

COMISIÓN REVISORA
SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 22 SEGUNDA PARTE

SESIÓN ORDINARIA - PRESENCIAL

05, 06, 07 y 08 DE SEPTIEMBRE DE 2016

ORDEN DEL DÍA

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**
 - 3.1.5 NUEVA FORMA FARMACÉUTICA**
 - 3.1.7. INCLUSIÓN EN NORMAS FARMACOLÓGICAS**
 - 3.1.11. NUEVA VIA DE ADMINSTRACIÓN**
 - 3.2. ESTUDIOS FARMACOCINETICOS**
 - 3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES**
 - 3.6. INFORMES DE SEGURIDAD**
 - 3.12. ACLARACIONES**
 - 3.16. UNIFICACIONES**

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

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

Dra. Lucía del Rosario Arteaga de García

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

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Se aprueban las Actas:

Acta No. 20 Primera parte de 2016 SEMPB
Acta No. 20 Segunda parte de 2016 SEMPB
Acta No. 21 Primera parte de 2016 SEMPB
Acta No. 21 Segunda parte de 2016 SEMPB

3. TEMAS A TRATAR

3.1.5 NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

3.1.5.1. INMUKEM

Expediente : 20109204
Radicado : 2016061573
Fecha : 10/05/2016
Interesado : RB Pharmaceuticals S.A.S.
Fabricante : Alkem Laboratories LTD

Composición: Cada mL de suspensión oral contiene micofenolato de mofetilo 200 mg

Forma farmacéutica: Polvo oral para reconstituir a suspensión

Indicaciones: El micofenolato de mofetilo está indicado para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes que recibieron trasplante alogénico renal, cardíaco o hepático. El micofenolato de mofetilo deberá utilizarse concomitantemente con ciclosporina y corticosteroides.

Contraindicaciones: Se han observado reacciones alérgicas a micofenolato de mofetilo; por lo tanto, el micofenolato de mofetilo está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al micofenolato de mofetilo, al ácido micofenólico o a cualquiera de los componentes del medicamento.

Precauciones y Advertencias:

Toxicidad Embriofetal:

El micofenolato de mofetil (MMF) puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. El uso de MMF durante el embarazo se asocia con un mayor riesgo de pérdida del embarazo en el primer trimestre y un aumento del riesgo de malformaciones congénitas, especialmente en el oído externo y otras anomalías faciales incluyendo labio y paladar leporino y anomalías de las extremidades distales, corazón, esófago y riñón.

Prevención de la exposición en embarazo y planeación:

Las mujeres con potencial reproductivo deberán estar conscientes del aumento del riesgo de pérdida del embarazo en el primer trimestre y de malformaciones congénitas y deberán ser orientadas sobre la prevención y planificación del embarazo y la recomendación de pruebas de embarazo y métodos de anticoncepción.

Linfoma y Malignidad:

Los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor con combinación de medicamentos, incluyendo micofenolato de mofetilo, como parte de un régimen inmunosupresor están en mayor riesgo de desarrollar linfomas y otros tumores malignos, principalmente en la piel. El riesgo parece estar relacionado con la intensidad y la duración de la inmunosupresión más que con el uso de cualquier agente específico.

Como es habitual en los pacientes con mayor riesgo de cáncer de piel, la exposición a la luz solar y a la luz UV deberá limitarse mediante el uso de ropa protectora y utilizar un protector solar con un factor de protección alto.

Se desarrollaron enfermedades linfo-proliferativas o linfomas en el 0,4% al 1% de los pacientes tratados con micofenolato de mofetilo (2 g o 3 g) con otros agentes inmunosupresores en los ensayos clínicos controlados de pacientes con trasplante renal, cardíaco y hepático.

En los pacientes pediátricos, no se han observado otros tumores malignos, además del trastorno linfoproliferativo (2/148 pacientes).

Combinación con otros agentes Inmunosupresores:

El micofenolato de mofetilo se ha administrado en combinación con los siguientes agentes en ensayos clínicos: la globulina antitimocítica (ATGAM®), OKT3 (Orthoclone OKT3), ciclosporina (Sandimmune®, Neoral®) y corticosteroides. No se ha determinado

la eficacia y seguridad de la utilización de micofenolato de mofetilo en combinación con otros agentes inmunosupresores.

Infecciones Graves:

Los pacientes que reciben inmunosupresores, incluyendo micofenolato de mofetilo, están en mayor riesgo de desarrollar infecciones bacterianas, fúngicas, protozoarias y víricas nuevas o reactivadas, incluyendo infecciones oportunistas. Estas infecciones pueden conllevar a graves resultados, incluyendo resultados fatales. Debido al peligro de supresión excesiva del sistema inmunológico que puede aumentar la susceptibilidad a la infección, la combinación de la terapia inmunosupresora debe utilizarse con precaución.

Infecciones Virales Nuevas o Reactivadas:

La nefropatía asociada a poliomavirus (NAP), la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), asociada al virus JC, infecciones de citomegalovirus (CMV), la reactivación de la hepatitis B (HBV) o la hepatitis C (HVC) han sido reportadas en pacientes tratados con inmunosupresores, incluyendo el micofenolato de mofetilo. La reducción de la inmunosupresión se debe considerar para los pacientes que presenten evidencia de infecciones víricas nuevas o reactivadas. Los médicos también deben considerar el riesgo que la reducción de la inmunosupresión representa para el funcionamiento del aloinjerto.

La nefropatía asociada a poliomavirus (NAP), especialmente debido a la infección del virus BK, se asocia con resultados graves, como el deterioro de la función renal y la pérdida del injerto renal. Monitorear al paciente puede ayudar a detectar pacientes con riesgo de NAP.

LMP, que a veces es mortal, comúnmente se presenta con hemiparesia, apatía, confusión, deficiencias cognitivas, y ataxia. Los factores de riesgo para LMP incluyen el tratamiento con terapias inmunosupresoras y deterioro de la función inmune. En pacientes inmunodeprimidos, los médicos deben considerar la LMP en el diagnóstico diferencial de pacientes que reportaron síntomas neurológicos y la consulta con un neurólogo debe ser considerada como clínicamente indicado.

El riesgo de la viremia por CMV y la enfermedad por CMV es más alta entre los receptores de trasplante seronegativos para CMV en el momento del trasplante que reciben un injerto de un donante CMV seropositivos. Los enfoques terapéuticos para la limitación de la enfermedad por CMV existen y deben ser proporcionados de manera rutinaria. Monitorear al paciente puede ayudar a detectar pacientes con riesgo de enfermedad por CMV.

La reactivación viral ha sido reportada en pacientes infectados con HBV o HCV. Se recomienda monitorear a los pacientes infectados con hepatitis B o C en busca de signos clínicos y de laboratorio de infecciones activas de HBV o HCV.

Neutropenia:

La neutropenia grave [recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $<0,5 \times 10^3/\text{mcl}$] se desarrolló en un máximo de 2,0% de los pacientes sometidos a trasplante renal, hasta el 2,8% de trasplantados cardiacos, y hasta el 3,6% de trasplantados hepáticos que recibían 3 g diarios de micofenolato de mofetilo. Los pacientes que reciben micofenolato de mofetilo deben ser monitorizados para la neutropenia. El desarrollo de neutropenia puede estar relacionado con micofenolato de mofetilo en sí mismo, medicaciones concomitantes, infecciones virales, o alguna combinación de estas causas.

Si se desarrolla neutropenia (RAN $<1,3 \times 10^3/\text{mcl}$), la dosificación con micofenolato de mofetilo debe ser interrumpida o reducir la dosis, realizar las pruebas de diagnóstico adecuados, y manejar al paciente adecuadamente. La neutropenia se ha observado con mayor frecuencia en el período comprendido entre 31 y 180 días después del trasplante en pacientes tratados para la prevención del rechazo renal, cardiaco y hepático.

Se les debe indicar a los pacientes que reciben micofenolato de mofetilo que reporten inmediatamente cualquier evidencia de infección, hematomas inesperados, hemorragias o cualquier otra manifestación de depresión de la médula ósea.

Aplasia Pura de Células Rojas (APCR):

Los casos de aplasia pura de células rojas (APCR) han sido reportados en pacientes tratados con micofenolato de mofetilo en combinación con otros agentes inmunosupresores. El mecanismo por los cuales el micofenolato de mofetilo provoca APCR es desconocida; la contribución relativa de otros inmunosupresores y sus combinaciones en un régimen de inmunosupresión también son desconocidos.

En algunos casos, APCR resultó ser reversible con la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento de micofenolato de mofetilo. En los pacientes trasplantados, sin embargo, la reducción de la inmunosupresión puede colocar el injerto en riesgo.

Embarazo:

Las mujeres con potencial reproductivo deben ser conscientes del aumento del riesgo de pérdida del embarazo en el primer trimestre del embarazo y de las malformaciones congénitas, además, deben ser asesoradas sobre la prevención y la planificación del embarazo.

La planificación del embarazo:

Para las pacientes que están considerando el embarazo, se deberán considerar los inmunosupresores alternativos con menor potencial de toxicidad embriofetal. Los riesgos y beneficios de micofenolato de mofetil se deben discutir con la paciente.

Desórdenes Gastrointestinales:

La hemorragia gastrointestinal (que requiere hospitalización) se ha observado en aproximadamente 3% de los pacientes con trasplante renal, en 1,7% de trasplantados cardíacos, y en 5,4% de los pacientes con trasplante hepático tratados con 3 g de micofenolato de mofetil diarios. En los pacientes pediátricos con trasplante renal, fueron observados 5/148 casos de hemorragia gastrointestinal (que requirieron hospitalización).

Pocas veces se han observado perforaciones gastrointestinales. La mayoría de los pacientes que recibieron micofenolato de mofetil también recibían otros medicamentos conocidos por estar asociados con estas complicaciones. Los pacientes con úlcera péptica activa fueron excluidos de la inscripción en los estudios con micofenolato de mofetil. Dado que el micofenolato de mofetil se ha asociado con una mayor incidencia de eventos adversos del sistema digestivo, incluyendo casos poco frecuentes de ulceraciones del tracto gastrointestinal, hemorragia y perforación, el micofenolato de mofetil se debe administrar con precaución en pacientes con enfermedad activa grave del aparato digestivo.

Pacientes con Insuficiencia Renal:

Los sujetos con insuficiencia renal crónica grave (TFG <25 ml/min/1,73 m²) que han recibido dosis únicas de micofenolato de mofetil mostraron mayor plasma de MPA y AUCs del MPA con respecto a sujetos con menor grado de insuficiencia renal o voluntarios sanos normales. No hay datos disponibles en la seguridad de la exposición a largo plazo a estos niveles de MPAG. Las dosis de micofenolato de mofetil mayores de 1 g dos veces al día administrados a pacientes con trasplante renal debe ser evitado y deben ser cuidadosos.

No hay datos disponibles para los pacientes sometidos a trasplante cardíaco o hepático con insuficiencia renal crónica grave. El micofenolato de mofetil puede ser utilizado en pacientes con trasplante cardíaco o hepático con insuficiencia renal crónica grave si los beneficios potenciales superan los riesgos potenciales. En pacientes con la función renal retardada del injerto después del trasplante, la media de AUC del MPA 0-12 h fue comparable, pero AUC del MPAG 0-12 h fue de 2 veces a 3 veces mayor, en comparación con la observada en pacientes de post trasplante sin función renal del injerto retardada. En los tres estudios controlados de prevención del rechazo renal, hubo 298 de 1483 pacientes (20%) con función retardada del injerto.

Aunque los pacientes con función retardada del injerto tienen una mayor incidencia de ciertos eventos adversos (anemia, trombocitopenia, hiperpotasemia) que los pacientes sin retraso funcional del injerto, estos eventos no fueron más frecuentes en los

pacientes que recibían micofenolato de mofetilo que en los que recibían azatioprina o placebo. No se recomienda el ajuste de la dosis para estos pacientes; sin embargo, deben ser observados cuidadosamente.

Infecciones en Pacientes con Trasplante Cardíaco:

En los pacientes con trasplante cardíaco, la incidencia total de infecciones oportunistas fue aproximadamente 10% mayor en los pacientes tratados con micofenolato de mofetilo que en los que recibieron tratamiento con azatioprina, pero esta diferencia no se asoció con un exceso de mortalidad debido a la infección/sepsis entre los pacientes tratados con micofenolato de mofetilo.

Hubo más infecciones de virus del herpes (H. simplex, H. zoster y citomegalovirus) en pacientes con trasplante cardíaco tratados con micofenolato de mofetilo en comparación con aquellos tratados con azatioprina.

Reacciones adversas:

Las principales reacciones adversas asociadas con la administración de micofenolato de mofetilo incluyen diarrea, leucopenia, sepsia, vomito, y hay evidencia de una frecuencia más alta de cierto tipo de infecciones, por ejemplo infección oportunista. Se ha mostrado que el perfil de eventos adversos asociados con la administración de micofenolato de mofetilo intravenoso es similar al observado luego de la administración de tipos orales de dosis de micofenolato de mofetilo.

Micofenolato de mofetilo oral:

La incidencia de eventos adversos por micofenolato de mofetilo fue determinada en pruebas aleatorias, comparativas, de doble ciego en la prevención del rechazo en pacientes de trasplante renal (2 pruebas activas, 1 placebo de control), cardíaco (1 prueba activa controlada), y hepática (1 prueba activa comprobada).

Geriatría:

Los pacientes mayores (≥ 65 años), particularmente aquellos que reciben micofenolato de mofetilo como parte de un régimen inmunosupresor, pueden estar en riesgo mayor riesgo de contraer ciertas infecciones (incluyendo enfermedad invasiva de tejidos de citomegalovirus [CMV]) y posiblemente hemorragia gastrointestinal y edema pulmonar, en comparación con pacientes más jóvenes.

Los datos de seguridad son resumidos abajo para todas las pruebas controladas en pacientes de trasplante renal (2 pruebas), cardíaco (1 prueba, y hepático (1 prueba). Aproximadamente 53% de los pacientes renales, 65% de los pacientes cardíacos, y 48% de los pacientes hepáticos han sido tratados por más de un año.

Interacciones:

Los estudios de interacción de otros medicamentos con el micofenolato de mofetilo se han adelantado con aciclovir, antiácidos, colestiramina, ciclosporina, ganciclovir, contraceptivos orales, sevelamer, trimetoprima/sulfametoxazol, norfloxacina, y metronidazol. No se han adelantado estudios de interacción con otros medicamentos que pueden ser comúnmente administrados a los pacientes de trasplante renal, cardíaco o hepático. El micofenolato de mofetilo no ha sido administrado concomitantemente con azatiopirina.

Aciclovir:

La coadministración de micofenolato de mofetilo (1 g) y aciclovir (800 mg) a 12 voluntarios sanos no resultó en un cambio significativo en el AUC del MPA ni en el C_{max}. Sin embargo, las AUC del MPAG y del aciclovir plasmáticos crecieron 10.6% y 21.9% respectivamente. Puesto que las concentraciones del MPAG plasmático se incrementan en presencia de insuficiencia renal, así como las concentraciones de aciclovir, existe la posibilidad de que el micofenolato de mofetilo y el aciclovir o su prodroga (eg, valaciclovir) compitan por la secreción tubular, incrementando aún más la concentración de ambos medicamentos.

Antiácidos con hidróxidos de magnesio y aluminio:

La absorción de una dosis única de micofenolato de mofetilo (2 g) decreció cuando se administró a 10 pacientes de artritis reumatoide que también tomaban Maalox® TC (10 ml cuatro veces al día). El C_{max} y la AUC (0-24h) del MPA fueron 33% y 17% más bajos, respectivamente, que cuando el micofenolato de mofetilo se administró solo bajo condiciones de ayuno. El micofenolato de mofetilo puede ser administrado a pacientes que también estén tomando antiácidos que contengan hidróxidos de aluminio y magnesio, sin embargo, se recomienda que el micofenolato de mofetilo y el antiácido no se administren simultáneamente.

Inhibidores de la bomba de protones (PPIs):

Se ha reportado que la coadministración de PPIs (e.g., lansoprazol, pantoprazol) en dosis única a voluntarios sanos, y de múltiples dosis a pacientes de trasplantes que reciben micofenolato de mofetilo, reduce la exposición al ácido micofenólico (MPA). Una reducción aproximada de 30 a 70% en el C_{max} y de 25% a 35% en el AUC del MPA ha sido observada, posiblemente debido a la baja de la solubilidad del MPA en un pH gástrico mayor. El impacto clínico de la exposición reducida al MPA en el rechazo de órganos no ha sido establecido en pacientes de trasplante que reciben PPIs y micofenolato de mofetilo. Puesto que la relevancia clínica no se ha establecido, los PPIs deben usarse con precaución cuando se coadministren a pacientes que estén siendo tratados con micofenolato de mofetilo.

Colestiramina:

Luego de la administración de una dosis única de 1.5 g de micofenolato de mofetilo a 12 voluntarios sanos pretratados con 4 g tres veces al día de colestiramina por 4 días, el AUC del MPA decreció aproximadamente 40%. Esta baja es consistente con la interrupción de la recirculación enterohepática que puede ser causada por el enlace del MPAG recirculante con la colestiramina en el intestino. También se anticipa algún grado de recirculación enterohepática luego de la administración intravenosa de micofenolato de mofetilo. Por lo tanto, no se recomienda que se dé micofenolato de mofetilo con colestiramina u otros agentes que puedan interferir con la recirculación enterohepática.

Ciclosporina:

La farmacocinética de la ciclosporina (Sandimmune®), en dosis de 275 a 415 mg/día no fue afectada por dosis única o múltiples de 1.5 g dos veces al día de micofenolato de mofetilo en 10 pacientes estables de trasplante renal. La AUC (0-12h) media (\pm SD) y el Cmax de la ciclosporina luego de 14 días de múltiples dosis de micofenolato de mofetilo fue 3290 (\pm 822) ngh/ml y 753 (\pm 161) ng/ml, respectivamente, comparado con 3245 (\pm 1088) ngh/ml y 700 (\pm 246) ng/ml, respectivamente, una semana antes de la administración de micofenolato de mofetilo. En pacientes de trasplante renal, la exposición media al MPA (AUC 0-12h) fue aproximadamente 30-50% mayor cuando se administró el micofenolato de mofetilo sin la ciclosporina comparado con la administración conjunta de micofenolato de mofetilo y ciclosporina. Esta interacción se debe a la inhibición de la ciclosporina del transportador de la proteína asociada a la resistencia a múltiples medicamentos 2 (MRP-2) en el tracto biliar, previniendo por lo tanto la excreción del MPAG a la bilis, lo que ocasionaría la recirculación enterohepática del MPA. Esta información debe tomarse en consideración cuando el MMF es usado sin la ciclosporina.

Ganciclovir:

Luego de la administración de una dosis única a 12 pacientes estables de trasplante renal, no se observó ninguna interacción farmacocinética entre el micofenolato de mofetilo (1.5 g) y el ganciclovir (5 mg/kg) intravenoso. Las AUC medias (\pm SD) y el Cmax (n=10) del ganciclovir fueron 54.3 (\pm 19.0) μ gh/ml y 11.5 (\pm 1.8) μ g/ml, respectivamente, luego de la coadministración de los dos medicamentos, comparado con 51.0 (\pm 17.0) μ gh/ml y 10.6 (\pm 2.0) μ g/ml, respectivamente, luego de la administración del ganciclovir únicamente. Puesto que las concentraciones del MPAG plasmático incrementan en presencia de insuficiencia renal, como sucede con las concentraciones de ganciclovir, los dos medicamentos competirán por secreción tubular lo que puede incrementar aún más las concentraciones de ambos medicamentos.

Los pacientes con insuficiencia renal a los que se les coadministró el MMF y el ganciclovir o su prodroga (eg, valganciclovir) deben ser monitoreados cuidadosamente.

Contraceptivos orales:

Un estudio de coadministración de micofenolato de mofetilo (1 g dos veces al día) y contraceptivos orales combinados que contuvieran etinilestradiol (0.02 mg a 0.04

mg) y levonorgestrel (0.05 mg a 0.20 mg), desogestrel (0.15 mg) o gestodeno (0.05 mg a 0.10 mg) fue conducido en 18 mujeres con soriasis a lo largo de 3 ciclos menstruales consecutivos. El AUC (0-24h) promedio fue similar para el etinilestradiol y el 3-keto desogestrel; sin embargo, el AUC(0-24h) promedio de levonorgestrel decreció significativamente en alrededor de 15%. Existió una gran variabilidad entre pacientes (%CV en el rango de 60% a 70%) en los datos, especialmente para el etinilestradiol. Los niveles séricos promedio de LH, FSH y progesterona no fueron afectados significativamente. El micofenolato de mofetilo puede no tener ninguna influencia en la acción supresora de la ovulación de los contraceptivos orales estudiados. Se recomienda coadministrar micofenolato de mofetilo con contraceptivos hormonales (eg, píldora de control de maternidad, parche transdérmico, anillo vaginal, inyección, e implante) con cuidado y usar métodos contraceptivos de barrera adicionalmente.

Sevelamer:

La administración concomitante de sevelamer y micofenolato de mofetilo en pacientes adultos y pediátricos hizo que el Cmax medio del MPA, y la AUC (0-12h) bajaran un 36% y un 26% respectivamente. Estos datos sugieren que el sevelamer y otros enlazadores de fosfato libres de calcio no deberían administrarse simultáneamente con micofenolato de mofetilo. Alternativamente, se recomienda que el sevelamer y otros enlazadores de fosfato libres de calcio puedan darse 2 horas después del consumo del micofenolato de mofetilo para minimizar el impacto en la absorción de MPA.

Trimetoprima/sulfametoxazol:

Después de la administración de una dosis única de micofenolato de mofetilo (1.5 g) a 12 pacientes hombres voluntarios sanos en el día 8 de una serie de 10 días de 160 mg de Trimetoprima/ 800 mg de sulfametoxazol, administrados dos veces al día, no se encontró efecto en la biodisponibilidad del MPA. El AUC medio (\pm SD) y el Cmax del MPA luego de la administración concomitante fueron 75.2 (\pm 19.8) μ g/ml y 34.0 (\pm 6.6) μ g/ml, respectivamente, comparado con 79.2 (\pm 27.9) μ g/ml y 34.2 (\pm 10.7) μ g/ml, respectivamente, luego de la administración de micofenolato de mofetilo únicamente.

Norfloxacina y metronidazol:

Después de la administración de una dosis única de micofenolato de mofetilo (1 g) a 11 pacientes voluntarios sanos en el día 4 de una serie de 5 días de una combinación de norfloxacina y metronidazol, el AUC(0-48h) del MPA promedio se redujo significativamente en 33% comparado con la administración de micofenolato de mofetilo únicamente ($p < 0.05$). Por lo tanto, no se recomienda que el micofenolato de mofetilo sea dado junto a la combinación de norfloxacina y metronidazol. No hubo efecto significativo en el AUC(0-48h) del MPA promedio cuando el micofenolato de mofetilo fue administrado concomitantemente con norfloxacina o metronidazol por separado. El AUC(0-48h) del MPA (\pm SD) luego de la coadministración de micofenolato de mofetilo con norfloxacina o metronidazol por separado fue 48.3 (\pm 24) μ g·h/ml y 42.7 (\pm 23)

$\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, respectivamente, en comparación con $56.2 (\pm 24) \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ luego de la administración de micofenolato de mofetilo únicamente.

Ciprofloxacina y amoxicilina más ácido clavulánico:

Un total de 64 receptores de trasplante renal tratados con micofenolato de mofetilo recibieron 500 mg dos veces al día de ciprofloxacina oral o 375mg tres veces al día de amoxicilina más ácido clavulánico por 14 o como mínimo 7 días. Aproximadamente el 50% de las reducciones en los valles promedio de las concentraciones de MPA (predosis) desde la línea base (micofenolato de mofetilo únicamente) se observó luego de 3 días de comenzar el consumo de la ciprofloxacina oral o de la amoxicilina más ácido clavulánico. Estas reducciones en los valles de las concentraciones de MPA tendieron a disminuir dentro de 14 días de la terapia antibiótica y cesaron dentro de los 3 días siguientes a la discontinuación de los antibióticos. El mecanismo postulado para esta interacción es una reducción inducida por antibiótico de los organismos entéricos poseedores de glucoronidasa que condujo a un decrecimiento de la recirculación enterohepática de MPA. El cambio en el nivel de los valles puede no representar fielmente la exposición en general al MPA; por lo tanto, la relevancia clínica de estas observaciones no es muy clara.

Rifampina:

En un único caso de paciente de trasplante de corazón-pulmón, luego de la corrección por dosis, se observó una caída del 67% en la exposición al MPA (AUC 0-12h) con administración concomitante de micofenolato de mofetilo y rifampina. Por lo tanto, no se recomienda que se dé micofenolato de mofetilo junto con rifampina a menos que los beneficios sean mayores que los riesgos.

Otras interacciones:

El valor medido para el aclaramiento renal del MPAG indica que la remoción ocurre por secreción tubular renal así como por filtración glomerular. En consistencia con esto, la coadministración de probenecid, un conocido inhibidor de la secreción tubular, con micofenolato de mofetilo en monos resultó en un incremento de 3 veces en el AUC del MPAG plasmático y en un incremento de 2 veces en el AUC del MPA plasmático. Por eso, otras drogas de las que se conocen son objeto de secreción tubular renal pueden competir con el MPAG y por lo tanto elevar las concentraciones plasmáticas de MPAG o del otro medicamento que sufra secreción tubular.

Los medicamentos que alteran la flora intestinal pueden interactuar con el micofenolato de mofetilo al perturbar la recirculación enterohepática. La interferencia en la hidrólisis de MPAG puede llevar a menos MPA disponible para absorción.

Vacunas vivas:

Durante el tratamiento con micofenolato de mofetilo, el uso de vacunas vivas atenuadas debe evitarse y los pacientes deben ser avisados que las vacunas pueden ser menos efectivas. La vacuna contra la influenza puede ser de valor. Quienes hacen las

prescripciones deben referirse a las directrices nacionales para vacunación contra la influenza.

Dosificación y Grupo Etario:

Transplante Renal:

Adultos:

Una dosis de 1 g administrado por vía oral o por vía intravenosa (durante no menos de dos horas) dos veces al día (dosis diaria de 2 g) es recomendada para pacientes con trasplante renal. Aunque una dosis de 1,5 g fue administrada (dosis diaria de 3 g) dos veces al día en los ensayos clínicos y demostró ser segura y eficaz, no se pudo establecer una ventaja de eficacia para pacientes con trasplante renal. Los pacientes que recibieron 2 g/día de micofenolato de mofetilo demostraron un mejor perfil de seguridad total que los pacientes que recibieron 3 g/día de micofenolato de mofetilo.

Pediátricos (3 meses a 18 años de edad):

La dosis recomendada de micofenolato de mofetilo suspensión oral es de 600 mg/m² administrada dos veces al día (hasta la dosis máxima diaria de 2 g/10 ml de suspensión oral). Los pacientes con una superficie corporal de 1,25 m² a 1,5 m² se pueden dosificar con cápsulas de micofenolato de mofetilo en una dosis de 750 mg dos veces al día (1,5 g dosis diaria). Los pacientes con una superficie corporal > 1,5 m² se pueden dosificar con cápsulas o tabletas de micofenolato de mofetilo a una dosis de 1 g dos veces al día (2 g dosis diaria).

Trasplante Cardíaco:

Adultos

Una dosis de 1,5 g dos veces al día administrado por vía intravenosa (durante NO MENOS DE DOS HORAS) o 1,5 g dos veces al día por vía oral (dosis diaria de 3 g) es recomendado en pacientes adultos con trasplante cardíaco.

Trasplante Hepático:

Adultos:

Una dosis de 1 g dos veces al día administrado por vía intravenosa (durante no menos de dos horas) o 1,5 g dos veces al día (dosis diaria de 3 g) es recomendada para pacientes adultos con trasplante hepático.

La dosis oral inicial de micofenolato de mofetilo deberá administrarse tan pronto como sea posible después del trasplante renal, cardíaco o hepático. Los alimentos no tienen efecto sobre el AUC del MPA, pero se ha demostrado que disminuye la C_{max} del MPA en un 40%. Por lo tanto, se recomienda que el micofenolato de mofetilo sea administrado con el estómago vacío. Sin embargo, en pacientes con trasplante renal estable, si es necesario, micofenolato de mofetilo puede ser administrado con alimentos.

Se les deberá indicar a los pacientes tomar una dosis olvidada tan pronto como lo recuerde, excepto si está cerca de la dosis siguiente, y luego continuar tomando el micofenolato de mofetilo en los horarios habituales. Nota: Si es necesario, micofenolato de mofetilo suspensión oral puede ser administrado a través de una sonda nasogástrica con un tamaño mínimo de 8 French (mínimo 1,7 mm de diámetro interior).

Pacientes con insuficiencia hepática:

No se recomiendan ajustes de la dosis para los pacientes con enfermedad renal grave del parénquima hepático. Sin embargo, no se sabe si son necesarios ajustes de la dosis para la enfermedad hepática con otras etiologías. No hay datos disponibles para los pacientes sometidos a trasplante cardíaco con enfermedad grave del parénquima hepático.

Geriátricos:

La dosis oral recomendada de 1 g dos veces al día para los pacientes con trasplante renal, 1,5 g dos veces al día para pacientes con trasplante cardíaco, y 1 g dos veces al día administrados por vía intravenosa o 1,5 g dos veces al día administrado por vía oral en pacientes sometidos a trasplante hepático es apropiado para pacientes de edad avanzada.

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 forma farmacéutica
- Inserto radicado bajo número 2016061573

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar documento que demuestre que el centro en el cual se realizó el estudio de bioequivalencia se encuentra certificado por una de las agencias de referencia establecidas en la Resolución 1124 de 2016 y adjuntar nuevamente los cromatogramas correspondientes a la validación de la metodología analítica y al 20% correspondiente a las muestras de los voluntarios, ya que los que reposan en el expediente son ilegibles, esto tanto para el estudio en condiciones postprandiales como para el estudio realizado en ayuno.

3.1.7. INCLUSIÓN EN NORMAS FARMACOLÓGICAS

3.1.7.1. ALGI - B TABLETAS

Expediente : 20019360
 Radicado : 2015063160
 Fecha : 14/06/2016
 Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos

Composición: Cada tableta contiene acetaminofén dc 90% equivalente a acetaminofén 325 mg, tizanidina clorhidrato equivalente a tizanidina 2,00 mg.

Forma Farmacéutica: Tableta Recubierta.

Indicaciones: analgésico y relajante muscular de acción central.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, embarazo, lactancia, menores de (12) años de edad. Adminístrese con precaución en pacientes con hipertensión, bradicardia, insuficiencia renal o hepática. No debe emplearse en pacientes que requieran ánimo vigilante porque el medicamento puede producir sedación.

Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos solicita respetuosamente a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora incluir en normas farmacológicas el producto de la referencia con los principios activos Acetaminofén 325 mg y Tizanidina 2 mg en la forma farmacéutica tabletas recubiertas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda incluir en la Norma Farmacológica 15.1.0.0.N.20 a la composición: acetaminofén

325 mg y tizanidina 2 mg en la forma farmacéutica tabletas recubiertas para el producto de la referencia

3.1.7.2. INTRAFER PLUS SUSPENSION

Expediente : 19960476
 Radicado : 2015105801
 Fecha : 14/08/2015
 Interesado : Grupo Unipharm S.A.

Composición: Cada 100mL contiene 3333.3 mg de hierro aminoquelado equivalente a 600 mg de hierro elemental +8 mg de Ácido Fólico.

Forma Farmacéutica: Suspensión Oral.

Indicaciones: Está indicado para la profilaxis y tratamiento terapéutico de la anemia microcítica hipocrómica crónica, la anemia por heorragia crónica, la anemia hipocrómica infantil y la hipocrómica del embarazo. Anemia durante el puerperio y lactancia, anemia ferropénica con componente macrocítico, anemia por deficiencia de hierro y anemia megalobástica.

Contraindicaciones: Está contraindicado en casos de anemia perniciosa, en casos raros de hipersensibilidad al ácido fólico, en casos de hipersensibilidad al hierro. El hierro aminoquelado debe emplearse con precaución y no debe emplearse combinado con tratamientos con hierro parenteral. También está contraindicado en casos de úlcera duodenal, carcinoma del estómago, o colitis ulcerosa.

El grupo de registros sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita conceptuar sobre la inclusión en normas farmacológicas de la concentración mayor a la encontrada en Normas es un producto de renovación, así mismo conceptuar sobre indicaciones y contraindicaciones advertencias y precauciones.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda incluir el producto de la referencia en la Norma Farmacológica 17.2.0.0.N30. Adicionalmente la Sala considera que las indicaciones y contraindicaciones para el producto de la referencia son las siguientes:

Indicaciones: Está indicado para la profilaxis y tratamiento terapéutico de la anemia microcítica hipocrómica crónica, la anemia por heorragia crónica, la anemia hipocrómica infantil y la hipocrómica del embarazo. Anemia durante el puerperio y lactancia, anemia ferropénica con componente macrocítico, anemia por deficiencia de hierro y anemia megalobástica.

Contraindicaciones: Está contraindicado en casos de anemia perniciosa, en casos raros de hipersensibilidad al ácido fólico, en casos de hipersensibilidad al hierro. El hierro aminoquelado debe emplearse con precaución y no debe emplearse combinado con tratamientos con hierro parenteral. También está contraindicado en casos de úlcera duodenal, carcinoma del estómago, o colitis ulcerosa.

3.1.11. NUEVA VIA DE ADMINSTRACIÓN

3.1.11.1 SANDOSTATIN® AMPOLLAS 0.1 mg

Expediente : 20007947
Radicado : 2016047898
Fecha : 20/06/2016
Interesado : Novartis Pharma Stein A.G

Composición: Cada ampolla contiene 0.1 mg de octreotida

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Control sintomático y reducción de las concentraciones plasmáticas de hormona del crecimiento (gh) y de factor de crecimiento insulínico tipo 1 (igf-1) en pacientes con acromegalia, en quienes la cirugía o la radioterapia no han permitido un control adecuado. El tratamiento con sandostatin también está indicado en pacientes con acromegalia que rehúsan la cirugía o en quienes no es apropiada, o durante el tiempo necesario para que la radioterapia alcance su eficacia máxima. Alivio de los síntomas asociados con tumores endocrinos funcionales gastroenteropancreáticos. Tumores carcinoides con características del síndrome carcinoide vipomas, glucagonomas, gastrónomas/síndrome de zollinger-ellison, generalmente junto con un tratamiento con inhibidores de la bomba de protones o antagonistas de los receptores h2, insulinas, para el control prequirúrgico de la hipoglucemia y el tratamiento de mantenimiento de tumores, sandostatin no es un tratamiento antineoplásico y no tiene efectos curativos en estos pacientes. Control de la diarrea refractaria asociada con el sida. Prevención de las complicaciones de una cirugía pancreática. Tratamiento de emergencia para detener la hemorragia debida a várices gastroesofágicas y prevenir su

reaparición en pacientes con cirrosis. Sandostatin debe utilizarse en asociación con un tratamiento específico, p.ej. Con una escleroterapia endoscópica

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo y lactancia.

El Grupo Técnico de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar respecto a la aprobación de inclusión de vía de Administración subcutánea, aprobación de inserto y declaración sucinta allegados mediante radicado 2016047898, para el producto de la referencia.

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

Nuva vía de administración: Subcutánea. **Quedando como vías de administración:** Intravenosa/Subcutánea

Prospecto Internacional (IPL) – Inserto: Ref. No. 2014-PSB/GLC-0699, fecha de distribución 12 de diciembre del 2014.

Declaración sucinta (BSS): Ref. No. 2014-PSB/GLC-0699, fecha de distribución 08/de Septiembre del 2014.

3.2. ESTUDIOS FARMACOCINETICOS

3.2.1. DOLENCAR 75 MG CÁPSULAS DURAS DOLENCAR 150 MG CÁPSULAS DURAS DOLENCAR 300 MG CÁPSULAS DURAS

Expediente : 20107893 / 20107917 / 20107919
Radicado : 2016063065
Fecha : 12/05/2016
Interesado : Arias Fajardo Abogados

Composición:

Cada capsula dura contiene 75mg de Dolencar
Cada capsula dura contiene 150mg de Dolencar
Cada capsula dura contiene 300mg de Dolencar

Forma farmacéutica: Cápsulas duras

Indicaciones: Dolencar pertenece a un grupo de medicamentos que se utilizan para el tratamiento de la epilepsia y del trastorno de ansiedad generalizada (TAG) en adultos.

Epilepsia: la pregabalina se utiliza en el tratamiento de ciertas clases de epilepsia (crisis parciales con o sin generalización secundaria) en adultos. Su médico le recetará pregabalina para tratar la epilepsia cuando su tratamiento actual no controle la enfermedad. Usted debe tomar pregabalina anadido a su tratamiento actual. Pregabalina no se debe administrar solo, sino que siempre debe utilizarse en combinación con otros tratamientos antiepilépticos.

Trastorno de ansiedad generalizada: Dolencar se utiliza en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (TAG). Los síntomas del TAG son una ansiedad y preocupación excesivas y prolongadas que resultan difíciles de controlar. El TAG también puede producir inquietud o sensación de excitación o nerviosismo, sentirse fatigado (cansado) fácilmente, tener dificultad para concentrarse o quedarse con la mente en blanco, irritabilidad, tensión muscular o alteración del sueño. Esto es diferente del estrés y tensiones de la vida cotidiana.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 de la ficha técnica.

Advertencias: Pacientes diabéticos

De acuerdo a la práctica clínica actual, ciertos pacientes diabéticos que ganen peso durante el tratamiento con pregabalina, pueden precisar un ajuste de los medicamentos hipoglucemiantes.

Reacciones de hipersensibilidad

Durante el periodo post-comercialización se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo casos de angioedema. Si aparecen síntomas de angioedema, como son tumefacción facial, perioral o de las vías respiratorias superiores, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con pregabalina.

Mareos, somnolencia, pérdida de conocimiento, confusión y deterioro mental

El tratamiento con pregabalina se ha asociado a mareos y somnolencia, lo cual podría incrementar los casos de lesiones accidentales (caídas) en la población de edad avanzada. Asimismo se han notificado, durante el periodo post-comercialización, casos de pérdida de conocimiento, confusión y deterioro mental. Por tanto, se debe aconsejar a los pacientes que tengan precaución hasta que se familiaricen con los potenciales efectos del medicamento.

Efectos relacionados con la visión

En ensayos clínicos controlados, una mayor proporción de pacientes tratados con pregabalina, en comparación con aquellos tratados con placebo, notificó visión borrosa

que en la mayoría de los casos se resolvió al continuar con el tratamiento. En los ensayos clínicos en los que se llevaron a cabo pruebas oftalmológicas, la incidencia de disminución de la agudeza visual y alteración del campo visual fue mayor en pacientes tratados con pregabalina que en aquellos tratados con placebo; la incidencia de cambios fundoscópicos fue mayor en pacientes tratados con placebo (ver sección 5.1 de la ficha técnica).

Durante el periodo post-comercialización también se han notificado reacciones adversas visuales incluyendo pérdida de visión, visión borrosa u otros cambios de agudeza visual, muchos de los cuales fueron transitorios. La suspensión del tratamiento con pregabalina puede resolver o mejorar estos síntomas visuales.

Insuficiencia renal

Se han notificado casos de insuficiencia renal, de los cuales algunos revirtieron con la interrupción del tratamiento con pregabalina.

Retirada de la medicación antiepiléptica concomitante

No hay datos suficientes que permitan suprimir la medicación antiepiléptica concomitante, tras alcanzar el control de las crisis con pregabalina en el tratamiento combinado, para lograr la monoterapia con pregabalina.

Síntomas de retirada

En algunos pacientes se han observado síntomas de retirada tras la interrupción del tratamiento con pregabalina tanto a corto como a largo plazo. Se han mencionado los siguientes acontecimientos: insomnio, dolor de cabeza, náuseas, ansiedad, diarrea, síndrome gripal, nerviosismo, depresión, dolor, convulsiones, hiperhidrosis y mareos, sugestivos de dependencia física. Se debe informar al paciente sobre esto al inicio del tratamiento.

Durante el tratamiento con pregabalina, o al poco tiempo de interrumpir el tratamiento con pregabalina, pueden aparecer convulsiones, incluyendo estatus epiléptico y convulsiones de tipo gran mal.

Con respecto a la interrupción del tratamiento de pregabalina a largo plazo, los datos sugieren que la incidencia y gravedad de los síntomas de retirada pueden estar relacionadas con la dosis.

Insuficiencia cardíaca congestiva

Durante la experiencia post-comercialización se han notificado casos de insuficiencia cardíaca congestiva en algunos pacientes en tratamiento con pregabalina. Estas reacciones se observan sobre todo en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años) con función cardiovascular comprometida. Pregabalina debe utilizarse con precaución en este tipo de pacientes. Estas reacciones pueden revertir tras la suspensión del tratamiento.

Pensamientos y comportamientos suicidas

Se han notificado casos de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con medicamentos antiepilépticos en distintas indicaciones. Un metanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo, aleatorizados, con fármacos antiepilépticos, ha mostrado también un pequeño aumento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. Se desconoce el mecanismo por el que se produce este riesgo, y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un incremento del riesgo con pregabalina.

Por tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de pensamientos y comportamientos suicidas, y debe considerarse el tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que consulten a su médico si aparecen pensamientos y comportamientos suicidas.

Disminución de la funcionalidad del tracto gastrointestinal inferior

Durante el periodo post-comercialización se han notificado casos relacionados con la disminución de la funcionalidad del tracto gastrointestinal inferior (ej. obstrucción intestinal, íleo paralítico, estreñimiento) al administrarse pregabalina conjuntamente con medicamentos con potencial para producir estreñimiento, como los analgésicos opioides. En caso de que se vayan a administrar en combinación pregabalina y opioides, debe considerarse la utilización de medidas para evitar el estreñimiento (especialmente en mujeres y pacientes de edad avanzada).

Uso incorrecto, potencial de abuso o dependencia

Se han notificado casos de uso incorrecto, abuso o dependencia. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de abuso de sustancias, y los pacientes han de ser monitorizados para detectar síntomas de uso incorrecto, abuso o dependencia con pregabalina (se han notificado casos de tolerancia, aumento de la dosis, búsqueda compulsiva de drogas).

Encefalopatía

Se han notificado casos de encefalopatía, mayoritariamente en pacientes con enfermedades subyacentes que podrían haber provocado la encefalopatía.

Intolerancia a la lactosa

Dolencar contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o mal absorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios clínicos y perfiles de disolución para el registro en trámite de Dolencar, adicionalmente solicita la aprobación del inserto allegado mediante Radicado No. 2016063065, para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la información allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el Artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016 y adjuntar la carta de aprobación del protocolo de investigación por parte de un comité de ética certificado.

Adicionalmente debe indicar el tamaño del lote sobre el cual se realizó el estudio y aclarar por qué en el formato de solicitud se indica que el fabricante del producto test es Medis International a.s, Praga y el estudio se realiza con el medicamento cuyo fabricante es Helm AG, Alemania.

La Sala de igual forma considera que con fines de bioequivalencia la validación de la metodología analítica debe presentarse completa con los datos primarios y con los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema y allegar en una tabla de resultados el porcentaje de extrapolación del ABC para cada voluntario.

Finalmente en relación a los perfiles de disolución comparativos la Sala considera que el interesado debe indicar por qué no se utilizó como de referencia, la concentración de 300 mg del producto test con el cual se realizó el estudio in vivo y para los perfiles de disolución, allegar la validación a pH 1.2, 4.5 y 6.8 con los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema.

3.2.2. MYCID-DR 360 mg TABLETAS MYCID-DR 180 mg TABLETAS

Expediente : 20109031
Radicado : 2016059993
Fecha : 05/05/2016
Interesado : RB Pharmaceuticals S.A.S.
Fabricante : Alkem Laboratories LTD.

Composición:

Cada tableta de liberación retardada contiene 180 mg de ácido micofenólico

Cada tableta de liberación retardada contiene 360 mg de ácido micofenólico

Forma farmacéutica: Tabletas de Liberación Retardada

Indicaciones: Profilaxis de rechazo de órgano en trasplante de riñón

El ácido micofenólico de liberación retardada se indica para la profilaxis de rechazo de órgano en pacientes receptores de trasplante de riñón.

El ácido micofenólico de liberación retardada se indica para la profilaxis de rechazo de órgano en pacientes pediátricos de 5 años de edad y mayores, después de al menos 6 meses del trasplante.

El ácido micofenólico de liberación retardada debe usarse en combinación con ciclosporina y corticoesteroides

Contraindicaciones: El ácido micofenólico de liberación retardada en tabletas está contraindicado para pacientes con una hipersensibilidad al micofenolato sódico, al ácido micofenólico, al micofenolato mofetil, o a cualquiera de sus excipientes. Se han observado reacciones tales como erupciones, prurito, hipotensión y dolor de pecho en pruebas clínicas y en reportes post mercadeo.

Advertencias:

Toxicidad embriofetal

El uso de ácido micofenólico de liberación retardada en tabletas durante el embarazo está asociado con un aumento en el riesgo de pérdida del embarazo en el primer trimestre y en un aumento en el riesgo de malformaciones congénitas, especialmente del oído externo y otras anomalías faciales, incluyendo labio leporino y paladar hundido, y anomalías de los miembros distales, corazón, esófago, y riñón.

Prevención de la exposición al embarazo y planeación

Las mujeres en potencial reproductivo deben ser concientizadas del aumento del riesgo de pérdida del embarazo en el primer trimestre y de malformaciones congénitas y deben ser aconsejadas respecto a la prevención del embarazo y planeación.

Manejo de la inmunosupresión

Únicamente los médicos con experiencia en terapia de inmunosupresión y manejo de pacientes con trasplante de órganos deberían prescribir ácido micofenólico de liberación retardada en tabletas. Los pacientes que reciben el medicamento deben ser cuidados en instalaciones equipadas y atendidas con recursos médicos de laboratorio y soporte adecuados. Los médicos responsables de la terapia de mantenimiento deben tener la información completa requerida para el seguimiento del paciente.

Linfoma y otras malignidades

Los pacientes que reciben inmunosupresores, incluyendo el ácido micofenólico de liberación retardada en tabletas, están en riesgo elevado de desarrollar linfomas y otras malignidades, particularmente de la piel [ver Reacciones adversas]. El riesgo parece estar relacionado más con la intensidad y la duración de la inmunosupresión que con el uso de un agente específico.

Como es usual con pacientes con riesgo elevado de cáncer en la piel, la exposición a la luz del sol y la luz UV debe ser limitada con el uso de prendas protectoras y de bloqueadores con un factor de protección alto.

El desorden linfoproliferativo post trasplante (PTLD) ha sido reportado en receptores de trasplante de órganos inmunosuprimidos. La mayoría de los eventos de PTLD parecen estar relacionados con la infección por el virus Epstein Barr (EBV). El riesgo de PTLD aparece mayormente en aquellos individuos que son EBV seronegativos, una población que incluye muchos niños jóvenes.

Infecciones serias

Los pacientes que reciben inmunosupresores, incluyendo el ácido micofenólico de liberación retardada en tabletas, están en riesgo elevado de desarrollar infecciones bacteriales, virales, micóticas y protozoarias, e infecciones virales nuevas o reactivadas incluyendo infecciones oportunistas [ver Advertencias y precauciones]. Estas infecciones pueden tener consecuencias serias, e incluso fatales. Debido al peligro de sobresupresión del sistema inmune que puede aumentar la susceptibilidad a la infección, la terapia de combinación de inmunosupresores debe ser usada con precaución.

Infecciones virales nuevas o reactivadas

Las infecciones por nefropatía asociada al poliomavirus (PVAN), por leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) asociada al virus Jhon Cunningham (JC), o por citomegalovirus (CMV), y la reactivación de la hepatitis B (HBV) o la hepatitis C (HCV) han sido reportadas en pacientes tratados con inmunosupresores, incluyendo los derivados del ácido micofenólico (MPA) ácido micofenólico y MMF. La reducción en la inmunosupresión debe considerarse para los pacientes que desarrollen evidencia de infecciones virales nuevas o reactivadas. Los médicos también deben considerar el riesgo que la inmunosupresión reducida representa al aloinjerto funcional.

La infección por PVAN, especialmente la ocasionada por el virus BK, se asocia con serias consecuencias, incluyendo el deterioro de la función renal y la pérdida del injerto renal. El monitoreo de los pacientes puede ayudar a detectar pacientes en riesgo de PVAN.

La PML, que es fatal en algunas ocasiones, se presenta comúnmente con hemiparesia, apatía, confusión, deficiencias cognitivas y ataxia. Los factores de riesgo de PML incluyen el tratamiento con terapias inmunosupresoras y la deficiencia de la función renal. En los pacientes inmunosuprimidos, los médicos deben considerar la PML en el diagnóstico diferencial en pacientes que reporten síntomas neurológicos y debe considerarse clínicamente indicada la consulta con el neurólogo.

El riesgo de viremia por CMV y enfermedad por CMV es el más alto entre los pacientes de trasplante seronegativos por CMV en el momento del trasplante, que reciben un injerto de un donante CMV seronegativo. Existen acercamientos terapéuticos para limitar la enfermedad por CMV y deberían proporcionarse rutinariamente. El monitoreo de los pacientes puede ayudar a detectar pacientes en riesgo de enfermedad por CMV [ver Reacciones adversas].

La reactivación viral ha sido reportada en pacientes infectados con HBC o HCV. Se recomienda el monitoreo de pacientes infectados por signos clínicos y de laboratorio de HBC o HCV activos.

Discrasias sanguíneas incluyendo la aplasia pura de glóbulos rojos

Se han reportado casos de aplasia pura de glóbulos rojos (PRCA) en pacientes tratados con derivados del MPA en combinación con otros agentes inmunosupresores. El mecanismo para la PRCA inducida por los derivados del MPA es desconocido; la contribución relativa de otros inmunosupresores y sus combinaciones en un régimen inmunosupresor también es desconocida. En algunos casos, se encontró que la PRCA fue reversible con reducción de la dosis o cese de la terapia con derivados del MPA. En pacientes de trasplante, sin embargo, la reducción de la inmunosupresión puede poner en riesgo al injerto. Los cambios en la terapia con ácido micofenólico en receptores de trasplantes deberían ser llevados a cabo sólo bajo la supervisión adecuada para minimizar el riesgo de rechazo del injerto.

Los pacientes que reciben ácido micofenólico deben ser monitoreados por discrasias sanguíneas (por ejemplo, anemia y neutropenia). El desarrollo de neutropenia puede estar relacionado con el ácido micofenólico en sí, medicaciones concomitantes, infecciones virales o alguna combinación de estos. Debe realizarse un conteo sanguíneo completo semanalmente durante el primer mes, dos veces al mes en el segundo y tercer mes de tratamiento, y luego mensualmente a lo largo del primer año. Si ocurre alguna discrasia sanguínea [se desarrolla neutropenia ($ANC < 1,3 \times 10^3/mcl$) o anemia], la administración de ácido micofenólico debe ser interrumpida o la dosis reducida, hacerse las pruebas apropiadas, y el paciente manejado acordeamente.

Serías complicaciones en el tracto gastrointestinal

Se han reportado casos de sangrado gastrointestinal (con necesidad de hospitalización), perforaciones intestinales, úlceras gástricas, y úlceras duodenales en pacientes tratados con ácido micofenólico. El ácido micofenólico debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedades activas serias del sistema digestivo.

Inmunizaciones

El uso de vacunas vivas atenuadas debe evitarse durante el tratamiento con ácido micofenólico, los ejemplos incluyen (pero no se limitan a) los siguientes: influenza

intranasal, sarampión, paperas, rubeola, polio oral, bacilo Calmette–Guérin (BCG, por sus siglas en inglés), fiebre amarilla, varicela y vacunas contra la tifoidea TY21a.

Deficiencias hereditarias raras

El ácido micofenólico es un inhibidor deshidrogenasa inosina monofosfato (IMPDH). El ácido micofenólico de liberación retardada en tabletas debe ser evitado en pacientes con deficiencia hereditaria rara de hipoxantina-guanina fosforibosiltransferasa (HGPRT) tales como los síndromes Lesch-Nyhan y Kelley-Seegmiller puesto que puede causar una exacerbación de los síntomas de la enfermedad caracterizados por la sobreproducción y acumulación de ácido úrico, lo que ocasiona síntomas asociados con la gota tales como artritis, tofos, nefrolitiasis o urolitiasis y enfermedad renal, incluyendo falla renal

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

- Evaluación de Estudio de Bioequivalencia para el Ácido Micofenólico Tabletas de Liberación Retardada por 360 mg (MYCID-DR 360 mg TABLETAS) y 180 mg (MYCID-DR 180 mg TABLETAS) perteneciente a ALKEM LABORATORIES LTD., INDIA; para solicitud de Registro Sanitario.
- Inserto allegado mediante radicado No. 2016059993

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el Artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016 y aclarar por qué en el estudio se utilizó un lote menor de 100.000 unidades o menor del 10% del lote industrial (39600).

Adicionalmente la Sala considera que el interesado debe allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia para el producto de referencia y adjuntar la carta de aprobación del protocolo por parte de un Comité de ética certificado.

Finalmente la Sala considera que el interesado debe allegar los perfiles de disolución comparativos para la concentración de 180 mg con la correspondiente validación a pH: 1.2, 4.5 y 6.8.

3.2.3. KEPERTAN

Expediente : 20025587
 Radicado : 2016053708
 Fecha : 25/04/2016
 Interesado : A-H Robins S.A.S
 Fabricante : Colompack S.A.

Composición: Cada tableta contiene 500 mg de levetiracetam

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Está indicado como monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes epilépticos desde los 16 años de edad recientemente diagnosticados. keppra está indicado como terapia coadyuvante en: el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes epilépticos adultos y niños desde los 4 años de edad. en el tratamiento de crisis mioclónicas en adultos y adolescentes desde los 12 años de edad con epilepsia mioclónica juvenil, el tratamiento de crisis tónico clónicas en adultos y niños desde los 4 años de edad con epilepsia generalizada idiopática

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al levetiracetam y otros derivados de la pirrolidona o algunos de los excipientes. Ajustar la dosis en pacientes con función renal comprometida. Niños menores de 4 años. Embarazo y lactancia. Se han notificado casos de suicidio, intento de suicidio, pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos.

Por tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de depresión y/o pensamientos y comportamientos suicidas y debe considerarse el tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que consulten con sus médicos si aparecen signos de depresión y/o pensamientos suicidas.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los perfiles de disolución para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar los datos de la prueba de solubilidad, en los términos establecidos en la Resolución 1124 de 2016, indicar los datos de permeabilidad que demuestren que el producto puede optar a bioexención por el sistema de Clasificación Biofarmacéutica y allegar el certificado de análisis incluyendo la

prueba de potencia para el producto de referencia. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos es de 5%.

Adicionalmente la Sala considera que el interesado debe indicar el tamaño del lote utilizado en el estudio in vitro, ya que se afirma que son 12 tabletas y aclarar las diferencias encontradas en el estudio de disolución para la concentración de 1000mg (Radicado 2016047684) y de la de 500mg (Radicado 2016053708), ya que según los resultados del primero es de rápida disolución y del segundo es de muy rápida disolución.

Finalmente la Sala considera que con fines de bioequivalencia la validación de la metodología analítica debe presentarse completa y con los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema. Cabe aclarar que la validación se debe realizar a pH 1.2, 4.5 y 6.8.

3.2.4. RASAGILINE TARTRATE

Expediente : 20109472
 Radicado : 2016064508
 Fecha : 16/05/2016
 Interesado : Altadis Farmaceutica S.A.S.
 Fabricante : Atlantic Pharma S.A.

Composición: Cada tableta contiene 1.44mg de Rasagiline tartrate

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: tratamiento de la enfermedad idiopática de parkinson (PD) en monoterapia (sin levodopa) o en terapia coadyuvante (con levodopa) en pacientes al final de las fluctuaciones de la dosis.

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

Tratamiento concomitante con otros inhibidores de la monoamino-oxidasa (MAO) (incluyendo medicamentos y productos naturales sin prescripción, ej. Hierba de San Juan) o petidina Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de la administración de rasagilina y el inicio del tratamiento con inhibidores de la MAO o petidina.

Rasagilina está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Advertencias: Debe evitarse el uso concomitante de rasagilina y fluoxetina o fluvoxamina Deben transcurrir al menos cinco semanas entre la interrupción de la

administración de fluoxetina y el inicio del tratamiento con rasagilina. Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de la administración de rasagilina y el inicio del tratamiento con fluoxetina o fluvoxamina.

En pacientes tratados con agonistas de la dopamina y/o con tratamientos dopaminérgicos se pueden producir trastornos del control de los impulsos (TCI). Se han recibido también comunicaciones similares de TCI con rasagilina después de la comercialización. Se debe controlar regularmente la aparición de trastornos del control de los impulsos en los pacientes. Se debe informar a los pacientes y a sus cuidadores de los síntomas conductuales de los trastornos del control de los impulsos que se observaron en pacientes tratados con rasagilina, entre ellos casos de compulsión, pensamientos obsesivos, ludomanía, aumento de la libido, hipersexualidad, comportamiento impulsivo y gastos o compras compulsivos.

Como la rasagilina potencia los efectos de la levodopa, los efectos adversos de la levodopa pueden verse incrementados y se puede exacerbar una discinesia preexistente. La reducción de la dosis de levodopa puede mejorar este efecto adverso.

Se han notificado efectos hipotensores cuando se toma rasagilina de forma concomitante con levodopa. Los pacientes con enfermedad de Parkinson son especialmente vulnerables a los efectos adversos de la hipotensión debido a los problemas de marcha existentes.

No se recomienda el uso concomitante de rasagilina y dextrometorfano o simpaticomiméticos, como los que se encuentran en los descongestionantes nasales y orales o los medicamentos anticatarrales que contienen efedrina o pseudoefedrina. Durante el programa de desarrollo clínico, la aparición de casos de melanoma dio lugar a la consideración de una posible asociación con rasagilina. Los datos recogidos indican que la enfermedad de Parkinson, y no un fármaco en particular, está asociada con un riesgo elevado de cáncer de piel (no exclusivamente melanoma). Cualquier lesión cutánea sospechosa debería ser evaluada por un especialista.

Debe tenerse una precaución especial al iniciar el tratamiento con rasagilina en pacientes con insuficiencia hepática leve. El uso de rasagilina debe evitarse en pacientes con insuficiencia hepática moderada. En caso de que los pacientes progresen de insuficiencia hepática leve a moderada, la rasagilina debe interrumpirse.

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:

- Estudios farmacocinéticos para el producto de la referencia.
- Inserto allegado mediante radicado No. 2016064508

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe indicar la razón por la cual en la descripción de la metodología se hace referencia a anastrozol en plasma folio 13 del formulario y allegar certificado de análisis del producto terminado y producto de referencia de los lotes utilizados en el estudios, emitido por el mismo laboratorio de conformidad con lo establecido en la resolución 1124 de 2016.

Adicionalmente la Sala considera que el interesado debe aclarar por qué hay diferencia en el procesamiento de los datos de los estándares de calibración y control de calidad además de presentar fechas diferentes frente a las muestras de los sujetos del mismo ensayo y allegar cromatogramas de la selectividad con los diferente agentes degradantes.

Finalmete la Sala considera que el interesado debe allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.

3.2.5. ALMURA 20 mg

Expediente : 20109460
 Radicado : 2016064397
 Fecha : 16/05/2016
 Interesado : Pisa Farmaceutica de Colombia S.A.
 Fabricante : Laboratorios PiSA S.A. de C.V.

Composición: Cada tableta contiene 20mg de Leflunomida.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratamiento de la artritis reumatoidea activa en adultos. Tratamiento de artritis psoriásica.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la Leflunomida o a cualquiera de los componentes del producto. En embarazo puede causar daños en el feto cuando se administra a la mujer gestante. Lactancia y menores de 18 años.

Si el paciente ya está recibiendo AINEs y/o corticosteroides a dosis bajas, puede continuarse su administración después de iniciar el tratamiento con leflunomida.

El riesgo de malignidad, en particular de desórdenes infoproliferativos, podría ser aumentado con el uso de algunos medicamentos inmunosupresores.

Generales:

Debido a la prolongada vida media del metabolito activo, A771726, pueden ocurrir o persistir reacciones adversas incluso luego de la discontinuación de la administración de leflunomida. De ocurrir una reacción adversa severa por leflunomida, o si por cualquier otra razón se necesita eliminar rápidamente el A771726 del organismo, se debe iniciar el tratamiento con colestiramina o carbón activado según lo descrito (ver sobredosis) y continuarlo/repetirlo cuando sea clínicamente necesario. Para el tratamiento de sospechas de reacciones alérgicas / inmunológicas severas, puede ser necesaria la administración más prolongada de colestiramina o carbón activado para alcanzar una eliminación rápida y suficiente.

No se recomienda la administración conjunta de teriflunomida con leflunomida, como leflunomida es el compuesto original de teriflunomida.

Sistema Hepático:

Debido a que el metabolito activo del leflunomida, A771726, se fija fuertemente a las proteínas y se elimina por medio del metabolismo hepático y secreción biliar, y dado que posee un riesgo de hepatotoxicidad, leflunomida debe ser utilizada con precaución en pacientes con deterioro de la función hepática. No se recomienda el uso de leflunomida en pacientes con disfunción hepática severa o patologías hepáticas pre-existentes. Antes del inicio del tratamiento y, al menos en intervalos mensuales durante los primeros 6 meses de tratamiento, se debe verificar el valor de ALT (SGPT), posteriormente este se debe verificar cada 6-8 semanas. Los lineamientos para el ajuste de la dosis o la discontinuación en base a la severidad y persistencia de la elevación del valor de ALT son los siguientes: Para elevaciones confirmadas de ALT entre 2 a 3 veces del límite superior normal, la reducción de la dosis normal de 20 a 10 mg/día puede permitir la continuidad de la administración de leflunomida bajo estrecho monitoreo. Si la elevación de la ALT (SGPT) entre 2 a 3 veces desde límite superior normal persiste o si se confirman elevaciones de ALT de más de tres veces, se debe discontinuar la administración de leflunomida. Se debe administrar colestiramina o carbón activado para disminuir rápidamente los niveles de A771726. Durante el tratamiento con leflunomida se han reportado casos raros de lesiones hepáticas serias, en casos aislados con desenlaces fatales. La mayoría de los casos ocurrieron dentro de los primeros 6 meses de tratamiento. Aunque no se ha establecido una relación causal con la leflunomida y en la mayoría de los casos estuvieron presentes múltiples factores de confusión, se considera esencial que las recomendaciones de monitoreo se sigan muy de cerca. Debido a un potencial efecto hepatotóxico aditivo, se recomienda que el consumo del alcohol se evite durante el tratamiento con leflunomida.

Sistema inmunológico y hematopoyético:

Pacientes con anemia, leucopenia y/o trombocitopenia pre-existente así como también pacientes con disfunción de la médula ósea o aquellos en riesgo de supresión de la médula ósea, poseen un alto riesgo de reacciones hematológicas. Antes de comenzar el tratamiento con leflunomida se debe llevar a cabo un conteo completo de las células sanguíneas, incluyendo un conteo diferencial de células blancas y plaquetas, esto también se debe llevar a cabo de forma mensual por los primeros 6 meses de tratamiento y posteriormente cada 6-8 semanas. Se debe llevar a cabo monitoreo hematológico frecuente (cuadro hemático completo, incluyendo conteo diferencial de células blancas y plaquetas) en:

Pacientes con tratamientos concomitantes o recientes con medicamentos inmunosupresores o hematotóxicos, y cuando el tratamiento con leflunomida es seguido por dichas sustancias sin un periodo de lavado.

- Pacientes con historial de alteraciones hematológicas significativas.
- Pacientes con alteraciones hematológicas significativas severas al inicio del tratamiento debido a causas distintas a patologías artríticas.

Debido al potencial de inmunosupresión, aunque no existe experiencia clínica, la leflunomida no es recomendada en pacientes con: inmunodeficiencia severa (ej. SIDA), disfunción significativa de la médula ósea e infecciones severas.

Infecciones:

Los medicamentos tales como leflunomida que poseen un potencial de inmunosupresión pueden hacer a los pacientes más susceptibles a infecciones, incluyendo infecciones oportunistas. Las infecciones pueden ser más severas y por lo tanto, requerir tratamientos tempranos y agresivos.

En el evento de ocurrencia de una infección seria puede ser necesario interrumpir el tratamiento con leflunomida y administrar un procedimiento de lavado.

Antes de iniciar el tratamiento, todos los pacientes deben ser evaluados para tuberculosis activa e inactiva ("latente"), según las recomendaciones locales. Los pacientes con antecedentes de tuberculosis deben ser monitorizados cuidadosamente debido a la posibilidad de reactivación de la infección.

Aparato respiratorio:

Durante el tratamiento con leflunomida se puede presentar la enfermedad pulmonar intersticial aguda. El riesgo de que esto ocurra se ha observado principalmente en pacientes con un historial de enfermedad pulmonar intersticial. La enfermedad pulmonar intersticial es una alteración potencialmente fatal, puede ocurrir de forma aguda durante la terapia. Síntomas pulmonares, tales como tos y disnea, pueden ser una razón para la discontinuación de la terapia y realizar una adecuada investigación posterior.

Neuropatía Periférica:

Se han reportado casos de neuropatía periférica en pacientes tratados con leflunomida. La mayoría de los pacientes se recuperaron después de discontinuar leflunomida pero algunos pacientes presentaron persistencia de los síntomas. Pacientes mayores de 60 años, la administración de medicamentos neurotóxicos concomitante, y diabetes puede aumentar el riesgo de neuropatía periférica. Si un paciente que toma leflunomida desarrolla neuropatía periférica, se debe considerar la discontinuación del tratamiento y realizar el procedimiento de eliminación del medicamento.

Disfunción renal:

Actualmente la experiencia disponible no es suficiente para realizar recomendaciones de dosificación para pacientes con disfunción renal. Se debe tener precaución cuando se administra la leflunomida en esta población. Es de considerar que el metabolito activo de leflunomida, A771726, se fija fuertemente a las proteínas.

Reacciones de la piel:

Los casos de síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y reacciones de drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) han sido reportados en pacientes tratados con leflunomida. Si un paciente tratado con leflunomida desarrolla alguna de estas enfermedades de la piel, el tratamiento debe interrumpirse y los procedimientos de lavado debe iniciarse inmediatamente.

Presión sanguínea:

Se debe verificar la presión sanguínea antes de comenzar el tratamiento con leflunomida y luego de forma periódica.

Uso en pacientes del sexo masculino:

La información disponible no sugiere que la leflunomida pueda ser asociada con un incremento en la toxicidad fetal mediada por el sexo masculino. Sin embargo, no se han conducido estudios en animales para evaluar este riesgo específico. Para minimizar cualquier riesgo posible, los hombres que estén deseando ser padres deben considerar discontinuar el uso de leflunomida y realizar el procedimiento de eliminación de la droga.

Uso durante el embarazo y la lactancia:

No existen datos clínicos que evalúen leflunomida en mujeres en período de gestación. Sin embargo el A771726 es teratogénico en ratas y conejos, y puede causar daños fetales en humanos. Leflunomida está contraindicada en mujeres en periodo de gestación, o en mujeres potencialmente fértiles quienes no estén utilizando métodos anticonceptivos confiables durante el tratamiento con leflunomida y posteriormente mientras los niveles en plasma del metabolito A771726 continúen superiores a 0.02mg/L. Se debe excluir un embarazo antes de iniciar el tratamiento con leflunomida.

Se les debe aconsejar a las pacientes que si ocurriera un retraso del ciclo menstrual u otra razón de sospecha de embarazo, se debe notificar de inmediato al médico para realizar las respectivas pruebas de embarazo, y de ser positivas el médico y la paciente deben discutir el riesgo del embarazo.

Es posible que la disminución rápida de los niveles en sangre del metabolito activo, mediante el procedimiento de eliminación de la droga descrito a continuación, en el primer retraso de la menstruación pueda disminuir el riesgo para el feto causado por leflunomida.

Se recomienda el uso de cualquiera de los siguientes procedimientos para mujeres que deseen quedar embarazadas luego de recibir el tratamiento con leflunomida:

Método 1: Luego de suspender el tratamiento con leflunomida, se debe administrar 8g de colestiramina 3 veces al día, por un periodo de 11 días.

Método 2: Luego de suspender el tratamiento con leflunomida, se debe administrar 50g de carbón activado, 4 veces al día por un periodo de 11 días.

El periodo de tiempo de 11 días no necesariamente tiene que ser consecutivo a menos que se necesite una disminución muy rápida de los niveles en plasma del metabolito A771726.

En cualquiera de los casos, los niveles en plasma del A771726 $< 0.02\text{mg/l}$ deben ser verificados por dos análisis, separados al menos 14 días entre uno y otro. Con base a los datos disponibles, se espera que los niveles en plasma humano del metabolito activo inferiores a 0.02 mg/L ($0.02\text{ }\mu\text{g/mL}$) posean un riesgo mínimo.

Sin el procedimiento de eliminación de la droga, puede tomar hasta 2 años alcanzar los niveles de A771726 $< 0.02\text{ mg/L}$, debido a la variación individual en la eliminación de la droga. Sin embargo, también luego de dicho periodo de espera, se requiere la verificación de los niveles del A771726 $< 0.02\text{ mg/L}$ por 2 pruebas separadas con un intervalo de al menos 14 días.

Se considera poco práctico el periodo de espera de aproximadamente 2 años con métodos anticonceptivos confiables, se recomienda la institución profiláctica de un procedimiento de lavado.

Los métodos anticonceptivos confiables con anticonceptivos orales pueden no ser garantía durante el procedimiento de lavado con colestiramina o carbón activado. Se recomienda el uso de métodos anticonceptivos alternativos.

El riesgo de defectos congénitos y otros desenlaces indeseables de la gestación ocurrida en mujeres quienes quedaron embarazadas de forma inadvertida mientras estuvieron tomando leflunomida durante cualquier periodo de tiempo en el 1er. trimestre del embarazo se describen en la sección de Acción Farmacológica.

Lactancia:

Los estudios en animales indican que leflunomida o sus metabolitos pasan a la leche materna. Sin embargo, se desconoce si leflunomida o sus metabolitos son excretados en la leche materna humana. Por lo tanto, las mujeres no deben lactar a sus hijos mientras estén recibiendo leflunomida. Se debe tomar una decisión sobre si proceder con la lactancia o iniciar el tratamiento con leflunomida, tomando en consideración la importancia para la madre de la administración del medicamento.

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

- Estudios farmacocinéticos.
- Inserto / instructivo del producto respectivo allegado mediante Radicado No. 2016064397

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar la fórmula cuali-cuantitativa por unidad de dosis del producto test y allegar el 20 % de los cromatogramas de la validación y análisis ya que los adjuntos son ilegibles, los cuales deben contener fecha de análisis, identificación de la muestra inyectada, volumen de inyección, áreas, etc.

Adicionalmente la Sala considera que el interesado debe allegar adecuabilidad del sistema, intervalo de integración, etc, para evidenciar la trazabilidad del análisis y también allegar información primaria de la validación de la metodología analítica ya que sólo se presentaron las tablas de resultados.

Finalmente la Sala considera que el interesado debe allegar los datos correspondientes a las concentraciones plasmáticas vs tiempo, $c_{máx}$, $t_{máx}$, AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, K_{el} encontrados para cada uno de los voluntarios que participaron en el estudio, ya que únicamente se presentan los resultados finales y allegar la validación de los perfiles de disolución comparativos a los pH 1.2, 4.5 y 6.8 con la información completa de estos.

3.2.6. TAMFENAX 20 mg

Expediente : 20099221
 Radicado : 2015125965 / 2016063837
 Fecha : 13/05/2016
 Interesado : Pisa Farmacéutica de Colombia S.A.
 Fabricante : Laboratorios Pisa S.A. de C.V.

Composición: Cada tableta contiene 20mg de tamoxifeno.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tamoxifeno está indicado en el manejo de enfermedades oncológicas y no oncológicas:

-Indicaciones no Oncológicas:

- Trastornos Mamarios no malignos.
- Ginecomastia.
- Mastalgia.
- Infertilidad anovulatoria.
- Osteoporosis.

-Indicaciones Oncológicas

- Tratamiento adyuvante en mujeres con cáncer de mama.
- Tratamiento neoadyuvante en mujeres con cáncer de mama operables o no seguidas de tratamiento estándar.
- Tratamiento paliativo de mujeres con cáncer mama metastásico.
- Tratamiento de cáncer endometrial.
- Reducción en la incidencia de cáncer de mama en mujeres con alto riesgo.

Tratamiento de otros cánceres (hepatocarcinoma) en conjunto con quimioterapia.

Contraindicaciones: El uso de Tamoxifeno está contraindicado durante el embarazo y en caso de hipersensibilidad al producto o cualquiera de sus componentes.

Advertencias:

- En ocasiones ha sido reportado que en pacientes tratadas con Tamoxifeno por cáncer de mama presentan una reducción de plaquetas, siendo generalmente de 50,000 – 100,000 / mm³, por lo que se recomienda practicar recuentos sanguíneos y análisis de los parámetros hepáticos.
- En pacientes que en la actualidad o con anterioridad han tomado Tamoxifeno y presenten sangrado vaginal anormal, deben informar de manera inmediata a su médico para su investigación oportuna.
- El Tamoxifeno no deberá ser empleado durante el embarazo, así como en el manejo de otras neoplasias malignas, no hormono-dependientes.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016003274 emitido mediante Acta No. 03 de 2016, numeral 3.2.4, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los estudios farmacocinéticos para el principio activo Tamoxifeno.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 03 de 2016, numeral 3.2.4., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora teniendo en cuenta que el Cmáx no está dentro del intervalo aceptado, que se rechazaron datos por razones farmacocinéticas y que no se allega la validación solicitada, recomienda negar el estudio de bioequivalencia presentado.

3.2.7. RASAGILINA

Expediente : 20101576
 Radicado : 2015148526 / 2016067322
 Fecha : 20/05/2016
 Interesado : Xinetix Pharma S.A.S.
 Fabricante : Macleods Pharmaceuticals Ltd.

Composición: Cada tableta contiene 1mg de Rasagilina

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratamiento de la enfermedad idiopática de Parkinson (PD) en monoterapia (sin Levodopa) o en terapia coadyuvante (con Levodopa) en pacientes con fluctuaciones al final de la dosis.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes. Tratamiento concomitante con otros inhibidores de la Monoamino-Oxidasa (MAO) o Peptidina. Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de la administración de Rasagilina y el inicio del tratamiento con inhibidores de la MAO o peptidina. Pacientes con insuficiencia hepática grave.

Precauciones y Advertencias:

El empleo concomitante de Rasagilina y Fluoxetina o Fluvoxamina:

- Deben transcurrir al menos 5 semanas entre la interrupción de la administración de Fluoxetina y el inicio del tratamiento con Rasagilina.
- Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de la administración de Rasagilina y el inicio del tratamiento con Fluoxetina o Fluvoxamina.
- No se recomienda el empleo concomitante con Dextrometorfano o simpaticomiméticos, como los que se encuentran en los descongestionantes nasales y orales o los medicamentos anticatarrales que contienen Efedrina o Pseudoefedrina.
- Debe tenerse precaución especial al iniciar tratamiento con Rasagilina en pacientes con insuficiencia hepática leve. Su uso debe evitarse en pacientes con

insuficiencia hepática moderada. En los casos de progresión de insuficiencia hepática leve a moderada debe interrumpirse el tratamiento.

No se recomienda en niños ni adolescentes menores de 18 años puesto que no se ha establecido su seguridad y eficacia en esta población.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016004251 emitido mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.2.26 con el fin de continuar con el proceso de aprobación del estudio de bioequivalencia de Rasagilina 1mg en comparación con Azilect 1mg y perfiles de disolución de Rasagilina 0,5mg previo a la solicitud de registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria a uno de los requerimientos emitidos mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.2.26., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar los perfiles de disolución para la concentración de 0,5 mg por cuanto sólo se presentaron los realizados en HCl 0.1N (no hay evidencia a pH 4.5 ni 6.8).

Adicionalmente la Sala recomienda aceptar el estudio de bioequivalencia para el producto Rasagilina fabricado por Macleods Pharmaceuticals Ltd de India frente a Azilect de Teva tabletas de 1 mg.

3.2.8. LACOTEM

Expediente : 20101826
 Radicado : 2015151194 / 2016058311
 Fecha : 03/05/2016
 Interesado : Industrial Farmacéutica Unión de Vértices de Tecnofarma S.A.

Composición: Cada comprimido contiene 200mg de Lacosamida.

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto

Indicaciones: Terapia concomitante en el tratamiento de la crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia a partir de los 16 años.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo, a los cacahuates a la soja o a alguno de los excipientes. Bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo o tercer grado conocido. Embarazo, lactancia, niños menores de 16 años.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la respuesta al Auto No. 2016003154 emitido mediante el Acta No. 03 de 2016, numeral 3.2.10, con el fin de continuar con el proceso de aprobación del Estudio de Bioequivalencia del producto Lacotem® (lacosamida 200 mg comprimidos recubiertos) frene al producto innovador Vimpat® (lacosamida 200 mg comprimidos recubiertos) y la Bioxencion para las concentraciones del producto lacotem® (lacosamida 50,100,150 mg) comprimidos recubiertos, para lo cual se allegan perfiles de Disolución comparativos en medios Biorelevantes así 200 mg vs 50 mg , 200 mg vs 100 mg , 200 mg vs 150.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2016, numeral 3.2.10., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el estudio de la referencia por cuanto la información allegada, especialmente la referente a la validación de la metodología analítica y a los datos de concentración vs tiempo no es completamente legible lo que hace imposible la revisión y la verificación de trazabilidad. Adicionalmente la Sala considera que hay inconsistencias entre las fechas de adquisición de los cromatogramas de los voluntarios (2011) y la fecha de aprobación del protocolo de investigación (2013).

3.2.9. TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg

Expediente : 20098543
 Radicado : 2015118681
 Fecha : 2016/05/16
 Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Cada tableta recubierta contiene 300mg de Tenofovir disoproxil fumarato.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Indicado en combinación con otros antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el vih-1 en adultos y pacientes pediátricos de 12 años o más. Indicado para el tratamiento de la hepatitis b crónica en adultos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes.

Precauciones y advertencias:

- Acidosis láctica/hepatomegalia severa con esteatosis.
- Exacerbación de la hepatitis después de la suspensión del tratamiento.
- Nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal.

- Coadministración con otros productos.
- Pacientes coinfectados por el VIH-1 y el VHB.
- Disminución de la densidad mineral ósea.
- Redistribución de las grasas.
- Síndrome de reconstitución inmunitaria.
- Fracaso virológico temprano.

El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de los estudios de Bioequivalencia e inserto versión febrero de 2014 del producto de la referencia.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que por cuanto lo allegado corresponde a información de literatura, de estudios realizados con un producto diferente al fabricado por el laboratorio solicitante se recomienda negar la solicitud.

Adicionalmente la Sala considera que por cuanto el principio activo Tenofovir, y la forma farmacéutica tableta recubierta no se encuentran en el anexo técnico 2 de la Resolución 1124 de 2016 de los medicamentos para los cuales es exigible la presentación de estudios de bioequivalencia, el interesado puede continuar con el proceso de registro sanitario.

3.6. INFORMES DE SEGURIDAD

3.6.1 BISFOSFONATOS

Radicado : 16079845
 Fecha : 28/07/2016
 Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.

La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informe de seguridad referente a los medicamentos que contienen como principio activo Bisfosfonatos.

Lo anterior teniendo en cuenta que el pasado diciembre de 2015 la agencia reguladora del Reino Unido (UK) luego de una revisión de seguridad, emitió un comunicado indicando que se ha notificado casos raros (menos de 1 en 10.000 pacientes) de osteonecrosis del conducto auditivo externo con bisfosfonatos, principalmente en asociación con el tratamiento a largo plazo (2 años o más). La agencia aconseja a los profesionales sanitarios:

- Estar alerta si pacientes que reciben bisfosfonatos, presentan infecciones crónicas del oído o presentan sospecha de colesteatoma, debido a la posibilidad de osteonecrosis del conducto auditivo externo.
- Posibles factores de riesgo incluyen el uso de esteroides y quimioterapia, con o sin factores de riesgo locales, tales como infección o trauma.
- Los pacientes deben ser advertidos de informar de cualquier dolor, secreción o infección de oído durante el tratamiento con bisfosfonatos.
- Reportar cualquier caso de sospecha de osteonecrosis del conducto auditivo externo que pueda ser asociada con bisfosfonatos o con cualquier otro medicamento, incluso denosumab (1).

Por lo anterior el análisis y propuestas realizadas por el Grupo de Farmacovigilancia son:

- Se recomienda incluir como advertencia en las etiquetas de los medicamentos que contienen bisfosfonatos el riesgo de desarrollar osteonecrosis del conducto auditivo externo, principalmente asociado con tratamientos de larga duración (2 años o más).
- Se recomienda señalar como advertencia la no prescripción de bisfosfonatos cuando se presentan infecciones crónicas del oído o se presenta sospecha de colesteatoma.
- Se recomienda señalar como advertencia como posibles factores de riesgo el uso de esteroides y quimioterapia, con o sin factores de riesgo locales, tales como infección o trauma.
- Se recomienda adicionar dentro de las advertencias tener vigilancia estricta con el uso de bisfosfonatos en pacientes que presentan síntomas auditivos como dolor, secreción, infecciones de oído crónicas o disminución de la agudeza auditiva.
- Se recomienda incluir como advertencia en las etiquetas de los medicamentos que contienen bisfosfonatos el riesgo de desarrollar osteonecrosis mandibular, normalmente asociada a extracción dental y/o infección local (incluyendo osteomielitis), esto debido que aunque esta es una alerta anterior aún no se cuenta con dicha información en las etiquetas de algunos bisfosfonatos.
- Realizar seguimiento auditivo de los pacientes sometidos a manejo con bifosfonatos por 2 años o más.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda

llamar a Revisión de Oficio a todos los productos con principio activo bisfosfonatos, con el fin de ajustar su información farmacológica e incluir en la información para el personal médico, información para el paciente y en etiquetas lo siguiente:

Advertencias y precauciones:

Riesgo de desarrollar osteonecrosis del conducto auditivo externo, principalmente asociado con tratamientos de larga duración (2 años o más).

No prescripción de bisfosfonatos cuando se presentan infecciones crónicas del oído o se presenta sospecha de colesteatoma.

El uso de esteroides y quimioterapia, con o sin factores de riesgo locales, tales como infección o trauma.

Vigilancia estricta con el uso de bisfosfonatos en pacientes que presentan síntomas auditivos como dolor, secreción, infecciones de oído crónicas o disminución de la agudeza auditiva.

Riesgo de desarrollar osteonecrosis mandibular, normalmente asociada a extracción dental y/o infección local (incluyendo osteomielitis)

Realizar seguimiento auditivo de los pacientes sometidos a manejo con bifosfonatos por 2 años o más.

3.6.2 CANAGLIFLOZINA Y DAPAGLIFLOZINA

Radicado : 16083116
 Fecha : 05/08/2016
 Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.

La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informe de seguridad referente a los medicamentos que contienen como principio activo canagliflozina y dapagliflozina.

Lo anterior teniendo en cuenta que en junio de 2016 la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) emitió información de seguridad donde refuerza las advertencias sobre lesión renal aguda para los medicamentos canagliflozina y dapagliflozina (4).

Además se añadieron recomendaciones para disminuir el riesgo de lesión renal. Los pacientes deben buscar atención médica si presentan signos y síntomas de lesión renal aguda, los cuales pueden incluir disminución en la cantidad de la orina, inflamación en los miembros inferiores.

Se debe hacer una evaluación previa a los pacientes que son candidatos al tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 con canagliflozina o dapagliflozina, para determinar factores de riesgo para el desarrollo de lesión renal aguda como son: hipovolemia, insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, uso de diuréticos, uso de antihipertensivos del grupo de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y bloqueadores de receptores de angiotensina, medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE).

Hay que evaluar la función renal antes de comenzar a usar canagliflozina o dapagliflozina y monitorearla periódicamente. Si se produce lesión renal aguda se debe suspender inmediatamente el medicamento y tratar la insuficiencia renal.

La canagliflozina se aprobó en marzo del 2013. Durante el periodo comprendido desde la aprobación del medicamento hasta octubre de 2015, se reportaron a la FDA 101 casos confirmados de lesión renal aguda con el uso de canagliflozina o dapagliflozina.

Por lo anterior el análisis y propuestas realizadas por el Grupo de Farmacovigilancia son:

- Se recomienda evaluar la inclusión como advertencia en las etiquetas de los medicamentos que contienen canagliflozina y dapagliflozina, el riesgo de desarrollar lesión renal aguda.
- Se recomienda señalar como advertencia la suspensión del medicamento en caso de presentar signos de lesión renal aguda: disminución en la cantidad de la orina, inflamación en los miembros inferiores, desaliento, dolor abdominal.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a Revisión de Oficio a todos los productos con principio activo canagliflozina y dapagliflozina, con el fin de ajustar su información farmacológica e incluir en la información para el personal médico, información para el paciente y en etiquetas lo siguiente:

Advertencias y precauciones:

- **Riesgo de desarrollar lesión renal aguda.**

- **Suspensión del medicamento en caso de presentar signos de lesión renal aguda: disminución en la cantidad de la orina, inflamación en los miembros inferiores, desaliento, dolor abdominal.**

3.6.3 RIOCIQUAT

Radicado : 16083114
 Fecha : 05/08/2016
 Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.

La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informe de seguridad referente a los medicamentos que contienen como principio activo riociguat.

Lo anterior teniendo en cuenta que en junio de 2016 la Agencia española de medicamentos y productos sanitarios contraindica el uso de riociguat en hipertensión pulmonar asociada a neumonía intersticial idiopática, debido a que dentro del ensayo clínico RISE-IIP en el que se estaba evaluando la efectividad y seguridad de riociguat en esta patología, se evidenció aumento de la mortalidad y presencia de eventos adversos serios (4).

En dicho estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo participaron 145 pacientes. En un análisis preliminar se detectó que hubo 17 muertes en el grupo de tratamiento, mientras que en el grupo control habían ocurrido 4. Se observó un mayor número de eventos adversos graves como disfunción respiratoria e infecciones pulmonares. Por todo lo anterior, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios informa a los profesionales sanitarios acerca de lo siguiente:

- Se contraindica el uso de riociguat en pacientes con hipertensión pulmonar asociada a neumonía intersticial idiopática.
- Los datos disponibles no indican un beneficio clínicamente significativo de riociguat en este grupo de pacientes.
- Se debe suspender el tratamiento con riociguat a todos los pacientes con hipertensión pulmonar asociada a neumonía intersticial idiopática.
- A dichos pacientes se les deberá realizar un cuidadoso seguimiento clínico.
- El balance riesgo- beneficio permanece favorable para las indicaciones actualmente autorizadas.

Por lo anterior el Grupo de Farmacovigilancia sugiere incluir dentro de las contraindicaciones de Riociguat, evitar su uso en el tratamiento de hipertensión pulmonar asociada a neumonía intersticial idiopática.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a Revisión de Oficio a todos los productos con principio Riociguat, con el fin de ajustar su información farmacológica en lo siguiente:

Contraindicaciones: Evitar su uso en el tratamiento de hipertensión pulmonar asociada a neumonía intersticial idiopática.

3.6.4 ARIPIPRAZOL

Radicado : 16083121
 Fecha : 05/08/2016
 Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.

La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informe de seguridad frente al comunicado emitido por la Food and Drug Administration (FDA) sobre reportes que advierten impulsos compulsivos o incontrolables: juego patológico, comer en exceso, conducta de compra compulsiva e hipersexualidad, asociados a uso del fármaco antipsicótico Aripiprazol.

Lo anterior teniendo en cuenta que Aripiprazol es un antipsicótico atípico autorizado para tratar cierto tipo de trastorno bipolar en adultos y adolescentes mayores de 13 años. También está autorizado para tratar la esquizofrenia en pacientes de 15 años o más; en la prevención de nuevos episodios maníacos en adultos que respondieron al tratamiento con Aripiprazol y en el trastorno depresivo mayor en los adultos cuando se utiliza en combinación con otros fármacos.

Por otra parte, en noviembre de 2015 tras revisiones a la monografía del producto, Health Canadá emitió una alerta de seguridad por aumento del riesgo de dos tipos de comportamientos impulsivos con el uso de éste fármaco: el juego patológico (incontrolable), y la hipersexualidad (pensamientos sexuales incontrolables y/o inapropiados, o comportamientos que son tan severos o que duran tanto tiempo que provocan malestar).

En marzo de 2016, la FDA advierte que impulsos compulsivos o controlables (juego patológico, conducta de compras compulsivas e hipersexualidad), han sido reportados con el uso del fármaco antipsicótico Aripiprazol. Se informó que estos impulsos incontrolables se detuvieron cuando el medicamento fue discontinuado o las dosis se redujo. Estos problemas del control de impulsos son raros, pero pueden generar daño para el paciente y los demás si no se conocen.

A pesar que el juego patológico aparece como efecto secundario reportado en las etiquetas del Aripiprazol en la FDA, EMA y Health Canada, esta descripción no refleja por completo el riesgo del control de impulsos que se han identificado.

Por lo anterior el Grupo de Farmacovigilancia recomienda los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Incluir dentro de las advertencias de los medicamentos que contiene como principio activo Aripiprazol lo siguiente:
 - Se ha encontrado asociación entre el uso de Aripiprazol con comportamientos impulsivos: juego patológico (incontrolable), e hipersexualidad (pensamientos y/o comportamientos sexuales incontrolables y/o inapropiados).
- Incluir dentro de la información de seguridad del producto lo siguiente:
 - Se debe advertir a los pacientes sobre el riesgo de impulsos incontrolables y la necesidad de vigilar la aparición de cualquier impulso nuevo o en aumento, mientras están siendo tratados con aripiprazol.
 - Vigilar de cerca la presencia de síntomas de impulsos incontrolables nuevos o que empeoran en los pacientes con mayor riesgo de problemas para el control de impulsos. Estos incluyen los que tienen antecedentes personales o familiares de trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno del control de impulsos, trastorno bipolar, personalidad impulsiva, alcoholismo, abuso de drogas u otras conductas adictivas. Considere la posibilidad de reducir la dosis o suspender el medicamento si tales impulsos se desarrollan.
 - Los pacientes deben estar atentos a los comportamientos impulso-inusuales e informar a su profesional de la salud, esto incluye un impulso incontrolable de jugar, pensamientos sexuales inusuales, fantasías, deseos, comportamientos, o cualquier otra conducta incontrolable mientras el paciente recibe tratamiento con aripiprazol.
 - Los pacientes que han tenido problemas de juego en el pasado pueden estar en un mayor riesgo de ludopatía y deben ser cuidadosamente monitoreados por su profesional de la salud

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda

llamar a Revisión de Oficio a todos los productos con principio activo aripiprazol, con el fin de ajustar su información farmacológica en lo siguiente:

Precauciones y advertencias

- Se ha encontrado asociación entre el uso de Aripiprazol con comportamientos impulsivos: juego patológico (incontrolable), e hipersexualidad (pensamientos y/o comportamientos sexuales incontrolables y/o inapropiados).
- Se debe advertir a los pacientes sobre el riesgo de impulsos incontrolables y la necesidad de vigilar la aparición de cualquier impulso nuevo o en aumento, mientras están siendo tratados con aripiprazol.
- Vigilar de cerca la presencia de síntomas de impulsos incontrolables nuevos o que empeoran en los pacientes con mayor riesgo de problemas para el control de impulsos. Estos incluyen los que tienen antecedentes personales o familiares de trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno del control de impulsos, trastorno bipolar, personalidad impulsiva, alcoholismo, abuso de drogas u otras conductas adictivas. Considere la posibilidad de reducir la dosis o suspender el medicamento si tales impulsos se desarrollan.
- Los pacientes deben estar atentos a los comportamientos impulso-inusuales e informar a su profesional de la salud, esto incluye un impulso incontrolable de jugar, pensamientos sexuales inusuales, fantasías, deseos, comportamientos, o cualquier otra conducta incontrolable mientras el paciente recibe tratamiento con aripiprazol.
- Los pacientes que han tenido problemas de juego en el pasado pueden estar en un mayor riesgo de ludopatía y deben ser cuidadosamente monitoreados por su profesional de la salud

3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES

3.4.1. ESPARMAR (BROMURO DE OTILONIO 40 mg)

Expediente : 20018699
 Radicado : 2015061686
 Fecha : 19/05/2016
 Fecha C.R. : 21/07/2016

Interesado : Claripack S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 40mg de Otilonio bromuro.

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película.

Indicaciones: Antiespasmódico del tracto gastrointestinal.

Contraindicaciones, precauciones y advertencias: Hipersensibilidad al medicamento, hipertrofia prostática, glaucoma, ileoparalítico o estenosis pilórica. Adminístrese con precaución a pacientes con taquicardia.

Hipersensibilidad conocida al principio activo. Debe administrarse con precaución en pacientes con glaucoma, hipertrofia prostática, íleo paralítico o estenosis pilórica y pacientes con taquicardia. No es adecuado su uso en pacientes con déficit de lactasa, galactosemia o síndrome de mala absorción glucosa/galactosa. Solo se debe administraren mujeres embarazadas o lactantes, si es absolutamente necesario y bajo supervisión médica.

El Grupo Técnico de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre las contraindicaciones, precauciones, advertencias, vía de administración y condición de venta relacionadas para el producto en mención, teniendo en cuenta que revisada la base de datos, no se encuentra concepto para el principio activo en la forma farmacéutica y dosis relacionada.

Vía de administración: oral

Condición de venta: con formula médica

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. ACLARACIONES

3.12.1. SCANDONEST 2 %

Expediente: 49902

Radicado: 2014120687 - 2016022888

Fecha: 22/07/2016

Interesado: Septodent o Septodont SAS o Specialites Septodent

"El usuario solicita aclaración a lo conceptuado en el acta No. 24 del 2015 numeral 3.13.42 con respecto a:

1. Parahidroxibenzoato de metilo como excipiente, en Reacciones adversas como: "Debido al contenido de... y para hidroxibenzoato de metilo como excipientes". Indicando que el producto NO contiene conservantes tipo parahidroxibenzoato"

2. La dosificación para inyecciones de infiltración y bloqueo troncular en la mandíbula superior o inferior escrito: "1. ml en adultos como dosis única"

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 24 del 2015, numeral 3.13.42 en el sentido de:

Indicar que la dosificación para el producto en referencia es la siguiente:

Dosificación:

Se debe utilizar la dosis más baja requerida para producir la anestesia deseada. La dosificación debe ajustarse individualmente de acuerdo con la edad, el peso y el estado de salud de cada paciente.

Adultos: 0.5 a 2 ml (10-40 mg de mepivacaina). Dosis máxima 5 mg/kg o 300 mg de mepivacaina clorhidrato.

Niños: 0.5 a 1 ml (10-20 mg de mepivacaina). Dosis máxima: 88 mg de mepivacaina para niños de 20 kg de peso. 176 mg de mepivacaina para niños de 40 kg.

Para inyecciones de infiltración y bloqueo troncular en la mandíbula superior o inferior: 1.8 ml en adultos como dosis única.

Administración: inyección local (bloqueo o infiltración). Para uso exclusivo en anestesia dental. Las inyecciones deben realizarse siempre lentamente y con previa aspiración, para evitar la inyección intravascular accidental rápida, lo cual podría ocasionar efectos tóxicos.

Adicionalmente se informa que las Reacciones adversas relacionadas con para hidroxibenzoato hacen parte de la unificación, y solo los productos que lo contengan deben hacer la referencia.

3.12.2. ACETAMINOFÉN SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN IV.

El Grupo de Apoyo a Salas Especializadas solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar la aplicación del llamado a Revisión de Oficio de Acetaminofén en Acta 03 de 2014, numeral 3.6.1. y Acta 02 de 2015, numeral 3.6.1. Para los productos Solución Para Infusión IV, ya que existe la consulta del usuario del expediente 20048683 argumentando, que la alerta se generó para la vía oral.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que los conceptos del Acta No. 03 de 2014, numeral 3.6.1. y Acta No. 02 de 2015, numeral 3.6.1., aplican para el producto de la referencia.

3.12.3. BELSOMRA[®] 10 mg
BELSOMRA[®] 15 mg
BELSOMRA[®] 20 mg

Expediente : 20106784
Radicado : 2016032191

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido mediante Acta No. 12 de 2016, numeral 3.1.1.5., en el sentido de recomendar la protección de la información no divulgada para el producto de la referencias a la luz del Decreto 2085 de 2002, teniendo en cuenta que el principio activo suvorexant es una nueva entidad química y el interesado demostró un esfuerzo considerable en el desarrollo del producto.

3.12.3. EMLICITI[™] (ELOTUZUMAB) 300mg/VIAL POLVO LIOFILIZADO PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA.
EMLICITI[™] (ELOTUZUMAB) 400mg/VIAL POLVO LIOFILIZADO PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA.

Expediente : 20099311
Radicado : 2015126905

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 15 de 2016, numeral 3.1.1.10., en el sentido de recomendar declarar el principio activo

elotuzumab como nueva entidad química a la luz del Decreto 2085 de 2002. Adicionalmente la Sala aclara que la solicitud de protección de la información no divulgada debe completarse junto con la solicitud de Registro Sanitario.

3.12.4. DARZALEX CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 100 mg DARZALEX CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg

Expediente : 20101895
Radicado : 2015151756

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 15 de 2016, numeral 3.1.1.11., en el sentido de recomendar declarar el principio activo daratumumab como nueva entidad química a la luz del Decreto 2085 de 2002. Adicionalmente la Sala aclara que la solicitud de protección de la información no divulgada debe completarse junto con la solicitud de Registro Sanitario.

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

Expediente : 20103084
Radicado : 2015163954

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 15 de 2016, numeral 3.1.1.13., en el sentido de recomendar declarar el principio activo nintedanib como nueva entidad química a la luz del Decreto 2085 de 2002. Adicionalmente la Sala aclara que la solicitud de protección de la información no divulgada debe completarse junto con la solicitud de Registro Sanitario.

3.12.6. PRALUENT®

Expediente : 20097020
Radicado : 2015105467/2015067663

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 18 de 2016, numeral 3.1.1.4., en el sentido de recomendar declarar el principio activo alirocumab como nueva entidad química a la luz del Decreto 2085 de 2002.

Adicionalmente la Sala aclara que la solicitud de protección de la información no divulgada se debe presentar junto con la solicitud de Registro Sanitario.

Adicionalmente la Sala aclara el concepto emitido mediante Acta No. 18 de 2016, numeral 3.1.1.4., en el sentido de indicar que el principio activo que se recomienda como nueva entidad química a la luz del Decreto 2085 de 2002 es alirocumab y no como aparece en el Acta mencionada.

3.16. UNIFICACIONES

3.16.1. HIERRO PARENTERAL

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Hierro en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas: ampollas de 2 ml, ampolla de 5 ml, vial 10 ml y composiciones:

Composición:

- Complejo de Hierro Polimaltosado (equivalente a 100 mg de Hierro) ampolla 2ml.
- Carboximaltosa de hierro 1800 mg equivalente a hierro 500 mg en vial de 10 ml.
- Hierro (III), (Complejo Gluconato Sódico con sucrosa) equivalente a 100 mg de Hierro elemental ampolla de 5 ml
- Hierro Dextrano equivalente A 100 mg De Hierro elemental ampolla 2 ml.
- Hierro Dextrano equivalente A 50 mg De Hierro elemental ampolla 2 ml (Intramuscular/IV).
- Hierro Dextrano equivalente A 23 mg De Hierro elemental ampolla 2 ml (Intramuscular).
- Hierro Sacarato (Hierro III-Complejo De Hidroxido Sucrosa) equivalente a 100mg de Hierro elemental ampolla de 5 ml.
- Hierro Sacarosa (Hidroxido Ferrico En Complejo Con Sacarosa) Equivalente A Hierro Elemental 100 Mg Ampolla De 5 ml.

Forma Farmacéutica: solución inyectable, ampolla y vial.

Indicaciones:

Tratamiento del déficit de hierro en las siguientes situaciones:

-Donde hay una necesidad clínica de una suplementación rápida de hierro.

- En paciente que no pueden tolerar o que tienen respuesta inadecuada al tratamiento con hierro por vía oral
- Cuando los preparados de hierro por vía oral sean ineficaces (por ejemplo, en la enfermedad inflamatoria intestinal activa).

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo, o a alguno de los excipientes
- Pacientes que han recibido transfusiones sanguíneas repetidas
- Anemias no atribuibles a déficit de hierro.
- No administrar concomitante con hierro oral.

Precauciones y advertencias:

Las preparaciones de hierro administradas por vía parenteral pueden producir reacciones de hipersensibilidad, entre las que se incluyen reacciones anafilácticas/anafilactoides graves y potencialmente mortales.

El riesgo es mayor en pacientes con alergias conocidas, así como en pacientes con una historia clínica de asma grave, eczemas u otras alergias atópicas, así como trastornos inmunitarios o inflamatorios (p.ej. lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide).

Se debe administrar con disponibilidad inmediata de personal capacitado para evaluar y tratar reacciones anafilácticas, en un entorno en el que se pueda garantizar un dispositivo completo de reanimación, con observación del paciente durante al menos 30 minutos después de cada inyección.

Si se presentan reacciones de hipersensibilidad o signos de intolerancia durante la administración, el tratamiento se debe interrumpir inmediatamente. Deberá disponerse de un dispositivo para la reanimación cardiorrespiratoria y de equipo para el manejo de las reacciones anafilácticas/anafilactoides agudas, incluida una solución inyectable de adrenalina 1:1.000. Deberá administrarse tratamiento adicional con antihistamínicos y/o corticoesteroides, según corresponda.

En pacientes con insuficiencia hepática, se debe evaluar beneficio/riesgo. Se deberá evitar la administración de hierro parenteral en pacientes con disfunción hepática en los que la sobrecarga férrica es un factor precipitante, en particular la Porfiria Cutánea Tardía (PCT). Se recomienda monitorizar cuidadosamente el estado de hierro a fin de evitar una sobrecarga férrica.

El hierro parenteral debe utilizarse con precaución en caso de infección crónica o aguda. Se recomienda que se suspenda la administración de hierro sacarosa en pacientes con bacteremia en curso. En pacientes con infección crónica se

tiene que realizar una valoración de la relación beneficio/riesgo, teniendo en cuenta la supresión de eritropoyesis.

Es posible que se produzcan episodios de hipotensión, si se administra la inyección con demasiada rapidez.

Se han observado reacciones alérgicas, que pueden incluir artralgia, cuando se excede la dosis recomendada.

Deberá evitarse la extravasación en el lugar de la inyección ya que puede producir dolor, inflamación, necrosis tisular y decoloración marrón de la piel.

Se debe evaluar el riesgo/beneficio antes de su uso durante el embarazo. No debe administrarse en el primer trimestre de embarazo, a menudo se puede tratar con hierro por vía oral. El tratamiento debe limitarse al segundo y tercer trimestre, en el supuesto del beneficio mayor que el riesgo potencial para la madre y el feto.

Es poco probable que el Hierro no metabolizado pase a la leche materna. Hasta la fecha, no se dispone de estudios clínicos bien controlados. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el lactante

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: En el caso de síntomas de mareo, confusión o aturdimiento después de la administración, los pacientes no deberían conducir ni utilizar máquinas hasta que cesen los síntomas.

Dosificación:

El diagnóstico del déficit de hierro debe establecerse en base a pruebas de laboratorio adecuadas (p. ej.: Hb, ferritina sérica, hierro sérico, etc.

Supervisar atentamente a los pacientes en busca de signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad durante y después de cada administración.

Únicamente se debe administrar cuando exista disponibilidad inmediata de personal capacitado para evaluar y tratar reacciones anafilácticas, en un entorno en el que se pueda garantizar un dispositivo completo de reanimación. Debe observarse al paciente durante al menos 30 minutos después de cada inyección.

La pauta normal de dosificación se recomienda que sea de 100-200 mg de hierro, que corresponden a 2-4 ml, dos o tres veces a la semana, dependiendo del nivel de hemoglobina. No obstante, si las circunstancias clínicas requieren un suministro rápido de hierro a los depósitos de hierro corporal,

La inyección no debería administrarse concomitantemente con preparaciones orales de hierro ya que la absorción oral del hierro se reduciría

Adultos y de edad avanzada: La dosis total acumulada, equivalente al déficit total de hierro (mg), queda determinada por la concentración de hemoglobina y por el peso del paciente. Debe determinarse de manera individual la dosis de cada paciente, según el déficit total de hierro, calculado por medio de la siguiente fórmula:

$$\text{Déficit total de hierro [mg]} = \text{peso corporal [kg]} \times (\text{Hb objetivo} - \text{Hb real}) [\text{g/l}] \times 0,24^* + \text{depósito de hierro [mg]}$$

Tabla 1: Determinación del hierro necesario

Hb		Peso corporal del paciente		
g/dl	mmol/l	Menos de 35 kg	35 kg a < 70 kg	70 kg o más
< 10	< 6,2	500 mg	1.500 mg	2.000 mg
10 a 14	6,2 a 8,7	500 mg	1.000 mg	1.500 mg
> 14	> 8,7	500 mg	500 mg	500 mg

Alternativamente, la cantidad total requerida en ml se determina a partir de la siguiente fórmula o tabla de dosificación.

Presentación 20mg/ml: Cantidad total requerida [ml]= $\frac{\text{déficit de hierro total (mg)}}{20 \text{ mg/ml}}$

Presentación 50mg/ml: Cantidad total requerida(ml)= $\frac{\text{Deficit de hierro total (mg)}}{50\text{mg/ml}}$

Tabla de dosificación que señala la cantidad total de Hierro 20 mg/ml en ml

Peso Corporal	Cantidad total a administrar			
	Hb 60 g/l	Hb 75 g/l	Hb 90 g/l	Hb 105 g/l
30 kg	47.5 ml	42.5 ml	37.5 ml	32.5 ml
35 kg	62.5 ml	57.5 ml	50 ml	45 ml
40 kg	67.5 ml	60 ml	55 ml	47.5 ml
45 kg	75 ml	65 ml	57.5 ml	50 ml
50 kg	80 ml	70 ml	60 ml	52.5 ml
55 kg	85 ml	75 ml	65 ml	55 ml
60 kg	90 ml	80 ml	67.5 ml	57.5 ml

65 kg	95 ml	82.5 ml	72.5 ml	60 ml
70 kg	100 ml	87.5 ml	75 ml	62.5 ml
75 kg	105 ml	92.5 ml	80 ml	65 ml
80 kg	112.5 ml	97.5 ml	82.5 ml	67.5 ml
85 kg	117.5 ml	102.5 ml	85 ml	70 ml
90 kg	122.5 ml	107.5 ml	90 ml	72.5 ml

Tabla de dosificación de la cantidad total de hierro 50 mg/ml en ml

Contenido de hemoglobina	Hb 60 g/l	Hb 75 g/l	Hb 90 g/l	Hb 105 g/l	Hb 120 g/l	Hb 135 g/l
Peso corporal (kg)						
35	25	23	20	18	15	12,5
40	27	24	22	19	16	13
45	29	26	23	20	16.5	13
50	32	28	24	21	17	13,5
55	34	30	26	22	18	14
60	36	32	27	23	18.5	14,5
65	38	33	29	24	19.5	14,5
70	40	35	30	25	20	15
75	42	37	32	26	21	15,5
80	45	39	33	27	21.5	16
85	47	41	34	28	22	16
90	49	42	36	29	23	16,5

Para convertir Hb (mM) a Hb (g/l) multiplicar la primera por 16.1145.

Ejemplo: Para un paciente que pese 60 kg con Hb real de 60 g/l, deberán administrarse 90 ml. (Alternativamente, deberán administrarse 18 ampollas/viales de 5 ml o 36 viales de 2,5 ml.)

Dosis: La dosis total única no debe superar 200 mg de hierro que se administrarán como máximo tres veces por semana. Si la dosis necesaria total supera la dosis máxima única permitida, se puede administrar como perfusión de la dosis total (PDT) hasta la dosis de sustitución total correspondiente a 20 mg de hierro/ Kg de peso corporal.

Evaluaciones tras la reposición de hierro

El médico debe llevar a cabo una nueva evaluación en función del cuadro clínico particular del paciente. Se debe reevaluar el nivel de Hb una vez transcurridas al menos 4 semanas tras la última administración a fin de permitir que pase suficiente tiempo para la eritrocitopoyesis y la utilización de hierro. En el caso de

que el paciente necesite más reposición de hierro, deben volver a calcularse las necesidades de hierro con la Tabla.

Población especial:

Pacientes con nefropatía crónica que dependen de hemodiálisis: No debe superarse una dosis única máxima diaria de inyección de 200 mg de hierro en pacientes con nefropatía crónica que dependen de hemodiálisis.

Niños (menores de 14 años) no se debe usar en niños. No hay datos sobre eficacia y seguridad.

Perfusión intravenosa por goteo:

Deberá diluirse únicamente en una solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% m/V o en solución de glucosa al 5 %:

- **2,5 ml (50 mg de hierro) en un máximo de 50 ml de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% m/V**
- **5 ml (100 mg de hierro) en un máximo de 100 ml de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% m/V**
- **10 ml (200 mg de hierro) en un máximo de 200 ml de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% m/V.**

Por motivos de estabilidad, no se permiten diluciones de concentraciones menores

La dilución debe efectuarse inmediatamente antes de la infusión y la solución deberá administrarse de la siguiente manera: - 100 mg de hierro en 15 minutos como mínimo - 200 mg de hierro en 30 minutos como mínimo Inyección intravenosa. No se debería superar los 1.000 mg de hierro.

Perfusión de la Dosis Total (PDT):

Inmediatamente antes de la administración, la cantidad total necesaria, determinada a partir de la tabla de dosificación o por cálculo, se añade asépticamente al volumen requerido, normalmente 500 ml de soluciones estériles de cloruro sódico normal o glucosa al 5 %. La cantidad total, hasta 20 mg/Kg de peso corporal, se perfunde por vía intravenosa a lo largo de 4 – 6 horas. Los primeros 25 mg de hierro se deben perfundir durante un período de 15 minutos. El paciente se debe mantener bajo estrecha vigilancia médica durante este período. Si no se producen reacciones adversas durante este tiempo, se puede administrar la porción restante de la perfusión. La velocidad de perfusión se puede aumentar progresivamente de 45 a 60 gotas por minuto. Los pacientes deben ser

observados atentamente durante la perfusión y, al menos, durante 30 minutos después de finalizar.

La perfusión de la dosis total (PDT) se ha asociado con una mayor incidencia de reacciones adversas, en particular reacciones retardadas similares a las de hipersensibilidad. La administración intravenosa por el método de perfusión de la dosis total debe restringirse exclusivamente al ámbito hospitalario.

Inyección intravenosa: antes de administrar una inyección intravenosa lenta, se deben inyectar lentamente 25 mg de hierro durante un período de 1 a 2 minutos. Si no se producen reacciones adversas en 15 minutos, se puede administrar el resto de la inyección. La administración mediante inyección intravenosa lenta podrá llevarse a cabo a un ritmo de 1 ml de solución no diluida por minuto, sin exceder 10 ml de Hierro (200 mg de hierro) por inyección. . La dosis única máxima es de 15 mg de hierro / kg de peso corporal, pero no debe superar los 1.000 mg de hierro

Inyección en un dializador: Puede administrarse durante una sesión de hemodiálisis, directamente en la línea venosa del dializador, tal y como se describe en inyección intravenosa.

Inyección intramuscular: (Para las presentaciones intramusculares): Sin diluir

Se administra como una serie de inyecciones sin diluir de hasta 100 mg de hierro (2,0 ml) de acuerdo a la tabla de dosificación o por cálculo, determinadas cada una por el peso corporal del paciente. Si el paciente es moderadamente activo, las inyecciones se pueden administrar diariamente en nalgas alternas. En los pacientes inactivos o encamados, la frecuencia de inyección se debe reducir a una o dos veces por semana. La inyección intramuscular debe ser profunda para minimizar el riesgo de manchas subcutáneas, lenta y suavemente. Se debe inyectar exclusivamente en la masa muscular del cuadrante superior externo de la nalga – nunca en el brazo u otras zonas descubiertas. Para adultos normales se debe utilizar una aguja de un calibre de 20 – 21 de al menos 50 mm de largo. Para los pacientes obesos la longitud debe ser 80 – 100 mm mientras que para adultos pequeños se usa una aguja más corta y menor (calibre 23 x 32 mm). El paciente debe estar tendido en posición lateral, con el punto de inyección en la parte superior o de pie apoyando su peso en la pierna opuesta a la del punto de inyección. Para evitar inyectar o que haya fugas en el tejido subcutáneo, se recomienda la técnica del trayecto en Z (desplazamiento lateral de la piel antes de la inyección). Es importante esperar unos segundos antes de retirar la aguja para

permitir que la masa muscular aloje el volumen inyectado. Para minimizar fugas por el trayecto de inyección, se debe aconsejar al paciente que no se frote en el punto de inyección.

Reposición de hierro por pérdida de sangre:

La tabla y la fórmula descritas no son aplicables para valores simples de reposición de hierro. Las estimaciones cuantitativas de la pérdida de sangre periódica individual, y el hematocrito durante el episodio de sangrado, proporcionan un método de cálculo más cómodo de la dosis de hierro requerida.

La dosis necesaria para compensar el déficit de hierro se calcula con arreglo a las fórmulas siguientes:

- Si se conoce el volumen de la pérdida de sangre: La administración de 200 mg de hierro i.v. da lugar a un aumento de la hemoglobina que es equivalente a 1 unidad de sangre (= 400 ml con 150 g/l de contenido de Hb ó 9,3 mmol Hb/l – equivalentes a 0,34 % de 0,4 x 150 ó 204 mg de hierro).

Hierro a reponer [mg] = número de unidades de sangre perdida x 200.

Mililitros necesarios = número de unidades de sangre perdida x 4.

- Si el nivel de Hb es reducido: Utilizar la fórmula anterior considerando que no es necesario restaurar el depósito de hierro.

mg de hierro a reponer = peso corporal (kg) x 0,24 x (Hb objetivo en g/l - Hb real en g/l).

o

mg de hierro a reponer = peso corporal (kg) x 3,84 x (Hb pretendida en mmol/l – Hb real en mmol/l).

Por ejemplo: peso corporal 60 kg, déficit de Hb = 10 g/l o 0,62 mmol/l:

Hierro a reponer = 60 x 0,24 x 10 = 60 x 3,84 x 0,62 = 143 mg

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas a medicamentos más frecuentes aparecidas en un 0,5 a 1,5% de los pacientes han sido alteraciones transitorias del gusto, hipotensión, fiebre y temblores, reacciones en el punto de inyección y náuseas. En raras ocasiones han ocurrido reacciones anafilactoides leves.

En general, las reacciones anafilactoides son potencialmente las más graves

Alteraciones en el sistema nervioso

Frecuente: alteraciones transitorias del gusto (en particular sabor metálico).

Poco frecuente: dolor de cabeza, mareo.

Raras: parestesia, síncope, pérdida de conciencia, sensación de quemazón.

Alteraciones en el sistema cardiovascular

Poco frecuente: hipotensión y colapso, taquicardia y palpitaciones.

Raras: hipertensión.

Alteraciones en el sistema respiratorio, torácico y mediastínico

Poco frecuente: broncoespasmo, disnea.

Alteraciones en el sistema gastrointestinal

Poco frecuente: náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea.

Alteraciones en la piel y tejido subcutáneo

Poco frecuente: prurito, urticaria, erupción cutánea, exantema, eritema.

Alteraciones musculoesqueléticas, en tejido conectivo y huesos

Poco frecuente: calambres musculares, mialgia.

Alteraciones generales y en la zona de administración

Poco frecuente: fiebre, temblores, rubor; dolor y opresión en el pecho. Molestias en el punto de inyección como flebitis superficial, quemazón, inflamación.

Raras: artralgia, edema periférico, fatiga, astenia, malestar, sensación de calor, edema.

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: reacciones anafilactoides.

Además, en notificaciones espontáneas se han descrito las siguientes reacciones adversas:

Casos aislados: disminución de los niveles de conciencia, sensación de aturdimiento, confusión, angioedema, inflamación de las articulaciones, hiperhidrosis, dolor de espalda, bradicardia, cromaturia.

Interacciones:

Los preparados parenterales de hierro, no deben administrarse conjuntamente con preparados de hierro oral, puesto que se reduce su absorción oral. Debido a ello, únicamente debería iniciarse la terapia de hierro por vía oral como mínimo cinco días después de la última inyección.

Condición de venta: Con fórmula médica

Vía De Administración: Intravenosa

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 3.4., 3.6., 3.1.11., 3.1.7., 3.12., y 3.16., corresponden a casos relacionados con el otorgamiento, modificación, renovación, llamado revisión de oficio y o cualquier otro trámite asociado a registros sanitarios que requieren de la expedición del correspondiente acto administrativo por parte de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, lo anterior sin perjuicio de la revisión integral de la presente acta, que deberá surtirse al interior de dicha Dependencia.

Siendo las 14:00 del día 08 de Septiembre de 2016, se da por terminada la sesión ordinaria – presencial.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
 Miembro SEMPB Comisión Revisora

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
 Miembro SEMPB Comisión Revisora

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
 Miembro SEMPB Comisión Revisora

LUCÍA DEL ROSARIO ARTEAGA DE GARCÍA
 Miembro SEMPB Comisión Revisora

MARIO FRANCISCO GUERRERO PABÓN
 Miembro SEMPB Comisión Revisora

FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL GUTIERREZ
 Miembro SEMPB Comisión Revisora

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