

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 estado actual del paciente, que presentó reacción alérgica a la Asparaginasa nativa y fue documentada con el FOREAM y la información del reporte al programa nacional de Farmacovigilancia 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

3.9.47. El 29 de Septiembre 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016136603 del 27 de septiembre de 2016 allegado por Aristizabal & Jimenez Abogados. Para el producto Olaparib 50mg, 6cajas.

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. Resultados finales del estudio fase III (SOLO II), teniendo en cuenta que no se dispone aún de datos consolidados de supervivencia global, aunado a que hay incertidumbre sobre efectos adversos potencialmente serios
2. Soportar con evidencia científica robusta la seguridad y eficacia del medicamento solicitado en paciente con carcinoma seroso papilar moderadamente diferenciado de alto grado, invasión linfovascular en ovarios con mutación BRCA
3. Ampliar la información sobre el no uso de alternativas disponibles como Hidroxicarbamida, Análogos de la mostaza nitrogenada y Trabectedin
4. Adicionalmente se recuerda que en nuestro país no se autorizan los medicamentos para uso compasivo “(...) acceso a medicamentos en investigación para pacientes fuera de un ensayo clínico y sin alternativas terapéuticas autorizadas (...)

3.9.48. El 29 de Septiembre 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016136571 del 27 de septiembre de 2016 allegado por Gestifarma S.A.S. Para el producto Sofosbuvir 400 mg tabletas, 3 frascos por 28 tabletas cada uno.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente: Hepatitis C genotipo 4, 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

3.9.49. El 29 de Septiembre 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016100499 del 28 de septiembre de 2016 allegado por Selig de Colombia S.A. Para el producto Mertiatida 200mcg, 200 viales.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que dieron respuesta satisfactoria a los requerimientos y teniendo en cuenta que en el acta No. 24

Segunda Parte se publicó el concepto sobre Mertiatide que se ingresa al Listado de Medicamentos Vitales No disponibles, 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 para más de un paciente. 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. Adicionalmente se recuerda dar cumplimiento a la circular DG-100-00022-13 sobre autorización de importación de medicamentos vitales no disponibles para más de un paciente “(...) deben cumplir con la finalidad para la cual fue autorizada y dichos productos se encuentran sometidos a la vigilancia y control de las autoridades sanitarias (...)

3.9.50. El 29 de Septiembre 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016136304 del 27 de septiembre de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.A. Para el producto Tolvaptan 15 mg tabletas, caja por 10 tabletas.

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:

1. Ampliación de la historia clínica donde alleguen criterios clínicos, paraclínicos e imagenológicos para la realización del diagnóstico de Enfermedad Renal Poliquística dominante.
2. Los Criterios mediante los cuales se descartaron los diagnósticos diferenciales, (Enfermedad quística adquirida, Quistes simples, Esclerosis tuberosa, Síndrome de Von Hippel – Lindau, Enfermedad por mutaciones en el gen HNF1B, Enfermedad Medular quística, Síndrome orofaciodigital, Espongiosis renal).
3. Allegar copia de los estudios de imagenología que describa el número y tamaño de quistes por riñón.
4. Ampliación de antecedentes personales y familiares relacionados con la poliquistosis
5. Ajustar la Prescripción médica a lo estipulado en el Decreto 2200/2005. (correlación de lo prescrito y la patología de la paciente dosis de 45 mg/día?) vs 15 mg/día
6. Describir los resultados del seguimiento del número de quistes y tamaño mediante los cuales han identificado progresión de la enfermedad

7. Allegar el plan de monitorización para el uso del producto solicitado.

3.9.51. El 29 de Septiembre 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016136305 del 27 de septiembre de 2016 allegado por Quick Pharmacy Group. Para el producto Tolvaptan 15 mg tabletas, caja por 10 tabletas.

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:

1. Ampliación de la historia clínica donde alleguen criterios clínicos, paraclínicos e imagenológicos para la realización del diagnóstico de Enfermedad Renal Poliquística dominante.
2. Los Criterios mediante los cuales se descartaron los diagnósticos diferenciales, (Enfermedad quística adquirida, Quistes simples, Esclerosis tuberosa, Síndrome de Von Hippel – Lindau, Enfermedad por mutaciones en el gen HNF1B, Enfermedad Medular quística, Síndrome orofaciodigital, Espongiosis renal).
3. Allegar copia de los estudios de imagenología que describa el número y tamaño de quistes por riñón.
4. Ampliación de antecedentes personales y familiares relacionados con la poliquistosis
5. Ajustar la Prescripción médica a lo estipulado en el Decreto 2200/2005. (Correlación de lo prescrito y la patología de la paciente)
6. Describir los resultados del seguimiento del número de quistes y tamaño mediante los cuales han identificado progresión de la enfermedad
7. Allegar el plan de monitorización para el uso del producto solicitado.

3.9.52. El 29 de Septiembre 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016136306 del 27 de septiembre de 2016 allegado por Quick Pharmacy Group. Para el producto Tolvaptan 15 mg tabletas, caja por 10 tabletas.

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:

1. Ampliación de la historia clínica donde alleguen criterios clínicos, paraclínicos e imagenológicos para la realización del diagnóstico de Enfermedad Renal Poliquística dominante.
2. Los Criterios mediante los cuales se descartaron los diagnósticos diferenciales, (Enfermedad quística adquirida, Quistes simples, Esclerosis tuberosa, Síndrome de Von Hippel – Lindau, Enfermedad por mutaciones en el gen HNF1B, Enfermedad Medular quística, Síndrome orofaciodigital, Espongiosis renal).
3. Allegar copia de los estudios de imagenología que describa el número y tamaño de quistes por riñón.
4. Ampliación de antecedentes personales y familiares relacionados con la poliquistosis
5. Ajustar la Prescripción médica a lo estipulado en el Decreto 2200/2005. (Correlación de lo prescrito y la patología de la paciente
6. Describir los resultados del seguimiento del número de quistes y tamaño mediante los cuales han identificado progresión de la enfermedad
7. Allegar el plan de monitorización para el uso del producto solicitado.

3.9.53. El 29 de Septiembre 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016136160 del 27 de septiembre de 2016 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Sofosbuvir 400 mg tabletas, 3 frascos por 28 tabletas cada uno.

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

3.9.54. El 29 de Septiembre 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016136307 del 27 de septiembre de 2016 allegado por Quick Pharmacy Group. Para el producto Tolvaptan 15 mg tabletas, caja por 10 tabletas, 18 cajas.

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:

1. Ampliación de la historia clínica donde alleguen criterios clínicos, paraclínicos e imagenológicos (al inicio de su patología) para la realización del diagnóstico de Enfermedad Renal Poliquística dominante.
2. Los Criterios mediante los cuales se descartaron los diagnósticos diferenciales, (Enfermedad quística adquirida, Quistes simples, Esclerosis tuberosa, Síndrome de Von Hippel – Lindau, Enfermedad por mutaciones en el gen HNF1B, Enfermedad Medular quística, Síndrome orofaciodigital, Espangiosis renal).
3. Ampliar la descripción del estudio ecográfico (número de quistes por riñón, tamaño de los quistes)
4. Ampliación de antecedentes personales y familiares
5. Ajustar la Prescripción médica a lo estipulado en el Decreto 2200/2005.
6. Allegar el plan de monitorización para el uso del producto solicitado.
7. Revisar y corregir lo pertinente en la forma farmacéutica que no coincide con la solicitada y la de la prescripción médica

3.9.55. El 29 de Septiembre 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016136566 del 27 de septiembre de 2016 allegado por Gestifarma S.A. Para el producto Sofosbuvir 400 mg tabletas, 3 frascos por 28 tabletas cada uno.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que se agotaron las alternativas disponibles en el mercado para la patología del paciente Hepatitis C Genotipo 4, 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

3.9.56. El 30 de Septiembre 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016136811 del 28 de septiembre de 2016 allegado por Audifarma S.A.S/Shire Colombia S.A.S. Para el producto Hormona Paratiroidea 50 mcg 28 jeringas.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el

interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, actualizada (soportes allegados son de hace más de 4 meses) realizada por el médico tratante donde se describa:

- Cuál ha sido el tratamiento farmacológico de las secuelas del hipoparatiroidismo (Medicamento, fecha de inicio, dosis, duración, resultados)
- Cómo se ha monitorizado la adherencia al manejo integral? (Manejo nutricional y de actividad física)
- Cuál es la diferencia entre el uso de la hormona paratiroidea recombinante en autoinyectable y las existentes? T (ejemplos: Eriparatida [RHPTH (1-34)]; hormona recombinante humana paratiroidea (1-34)] y RHRPT (hormona humana recombinante paratiroidea)
- Se requiere ampliar la justificación del uso del medicamento solicitado para el manejo de la patología con que cursa la paciente (porque no usan las alternativas disponibles, aclarar que no se trata de un ensayo clínico, plan de monitorización)

3.9.57. El 30 de Septiembre 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016136814 del 28 de septiembre de 2016 allegado por Audifarma S.A.S/Shire Colombia S.A.S. Para el producto Hormona Paratiroidea 50 mcg 28 jeringas.

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:

- Cuál ha sido el tratamiento farmacológico de las secuelas del hipoparatiroidismo (Medicamento, fecha de inicio, dosis, duración, resultados)
- Cómo se ha monitorizado la adherencia al manejo integral? (Manejo nutricional y de actividad física)
- Cuál es el resultado de estudio de osteoporosis?
- Cuáles son los datos recientes de niveles de paratohormona?
- Cuál es la fecha de inicio de Teriparatide, duración, dosis que ha manejado y resultados?
- Cuál es la diferencia entre el uso de la hormona paratiroidea recombinante en autoinyectable y las existentes? T (ejemplos: Eriparatida [RHPTH (1-34)]; hormona recombinante humana paratiroidea (1-34)] y RHRPT (hormona humana recombinante paratiroidea)
- Cómo se maneja el riesgo de osteosarcoma si lleva determinado tiempo con el Teriparatide
- Se requiere ampliar la justificación del uso del medicamento solicitado para el manejo de la patología con que cursa la paciente

3.9.58. El 29 de Septiembre 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016138297 del 29 de Septiembre de 2016 allegado por Audifarma S.A.S. Para el producto Astofasa 28 mg/0.7ml, 72 viales.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que no se cuentan con 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. Para solicitar continuidad deben presentar controles de FA. Se recomienda monitorización permanente durante el 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

3.9.59. El 30 de agosto 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 2016119169 del 29 de agosto del 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical Para el producto Amiloride x 5 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 las próximas solicitudes allegar niveles de magnesio. Se recomienda monitorización permanente durante el uso del producto solicitado con un plan de gestión de riesgos que permita detección oportuna e intervención. Se debe 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

3.9.60 El 3 de Octubre 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 a la Urgencia Clínica de Radicado 2016138284 del 30 de Septiembre

de 2016 solicitud de importación allegado por Human BioScience S.A.S. Para el Producto Trióxido de arsénico 10mg /10mL, 30 viales.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que el medicamento solicitado no se encuentra disponible en el país y reúne los criterios para ser considerado como una urgencia vital. 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 con un plan de gestión de riesgos que permita detección oportuna e intervención. Se debe 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

3.9.61. El 13 de Octubre 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016094110 del 13 de julio de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Ubiquinol Liposomal 12 frascos, Levocarnitina 90 frascos.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, se evidencia que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento frente a que no allegan evidencia científica disponible sobre la eficacia y la seguridad del medicamento solicitado para el diagnóstico del paciente además de no allegar reporte de examen genético mediante el que confirmaron diagnóstico de MELAS, por lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que no se encuentra justificado su uso en este caso en particular.

3.9.62. El 3 de Octubre 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016136977 del 28 de Septiembre de 2016 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Pirfenidona 267mg, 1 frasco 270.

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

1. Descripción de la autorización del Invima con que importaron el medicamento solicitado, ya que con el radicado 2016092060 no se aprobó el uso del medicamento.

2. Copia de los indicadores clínicos y paraclínicos con los cuales se determinó mejoría de la paciente asociada a uso de Pirfenidona. Precisar la fecha de inicio de uso de la Pirfenidona

3. Análisis de la presentación de Equimosis en la paciente (RAM) de acuerdo con lo descrito en la Historia clínica.

Se reiteran los requerimientos que no ha sido resuelto:

1. Copia de historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describa:

7. Ampliación de historia clínica donde se demuestre que se han descartado otras enfermedades parenquimatosas difusas. (Paraclínicos)

8. Criterios con los que frente a los antecedentes ambientales y ocupacionales mencionados en la evolución, se descartó que se trate de fibrosis por exposición (Paraclínicos)

9. Resultados de las pruebas de función pulmonar recientes que incluyan CVF y DLCO y descripción del estado funcional del paciente.

10. En el caso de que las pruebas de función pulmonar no cumplan con los parámetros de CVF mayor del 50% y DLCO mayor de 35% se requiere que adjunten la evidencia científica que demuestre seguridad y eficacia de la pirfenidona en el tratamiento de pacientes con este compromiso pulmonar

11. Resultados de Tomografía Axial de Alta Resolución donde se demuestre el patrón NIU.

12. Cómo se está garantizando el que la paciente haya suspendido el hábito de fumar (Se ha observado una relación entre el consumo de tabaco y la posible inducción del CYP1A2)

3.9.63 El 3 de Octubre 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016119529 del 29 de Septiembre de 2016 allegado por Human BioScience S.A.S. Para el producto Asparaginasa Pegilada 3750UI/5ml solución inyectable, 1 vial.

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, y que han agotado las opciones terapéuticas para la menor de edad que cursa con diferentes comorbilidades, teniendo en cuenta el balance riesgo beneficio del equipo de cuidado médico, se considera que se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Se recomienda monitorización permanente durante uso del producto solicitado y realizar el reporte de los eventos adversos a medicamentos de acuerdo con los lineamientos de: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.9.64. El 6 de Octubre 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016139249 del 4 de octubre de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.A. Para el producto Sofosbuvir 400 mg tabletas, 6 frascos por 28 tabletas cada uno.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evidenciando que el paciente cursa con hepatitis C genotipo 1B, Cirrosis hepática CHILD 9 y tiene contraindicado uso de alternativas disponibles en el país, 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

3.9.65. El 6 de Octubre 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016139259 del 4 de octubre de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.A. Para el producto Sofosbuvir 400 mg tabletas, 3 frascos por 28 tabletas cada uno.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que no se han utilizado las alternativas disponibles en el mercado para el manejo de pacientes que cursan con Hepatitis C Crónica genotipo 1 A CHILD A: Paritaprevir + Ritonavir + ombitasvir diario (Dosis fija) + dasabuvir por 12 semanas. (Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta de la Guía de Práctica Clínica para la tamización, diagnóstico y tratamiento de personas con infección por el virus de la hepatitis C) por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no recomienda el uso del producto para este caso particular, por no cumplir con los criterios del Decreto 481 de 2004 al existir un sustituto disponible en el país

3.9.66. El 6 de Octubre de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición al radicado 2016139290 del 4 de octubre de 2016 allegado por Global Market Alliance S.A.S. Para el producto Pirfenidona 200mg tabletas, caja por 100 tabletas, 1 caja.

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. Ampliación de historia clínica en antecedentes ocupacionales y descarte de otras enfermedades parenquimatosas difusas. (Medicamentosas, ocupacionales entre otras)
3. Ampliación de antecedentes farmacológicos que tratamiento ha recibido el paciente desde el momento del diagnóstico a su estado actual.
4. Aclarar que la Tomografía de Tórax corresponde con la Tomografía Axial computarizada de alta resolución TACAR donde se describan los hallazgos del patrón NIU. La Tomografía Computarizada de alta resolución (TACAR) “(...) es una técnica especializada que supone la utilización de unos parámetros específicos que lo diferencian de la exploración TC de tórax estándar. Los parámetros técnicos requeridos son: • Secciones finas: 1-1.5 mm • Algoritmo de reconstrucción de alta frecuencia espacial • Tiempo de corte: mínimo (si es posible 1 s). La TACAR utiliza técnica convencional secuencial con cortes múltiples contiguos o bien la técnica helicoidal con detector único o multidetector, y a partir de estas técnicas se pueden obtener reconstrucciones volumétricas y multiplanares.<http://www.neumosur.net/files/EB03-05%20radiologia%20especial.pdf>, Los soportes allegados están incompletos: no se evidencia conclusión del estudio ni firma por parte del Radiólogo.

3.9.67. El 6 de Octubre 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016112270 del 4 de octubre de 2016 allegado por Boehringer Ingelheim S.A. Para el producto Nintedanib cápsulas 150 mg, 1 caja por 70 cápsulas, 3 cajas por 70 cápsulas

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 historia clínica, enviando reporte de la tomografía axial computarizada de alta resolución, TACAR precisando la técnica utilizada y los hallazgos de patrón NIU, 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

3.9.68. El 6 de Octubre 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016112546 del 4 de octubre de 2016 allegado por Global Market Alliance S.A.S. Para el producto Pirfenidona 200mg tabletas, caja por 100 tabletas, 16 cajas.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que dieron respuesta satisfactoria al requerimiento al aclarar que se trataba de un TAC Pulmonar de alta resolución y de 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

3.9.69. El 6 de Octubre de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición al radicado 2016139271 del 4 de octubre de 2016 allegado por Global Market Alliance S.A.S. Para el producto Pirfenidona 200mg tabletas, caja por 100 tabletas, 8 cajas.

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. Ampliación de historia clínica donde se describa estado funcional y ampliar antecedentes ocupacionales
2. Allegar copia del reporte de estudios funcionales: espirometría, DLCO, (en orden cronológico), prueba de caminata de 6 minutos con oximetría.
3. Allegar el plan de monitorización y seguimiento funcional de la paciente para el producto solicitado.

3.9.70. El 6 de Octubre 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 a la Urgencia Clínica de solicitud de importación correspondiente al radicado 2016139179 del 4 de octubre de 2016 allegado por Janssen Cilag S.A. Para el producto Daratumumab 400mg , 28 viales.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar la información reportada al programa Nacional de farmacovigilancia mediante la plataforma virtual,

<https://www.invima.gov.co/farmacovigilancia-invima/191-farmacovigilancia/farmacovigilancia/3608-reporte-de-eventos-adversos-a-medicamentos.html> frente a la información de la presentación de un evento adverso asociado al uso de un medicamento: Lenalidomida y su efecto colateral neuropatía grado I

3.9.71. El 13 de Octubre 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016118516 del 26 de agosto de 2016 allegado por Global Service Pharmaceutical S.A.S. Para el producto Regorafenib 40mg, 9 frascos por 28 tabletas.

CONCEPTO. Revisada la información allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que se han utilizado los medicamentos disponibles en el mercado para el manejo de la refractariedad del adenocarcinoma moderadamente diferenciado de epiplón, (carcinomatosis abdominal secundaria). Frente al balance riesgo beneficio realizado por el equipo de cuidado médico se considera aprobar el uso del medicamento solicitado. Para la solicitud de continuidad se requiere que el médico tratante establezca el plan de monitorización y vigilancia de los riesgos del paciente frente a los eventos adversos reportados en los ensayos clínicos del Regorafenib que incluyen toxicidad hepática. Deben 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.

3.9.72. El 7 de Octubre 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016101509 del 5 de octubre de 2016 allegado por Pfizer S.A.S. Para el producto Palbociclib 125 mg, 3 frascos.

CONCEPTO. Una vez evaluada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora y la literatura científica disponible, evidencia el uso de las alternativas disponibles en el mercado de acuerdo con las guías internacionales para el manejo de pacientes con este tipo de patología, y que el grupo de cuidado médico ha considerado los beneficios y riesgos en el manejo con el producto solicitado, se considera que se encuentra justificado el uso del medicamento en este caso en particular. Para la solicitud de continuidad se requiere que se informe de la monitorización

permanente de la función hepática, estado cardiovascular y renal durante el uso del producto solicitado, vigilar la adherencia al manejo integral 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.

3.9.73. El 7 de Octubre 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016140025 del 5 de octubre de 2016 allegado por Valentech Pharma Colombia SAS. Para el producto Acido colico 50mg, 3 cajas

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.

Para las próximas solicitudes el interesado debe allegar el reporte en físico de la confirmación genética de la deficiencia enzimática Delta 4-3 OXO 5 Beta Reductasa.

3.9.74. El 7 de Octubre 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016139823 del 5 de octubre de 2016 allegado por Audifarma S.A.S/Shire Colombia S.A.S. Para el producto Hormona Paratiroidea 50 mcg 6 jeringas.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, actualizada (soportes allegados son de hace más de 4 meses) realizada por el médico tratante donde se describa:

- Cuál ha sido el tratamiento farmacológico de las secuelas del hipoparatiroidismo (Medicamento, fecha de inicio, dosis, duración, resultados)
- Cuáles son las razones para no usar las hormona paratiroideas recombinante existentes? (ejemplos: Teriparatida [RHPTH (1-34)]; hormona recombinante humana paratiroidea (1-34)] y RHRPT (hormona humana recombinante paratiroidea)

- **Cuáles son los niveles de PTH? Allegar copia de reportes actualizados**
- **Se requiere precisar que no se trata de un ensayo clínico**
- **Presentar el plan de monitorización para la gestión del riesgo**

3.9.75. El 7 de Octubre 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016139709 del 5 de octubre de 2016 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Metreleptin 11.3 mg polvo, 60 viales.

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. **¿Cuáles fueron los criterios diagnósticos de la lipodistrofia generalizada**
2. **¿Cómo b 2016141840cuantifican la pérdida de tejido adiposo en la menor?**
3. **¿Cuál es el plan de manejo multidisciplinario**
4. **¿Cuáles son las metas terapéuticas con el medicamento solicitado?**
5. **¿Cuál es la evidencia científica robusta que soporta la seguridad y eficacia del medicamento solicitado en el manejo de la patología con que cursa la paciente?**

3.9.76. El 10 de Octubre de 2016, el grupo de Autorizaciones y Licencias para Importación y Exportación de la Dirección de Operaciones Sanitarias, presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición al radicado 2016140580 del 6 de octubre de 2016 allegado por BR Pharma International. Para el producto Lomitapide 10 mg cápsulas, frasco por 28 cápsulas, 3 frascos.

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. **Tolerancia del medicamento, el análisis de los factores que están afectando el alcance de la meta (Adherencia a actividad física y plan nutricional)**
2. **Describir los beneficios clínicos obtenidos con el uso del producto autorizado hasta el momento actual.**
3. **Allegar reporte de pruebas de funcionamiento hepático.**

3.9.77. El 10 de Octubre 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016092056 del 8 de

octubre de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.A. Para el producto Sofosbuvir 400 mg tabletas, 6 frascos por 28 tabletas cada uno.

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 reporte de genotipificación y adjuntando copia de documento de identidad legible, 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

3.9.78. El 11 de Octubre 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 a la Urgencia Clínica de solicitud de importación correspondiente al radicado 2016142051 del 7 de octubre de 2016 allegado por Boehringer Ingelheim S.A. Para el Producto Nintedanib cápsulas 150 mg, 1 caja por 70 cápsulas, 3 cajas por 70 cápsulas

CONCEPTO. Revisada la información allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra:

- No adjuntan resultados de pruebas de función pulmonar recientes (según guías ALAT el tratamiento de los pacientes con FPI con medicamentos está indicado en pacientes con capacidad vital forzada mayor del 50% y Difusión pulmonar de monóxido de carbono DLCO mayor de 35%)
- Historia clínica no describe análisis de los antecedentes exposicionales que describen los estudios de 2013 y 2014 (Folios 74 al 76 asbesto?) Y no hay información de datos ocupacionales, ni descripción de descarte de toxicidad de medicamentos, o el estudio de enfermedad del colágeno.

Por lo tanto se considera que el interesado debe allegar:

- Resultados de las pruebas de función pulmonar recientes que incluyan CVF y DLCO
- Historia clínica ampliada del médico especialista tratante que incluya el análisis de los antecedentes exposicionales, ocupacionales, descarte de la toxicidad de medicamentos usados y el resultado del estudio de enfermedades del colágeno.
- En el caso de que los resultados de la CVF y DLCO no se encuentren dentro de lo estipulado por las guías internacionales para inicio de tratamiento con medicamentos, adjuntar la evidencia científica que demuestre seguridad y eficacia de Nintedanib en el tratamiento de pacientes con capacidad vital forzada menor del 50% y Difusión pulmonar de monóxido de carbono menor de 35%

3.9.79. El 11 de Octubre 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016141744 del 7 de octubre de 2016 allegado por Global Market Alliance S.A.S. Para el producto Levotiroxina 125mg tabletas, 7 cajas por 28 tabletas.

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 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

3.9.80. El 11 de Octubre 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016142040 del 7 de octubre de 2016 allegado por BR Pharma International. Para el producto Lomitapide 10 mg cápsulas, frasco por 28 cápsulas, 3 frascos

CONCEPTO. Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y modificación de paraclínicos como respuesta al 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 monitoreo estricto de función hepática y cardiovascular además de 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

3.9.81. El 11 de Octubre 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016141745 del 7 de octubre de 2016 allegado por Audifarma S.A. Para el producto Pirfenidona 267mg, 1 frasco 270.

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. Cómo ha sido la respuesta clínica y la tolerabilidad con el medicamento que se autorizó en abril de 2016 y que lleva usando desde 2014 a dosis de 267 mg cada 8 horas?
- 2.Cuál es la tendencia de la CV y de DLCO con el uso del medicamentos en dosis de 3 tab x 267 mg/día? Desde año 2014?
3. Precisar uso de las tabletas autorizadas en abril de 2016 (fecha de inicio y fecha estimada de duración) y que según la Historia clínica la paciente refiere uso de 1 tableta cada 8 horas?

3.9.82. El 11 de Octubre 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016141533 del 7 de octubre de 2016 allegado por Amgen Biotecnológica S.A.S. Para el producto Blinatumomab 35mcg polvo.

CONCEPTO. Revisada la información allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que se han utilizado los medicamentos disponibles en el mercado para el manejo de la Leucemia linfocítica aguda cromosoma Philadelphia negativo, que se encuentra en refractariedad y recaída. Frente al balance riesgo beneficio realizado por el equipo de cuidado médico y del plan de trasplante, se considera aprobar el uso del medicamento solicitado. Se requiere que el médico tratante establezca el plan de monitorización y vigilancia de los riesgos de la paciente frente a los eventos adversos reportados en los ensayos clínicos del Blinatumomab que incluyen síndrome de liberación de citoquinas (CRS), alteraciones hematológicas, hepáticas, inmunológicas y toxicidad neurológica. Deben 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.

3.9.83. El 11 de Octubre 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 solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación correspondiente al radicado 2016115808 del 23 de agosto de 2016 allegado por Astrazeneca Para el Producto Olaparib 50mg, 24 frascos.

CONCEPTO. Una vez evaluada la información disponible y la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que a pesar de que no se ha aprobado la evaluación

farmacológica por no disponer de resultados finales de sobrevida global aunque con sobrevida libre de progresión favorable en las pacientes que cursan con carcinoma seroso papilar moderadamente diferenciado de alto grado con invasión linfovascular en ovarios con mutación BRCA 1 y BRCA 2, la Sala considera aprobar el uso del medicamento por tratarse de un caso excepcional en donde se han agotado recursos terapéuticos, para lo cual el médico tratante debe establecer la monitorización y vigilancia de acuerdo con el plan de gestión de riesgo frente a los eventos descritos en los estudios con el uso del medicamento en mención (Trastornos metabólicos y nutricionales, gastrointestinales, hematológicos, respiratorios e Interacciones con otros productos medicinales), contar con el consentimiento informado de la paciente y enviar al Invima un resumen mensual de los resultados obtenidos con el uso del Olaparib . Se recuerda que el medicamento se autoriza como vital no disponible. (No como parte de un programa, ni de ensayo clínico) Se reitera 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

3.9.84. El 11 de Octubre 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 a la Urgencia Clínica de solicitud de importación correspondiente al radicado 2016141746 del 7 de octubre de 2016 allegado por Audifarma S.A. Para el Producto Anagrelide 0.5mg capsula, 2 frascos por 100 capsulas.

CONCEPTO. Revisada la información allegada, se evidencia buena tolerancia y mantenimiento de niveles plaquetarios 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. En el próximo control debe allegar reporte Biopsia de Medula Ósea con estudio de Retículo. 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.

3.9.85. El 11 de Octubre 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 a la Urgencia Clínica de solicitud de importación correspondiente al radicado 2016141840 del 7 de octubre de 2016 allegado por Amgen Biotecnológica S.A.S. Para el Producto Evolocumab 140mg/1mL solución inyectable, 12 viales.

CONCEPTO. Teniendo en cuenta el riesgo asociado al uso de los medicamentos, los soportes presentados para documentar la eficacia y seguridad de Evolocumab del medicamento y la documentación allegada, la sala especializada de Medicamentos y Productos Biológicos evidencia que:

1. No se encuentra que hayan descartado otras causas de Hipercolesterolemia: Hipotiroidismo, Síndrome Nefrótico, Insuficiencia Renal, Diabetes Mellitus, Consumo de alcohol, Colestasis, Insuficiencia Hepática, Dieta rica en grasa saturada y colesterol, Fármacos: andrógenos, ciclosporina, amiodarona, esteroides, ácido retinoico, entre otros.
2. La información enviada no aclara el uso a dosis plenas tolerables de las estatinas (Medicamento, dosis, duración del uso y resultados)
3. No se encuentra cuál es la meta terapéutica con el inicio en enero de 2016 de la Rosuvastatina y el ezetimibe (niveles de lípidos, tiempo para alcanzar este nivel) y análisis para definir si hay o no logro de esta meta
4. No se detalla el seguimiento a la adherencia al tratamiento integral (Plan nutricional? Actividad física?)
5. No adjuntan reportes de estudio de función hepática, ni seguimiento a creatina-fosfocinasa
6. No adjuntan plan de seguimiento previsto para el uso del medicamento solicitado
7. No informan si hay reporte de estudios genéticos de la hipercolesterolemia

Por lo tanto se requiere copia de la Historia clínica legible e institucional donde el médico tratante de respuesta a estos hallazgos.

3.9.86. El 13 de Octubre 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016143831 del 11 de octubre de 2016 allegado por BR Pharma International. Para el producto Lomitapide 10 mg cápsulas, frasco por 28 cápsulas, 5 frascos.

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

1. Reporte de niveles de LDL actualizados
2. Precisar metas terapéuticas (Describen ajuste de dosis a 15mg/día)
3. Copia de reporte de la confirmación genética descrita en la Historia Clínica
4. En la formula medica se debe corregir la presentación del producto (describen capsulas y tabletas)

3.9.87. El 11 de Octubre 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016132335 del 20 de septiembre de 2016 allegado por Shire Colombia S.A.S Para el producto Inhibidor C1 esterasa 500 UI polvo liofilizado, 48 viales.

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 historia clínica, allegando aclaración relacionada con la prescripción médica, los reportes paraclínicos solicitados y medicamentos utilizados en este paciente 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

3.9.88. El 11 de Octubre 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016142548 del 10 de octubre de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.A. Para el producto Tolvaptan 15 mg tabletas, caja por 18 tabletas.

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:

1. Ampliación de la historia clínica donde alleguen criterios clínicos, paraclínicos para la realización del diagnóstico de Enfermedad Renal Poliquística dominante.
2. Los Criterios mediante los cuales se descartaron los diagnósticos diferenciales, (Enfermedad quística adquirida, Quistes simples, Esclerosis tuberosa, Síndrome de Von Hippel – Lindau, Enfermedad por mutaciones en el gen HNF1B, Enfermedad Medular quística, Síndrome orofaciodigital, Espongiosis renal).
3. Ampliar la descripción del estudio imagenológico (número de quistes por riñón, tamaño de los quistes)
4. Ampliación de antecedentes personales y familiares
5. Ajustar la Prescripción médica a lo estipulado en el Decreto 2200/2005.
6. Allegar el plan de monitorización para el uso del producto solicitado.
7. El resumen de Historia clínica debe ajustarse a lo estipulado en Resolución 3374/2000

3.9.89. El 11 de Octubre 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016142544 del 10 de octubre de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.A. Para el producto Sofosbuvir 400 mg tabletas, 3 frascos por 28 tabletas cada uno.

CONCEPTO. Revisada la información allegada se evidencia que la paciente cursa con contraindicaciones para el uso de las alternativas disponibles en el mercado para la Hepatitis C genotipo 1B, 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

3.9.90. El 11 de Octubre 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016142551 del 10 de octubre de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.A. Para el producto Tolvaptan 15 mg tabletas, caja por 18 tabletas.

CONCEPTO. Revisora considera que el interesado debe allegar historia clínica legible e institucional, realizada por el médico tratante donde se describan:

1. Ampliación de la historia clínica donde alleguen criterios clínicos, paraclínicos para la realización del diagnóstico de Enfermedad Renal Poliquística dominante.
2. Los Criterios mediante los cuales se descartaron los diagnósticos diferenciales, (Enfermedad quística adquirida, Quistes simples, Esclerosis tuberosa, Síndrome de Von Hippel – Lindau, Enfermedad por mutaciones en el gen HNF1B, Enfermedad Medular quística, Síndrome orofaciodigital, Espongiosis renal).
3. Ampliar la descripción del estudio imagenológico (número de quistes por riñón, tamaño de los quistes)
4. Ampliación de antecedentes personales y familiares
5. Ajustar la Prescripción médica a lo estipulado en el Decreto 2200/2005.
6. Allegar el plan de monitorización para el uso del producto solicitado.
7. El resumen de Historia clínica debe ajustarse a lo estipulado en Resolución 3374/2000

3.9.91. El 11 de Octubre 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 a la Urgencia Clínica de solicitud de importación correspondiente al radicado 2016142541 del 10 de octubre de 2016 allegado por Strenuus Marketing S.A. Para el Producto Anagrelide 0.5mg capsula, 1 frasco por 100 capsulas.

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. Aclarar la dosis prescrita a utilizar, frente a las diferentes posologías en los soportes allegados.
2. Allegar estado funcional actual de la paciente.
3. Describir como fue la respuesta con el uso del medicamento mientras lo recibió
4. Adjuntar reporte en físico de paraclínicos actualizados, ya que el reportado no evidencia fecha.

3.9.92. El 13 de Octubre 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 a la Urgencia Clínica de solicitud de importación correspondiente al radicado 2016137493 del 3 de octubre de 2016 allegado por Gestifarma S.A.S. Para el Producto Sofosbuvir 400 mg tabletas, 1 frasco por 28 tabletas.

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.

Se recuerda al interesado que esta autorización corresponde a un medicamento Vital No disponible no aplica para ensayos clínicos ni programas.

3.9.93. El 13 de Octubre 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, solicita emitir concepto técnico frente a la solicitud de importación al radicado 2016143925 del 12 de octubre de 2016 allegado por Audifarma S.A.S/Shire Colombia S.A.S Para el producto Inhibidor C1 esterasa 500 UI polvo liofilizado, 104 viales.

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:

Allegar evaluación del estado funcional del paciente y seguimiento donde incluya hemograma, pruebas de función hepática, función renal y perfil lipídico, análisis de orina y enzimas musculares (aldolasa, CPK).

3.10. DERECHOS DE PETICIÓN

3.10.1 MIDAZOLAM

Radicado : 16090647
Fecha : 26/08/2016
Interesado : Humax Pharmaceutical S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evaluar el concepto emitido en el Acta No. 14 de 2016, numeral 3.6.1, teniendo en cuenta que Humax Pharmaceutical, como titular y responsable de varios de los medicamentos registrados ante el INVIMA con sustancia activa Midazolam en forma farmacéutica solución inyectable, ha podido comprobar en publicaciones internacionales , que el alcohol bencílico exhibe los menores índices de toxicidad entre las sustancias de su mismo grupo, así mismo los porcentajes utilizados dentro de las formulaciones, están dentro de los límites establecidos en dichas publicaciones.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegad, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustarse a las condiciones establecidas mediante concepto emitido en Acta No. 14 de 2016., numeral 3.6.1.

3.10.2 RADICADO 16093583

Radicado : 16093583
Fecha : 02/09/2016
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, evaluar al información clínica aportada junto con la solicitud radicada con el número 2015160206, a fin de determinar la seguridad y eficacia de la indicación: *En combinación con tadalafilo para reducir el riesgo de falla clínica (Un*

compuesto de muerte, hospitalización por HAP, progresión de la enfermedad y respuesta clínica no satisfactoria) y para aumentar la respuesta clínica satisfactoria la habilidad para ejercitarse para el producto Volibris.

De negarse a esta evaluación, el interesado solicita indicar cual es el argumento legal y/o clínico para que la comisión Revisora hubiera negado la adición de la indicación de reducción de riesgo de falla clínica por Hipertensión Arterial Pulmonar Crónica para el producto Volibris, cuyo principio activo es Ambrisentán, cuando este es utilizado en combinación con Tadalafilo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos aclara que la información allegada no permite concluir favorablemente sobre el balance riesgo beneficio en la indicación solicitada dado que en la misma no hay una evidencia clara de la real utilidad de la adición de tadalafilo al ambrisentan para el tratamiento de la HAP, pues si bien en el estudio allegado la variable de desenlace combinada muestra un aparente beneficio en los primeros meses, este beneficio está dado por disminución en el número de hospitalizaciones y en la progresión de la enfermedad, pero genera dudas en cuanto a un posible aumento de mortalidad en el grupo de los pacientes que recibieron los dos medicamentos; tampoco se encuentra diferencia en la respuesta clínica a largo plazo, ni cambio en el estado funcional. Por lo tanto, se hace necesario una mayor información clínica con estudios de mayor casuística y tiempo de seguimiento que permita concluir sobre el balance riesgo beneficio de la adición de tadalafilo al tratamiento de pacientes con HAP grupo 1 de la OMS clases II y III que reciben ambrisentan.

3.11. CONSULTAS

3.11.1 SOLUTION POUR L'HYDRATATION ET LA LUBRIFICATION DE L'OEIL - SOLUCIÓN DE HIDRATACIÓN Y LUBRICACIÓN PARA LOS OJOS

Radicado : 16089446
Fecha : 21/08/2016
Interesado : Dirección de Dispositivos Médicos y Otras Tecnologías

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto, en el sentido de establecer si el producto

citado anteriormente es considerado como medicamento de acuerdo con el siguiente uso:

“Solución para administrar en el ojo o sobre los lentes de contacto. Se utiliza en caso de molestias, escozor, o irritación del ojo. Dichos síntomas pueden ser causados por factores externos como el viento, el humo, la contaminación, el polvo, una exposición a condiciones climáticas soleadas o frías, calefacción, aire acondicionado, viajes en avión, trabajo continuo frente a pantalla del computador. Es una solución acuosa estéril, sin conservantes, hipotónica y con pH neutro. Con propiedades protectoras, antioxidantes e hidratantes”

(Citado textualmente del uso diligenciado en el formulario del radicado 2016050822)

Composición:

NOMBRE DE LOS INGREDIENTES	FUNCIÓN	FORMULA		
		MG/5ML	MG/10ML	G/100ML
TREHALOSA	AGENTE LUBRICANTE HIDRATANTE	150.00	300.0	3.0
HIALURONATO DE SODIO	AGENTE LUBRICANTE HIDRATANTE	7.50	15.0	0.15
CLORURO DE SODIO	AGENTE IONIZANTE	13.00	26.0	.026
TROMETALOL	TAMPÓN DE PH	6.05	12.1	.121
ACIDO CLORHÍDRICO, CONCENTRADO	AJUSTE DE PH	PH 7.2	PH 7.2	PH 7.2
AGUA PARA LAS INYECCIONES	VEHÍCULO	5ML	10ML	100ML

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que dada la composición y las indicaciones del producto es medicamento.

3.11.2 RADIESSE (+) LIDOCAINE, INYECTABLE IMPLANT / IMPLANTE INYECTABLE

Radicado : 16089445
 Fecha : 24/08/2016
 Interesado : Dirección de Dispositivos Médicos y Otras Tecnologías

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto, en el sentido de establecer si el producto

citado anteriormente es considerado como medicamento de acuerdo con el siguiente uso y componentes:

“Indicaciones de usos: Radiesse® (+) Lidocaine implante inyectable está indicado para la implantación subcutánea para la corrección de arrugas y pliegues faciales de moderados a severos, tales como los pliegues nasolabiales

Componentes y composición (Expresada con nombre genérico y/o Químico):
 Clorhidrato de lidocaína USP (70%). Agua para inyectables USP (c.s.p. 0,8 cc o 1,5 cc), Glicerina USP (15% P/P), Carboximetil celulosa sódica (2,6 – 3,25% p/v), Fosfatos sódicos (Fosfato de sodio dibásico, fosfato monobásico de sodio) (50 mM), hidroxiapatita de calcio (30% v/v)”

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que dada la composición y debido a que tiene un efecto farmacológico debe ser considerado como medicamento.

3.12. ACLARACIONES

3.12.1 SENSINIL 2%

Expediente : 19954775
 Radicado : 2015071919
 Fecha : 2015/06/05
 Interesado : Epicurofarma S.A.S

Composición: Cada mL contiene 20mg de Lidocaina

Forma farmacéutica: Inyectables

Indicaciones: Anestésico Local

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, pacientes con miastenia grave, epilepsia, falla en la conducción cardíaca, hipotensión, daño hepático. embarazo y lactancia.

El Grupo de Medicamento y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión revisora la inclusión en normas farmacológicas mediante acta de los productos que contienen como principio activo lidocaína libre anhidra en concentraciones de 20 mg/mL, por cuanto la norma

farmacológica 7.2.0.0.N10 se refiere a: Lidocaina Clorhidrato, solución inyectable, 2%-200 mg /Ampolla (10 mL).

Hay varios Registros Sanitarios aprobados que refieren la concentración de Lidocaína en base anhidra.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora incluye en la Norma Farmacológica 7.2.0.0.N10 lidocaína clorhidrato equivalente a lidocaína libre 20 mg/mL.

3.12.2. ACETAMINOFÉN CON CAFEÍNA TABLETAS

Expediente : 19908960
Radicado : 2016085277
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta 22 de 2016 numeral 3.1.9.3., en el sentido de corregir la versión de la información prescriptiva la cual corresponde a la INFORMACION PRESCRIPTIVA ACETAMINOFÉN – CAFEÍNA Versión Acetaminofén CCSI V1.0 LRC 5 – Nov-2.015 + GLU V 4 - LRC-22-Nov-2013 Revisión Junio 2016 y no como aparece en el acta mencionada.

3.12.3. REVLIMID® 15 mg capsulas

Expediente : 19999701
Radicado : 2015126548 / 2016066589
Interesado : Industrial Farmacéutica Unión de Vértices de Tecnofarma S.A.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta 22 de 2016 numeral 3.3.3., en el sentido de indicar que para el producto de la referencia se aprueban:

- Modificación de indicaciones
- Inserto versión REV PI COL_SIN MCL_003/MAR/15 (REV 20 03/15)

Siendo las Nuevas indicaciones:

Síndrome mielodisplásico de riesgo bajo a intermedio y con delección 5q. En mieloma múltiple en combinación con dexametasona.

3.12.4. REBIF® 44 µg/0.5mL SOLUCION INYECTABLE REBIF® 44 µg/0.5mL MULTIDOSIS

Expediente : 19900426 / 20013593
Radicado : 2015111788 / 2016048242 – 2015111789 / 2016048239
Interesado : Merck S.A.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 23 de 2016, numeral 3.4.3., en el sentido indicar que el usuario presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No 23 de 2015 numeral 3.4.27 y no como aparece en el acta de la referencia.

3.12.5. RELVAR ELLIPTA 100 mcg/25mcg

Expediente : 20096310
Radicado : 2016086481

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta 23 de 2016 numeral 3.4.7, en el sentido de indicar que la versión del Inserto y de la Información para Prescribir aprobada es la siguiente:

- Inserto versión GDS07/IPI08 de fecha 12 de Junio de 2015
- Información para prescribir versión GDS07/IPI08 de fecha 12 de Junio de 2015

3.12.6. LIFERTRON PLUS

Expediente : 19949361
Radicado : 2015093635
Fecha : 2015/10/13
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: DI- Alfatocoferil Acetato / Vitamina E Sintética (Equivalente A 400,00ui De Vitamina E) - Vitamina A Palmitato (1,700,000ui) (Equivalente A 5000,00ui De Vitamina A) - L (+) Selenio metionina 5000,00 Mcg/G (Equivalente A 200,00mcg De Selenio) - Óxido De Zinc 80.35% Zn (Plomo <10ppm) (Equivalente A 40,00mg De Zinc) –

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones: Deficiencia de vitaminas A y E, minerales, zinc y selenio.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes. Hipervitaminosis A y E.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la composición cualicuantitativa (concentración de vitaminas y minerales) del producto, sus Indicaciones, contraindicaciones y advertencias y condición de venta, dando cumplimiento a lo establecido en la norma farmacológica 21.4.2.3 N10 y teniendo en cuenta que la cantidad reportada sobrepasan los valores de referencia diarios pero no el Nivel de ingesta máximo tolerable para suplementos dietarios establecidos en el anexo 1 del Decreto 3863 de 2008; es necesario contar con dicha información para continuar con el proceso de evaluación de la solicitud de renovación del Registro Sanitario allegada bajo radicado No. 2015093635 del 22/07/2015, expediente: 19949361. La información farmacológica solicitada actualmente es la siguiente: Indicaciones (del registro): Suplemento de dietas deficientes en los componentes de la formula, complemento dietético. Contraindicaciones y advertencias: Ninguna conocida. Condición de venta: Con receta médica Tener en cuenta los conceptos de la Sala Especializada emitidos para este mismo producto: Acta No. 34 de 2004 numeral 2.3.3.

Concepto: La Comisión Revisora no acepta el producto por cuanto se desconocen patologías generadas por deficiencias selectivas de los componentes de la fórmula propuesta, adicionalmente la concentración de zinc supera lo aceptado en Norma Farmacológica. Acta No. 09 de 2005 numeral 2.12.1

Concepto: Revisada la información presentada por el interesado para el producto en respuesta, al Acta No. 34 de 2004 numeral 2.3.3 la Comisión Revisora, la considera adecuada y recomienda su aceptación. La respuesta que allegó el interesado con respecto a lo conceptuado en el Acta No. 34 de 2004 numeral 2.3.3 fue la siguiente: El laboratorio Procaps S.A. solicita la inclusión de su producto en normas, dado que existe el producto Acevital Tabletas de Laboratorios Lutecia De Colombia S.A., el cual contiene los mismos principios activos y en las misma cantidades que el producto de Procaps y para el cual el INVIMA concedió Registro Sanitario número INVIMA 2002M-0001858. Se informa a la Sala Especializada que actualmente el Registro Sanitario citado por el interesado está cancelado desde el año 2011.

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

3.12.7. PEDIIVIT JALEA

Expediente : 19942637
Radicado : 15115069
Fecha : 28/10/2015
Interesado : Procaps S.A.

Composición: Cada 100 mL contiene ácido ascórbico 1000 mg, gluconato ferroso dihidrato (equiv. a 16 mg/5mL de hierro) 2764 mg, nicotinamida 200 mg, piridoxina clorhidrato (vitamina B6) (equiv. a 1,3mg/5mL de piridoxina) 32 mg, riboflavina 5 fosfato sódica (equiv. a 2mg/5mL de riboflavina) 54,8 mg, tiamina clorhidrato (equiv. a 2,0mg/5mL de tiamina) 50,8 mg, vitamina A palmitato (equivalente a 3400UI/5ml de vitamina A) 40 mg, cianocobalamina(vitamina B12) (1:1000) (equivalente. a 5 µg/5 mL de cianocobalamina) 100 mg, vitamina E sintética/ DL-alfatocoferil acetato (equiv. a 8,33UI/5mL de vitamina E 166,6 mg, vitamina D3 1000000UI/g (equiv.a 500UI/5mL de vit. D) 10 mg

Forma farmacéutica: Jalea

Indicaciones: Suplemento vitamínico con hierro

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, respuesta al concepto emitido en el Acta No. 08 de 2015, numeral 3.12.24, con el fin de justificar el uso del producto Pedivait Jalea como suplemento vitamínico para niños menores de dos años.

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

Para dar cumplimiento al artículo 15 de la Resolución 2014033531 de 2014 se deja constancia en la presente acta que los asuntos relacionados con los numerales del 3.1.1., al 3.12, corresponden a casos relacionados con el otorgamiento, modificación, renovación, llamado revisión de oficio y o cualquier otro trámite asociado a registros sanitarios que requieren de la expedición del correspondiente acto administrativo por parte de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, lo anterior sin perjuicio de la revisión integral de la presente acta, que deberá surtirse al interior de dicha Dependencia.

Siendo las 13:00 del día 06 de Octubre de 2016, se da por terminada la sesión extraordinaria – presencial.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

**LUCÍA DEL ROSARIO ARTEAGA DE
GARCÍA**
Miembro SEMPB Comisión Revisora

**MARIO FRANCISCO GUERRERO
PABÓN**
Miembro SEMPB Comisión Revisora

FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL GUTIERREZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria Ejecutiva SEMPB Comisión Revisora

LUZ HELENA FRANCO CHAPARRO
Secretaria Técnico de la Sala Especializada de Medicamentos
y Productos Biológicos de la Comisión Revisora