

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y

MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 08 DE 2018

SESIÓN ORDINARIA

09, 10, 11 y 12 DE JULIO DE 2018

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
 - 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS
 - 3.1.1 MOLÉCULAS NUEVAS
 - 3.1.2 MODIFICACIÓN DE INDICACIONES
 - 3.2 MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
 - 3.2.1 MOLÉCULAS NUEVAS
 - 3.2.2 MOLÉCULAS COMPETIDORAS (REGISTRO SANITARIO NUEVO)
 - 3.2.3 RENOVACIONES
 - 3.2.4 MODIFICACIÓN DE INDICACIONES
 - 3.2.8 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN
 - 3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Jorge Eliecer Olarte Caro
Jesualdo Fuentes González
Manuel José Martínez Orozco

Mario Francisco Guerrero Pabón
Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
Jose Gilberto Orozco Díaz
Kervis Asid Rodriguez Villanueva
Kenny Cristian Díaz Bayona
Claudia Yaneth Niño Cordero
Angélica Ginneth Fula Arguello
Johanna Andrea Garcia Cortes
Laura Angélica Pineda Velandia
Rosana Ramirez Pedreros
Mayra Alejandra Gómez Leal
Javier Humberto Guzmán Cruz

Secretaria de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos

Gicel Karina López González

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

- Acta No. 07 de 2018

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.1. MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1.1 ZEVTERA®

Expediente : 20131150
Radicado : 2017106943 / 2017191023 / 20181011110
Fecha : 23/01/2018
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición: Cada vial contiene 500mg de Ceftobiprole

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para solución inyectable

Indicaciones: Zevtera® está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos:

- Neumonía Nosocomial (NN), excluida la Neumonía Asociada a Ventilador (NAV).

- Neumonía Adquirida en Comunidad (NAC).

Deberán considerarse las recomendaciones oficiales sobre la utilización apropiada de los antibióticos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al ingrediente activo o alguno de los excipientes.

Hipersensibilidad a los antibióticos de la clase cefalosporinas.

Hipersensibilidad inmediata y severa (por ejemplo, reacción anafiláctica) a cualquier otro tipo de antibiótico betalactámico (por ejemplo, penicilinas o carbapenémicos).

Precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad

Como ocurre con todos los antibióticos betalactámicos, se han reportado reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) serias y ocasionalmente fatales. En casos de reacciones de hipersensibilidad severas, deberá interrumpirse de forma inmediata el tratamiento con Zevtera e iniciarse las medidas de emergencia adecuadas.

Antes de iniciar el tratamiento, deberá determinarse si el paciente tiene antecedentes de reacciones de hipersensibilidad severas a Zevtera, otras cefalosporinas o a cualquier otro tipo de betalactámico.

Se debe tener precaución si Zevtera se administra a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad no severa a otros betalactámicos.

Administración por encima del rango de dosis recomendado

No existe ninguna experiencia clínica con dosis de Zevtera mayores a la recomendada de 500 mg administrados cada 8 horas.

Pacientes con trastornos de crisis epilépticas preexistentes

Las crisis epilépticas se han asociado con la utilización de Zevtera. Se presentan crisis epilépticas más frecuentemente en pacientes con trastornos de SNC/crisis epilépticas preexistentes durante el tratamiento con Zevtera. Por tanto, se recomienda precaución cuando se trate a estos pacientes.

Diarrea asociada con *Clostridium difficile*

Se ha reportado colitis asociada con antibióticos y colitis pseudomembranosa con la utilización de Zevtera y su severidad puede variar entre leve a potencialmente mortal. Este diagnóstico debe considerarse en pacientes con diarrea durante o posterior a la administración de Zevtera. La interrupción de la terapia con Zevtera y la administración del tratamiento específico para *Clostridium difficile* debe considerarse. Los medicamentos que inhiben la peristalsis no deberán administrarse.

La utilización de Zevtera puede conllevar a sobreproliferación de organismos no sensibles, incluidos los hongos. Deberán tomarse las medidas apropiadas si se presenta súper infección durante la terapia.

Toxicidad renal en animales

En animales, se observó toxicidad renal reversible a altas dosis de Zevtera y se asoció con precipitación de material del medicamento en los túbulos distales. Aunque se desconoce la significancia de esta observación, se recomienda corregir la hipovolemia para mantener la diuresis normal en pacientes que están recibiendo Zevtera.

Precipitación con soluciones que contienen calcio

Puede presentarse precipitación cuando Zevtera se mezcla con soluciones que contienen calcio en la misma línea de administración intravenosa. Por tanto, Zevtera y las soluciones que contienen calcio, excepto la solución para inyección de Ringer Lactato no deben mezclarse o administrarse simultáneamente en la misma línea intravenosa.

Limitaciones de los datos clínicos

No existe experiencia con ceftobiprol en el tratamiento de la NN (excepto NAV) y NAC en pacientes positivos para VIH, pacientes con neutropenia, pacientes inmunocomprometidos y pacientes con mielosupresión. Se recomienda precaución cuando se trate a estos pacientes.

Pacientes con neumonía asociada con ventilador (NAV)

Zevtera no ha demostrado efectividad para el tratamiento de pacientes con NAV. No deberá iniciarse Zevtera en pacientes con NAV. Además, con base en un análisis post-hoc que muestra una tendencia en favor de ceftobiprol, se recomienda administrar con precaución Zevtera en pacientes con Neumonía Nosocomial (NN) que posteriormente requieren ventilación.

Eficacia clínica contra patógenos específicos

Sensibilidad a Enterobacteriaceae

Ceftobiprol, como otras cefalosporinas es sensible a hidrólisis que puede producirse por Enterobacteriaceae, incluidas muchas de las Betalactamasas de Espectro Extendido (BLES), carbapenemasas serinas, metalo-beta-lactamasas clase D (entre otras). Por lo tanto, se debe tener en cuenta la información sobre prevalencia de Enterobacteriaceae productora de Betalactamasas de Espectro Extendido (BLES) cuando se seleccione Zevtera para el tratamiento.

Interferencia con exámenes serológicos

Examen de antiglobulina directa (prueba de Coombs) seroconversión y riesgo potencial de anemia hemolítica.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas fueron reportadas durante el tratamiento y durante el seguimiento con frecuencias que corresponden a: muy frecuentes (1/10); frecuentes (1/100 a <1/10); poco frecuentes (1/1.000 a <1/100); raras (1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000); frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles):

Reacciones adversas en los estudios clínicos y los informes postcomercialización

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia: eventos adversos
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Frecuente: Infección fúngica (incluidas infecciones fúngicas, vulvovaginales, orales y cutáneas) Poco frecuentes: Colitis por <i>Clostridium difficile</i>
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Poco frecuentes: Eosinofilia ^{***} , leucopenia, anemia, trombocitosis, trombocitopenia. Desconocida: Agranulocitosis*
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	Frecuente: Hipersensibilidad (incluida urticaria, erupción prurítica e hipersensibilidad al medicamento). Poco frecuentes: Anafilaxia ^{**}
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Frecuente: Hiponatremia Poco frecuentes: Hipopotasemia
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Poco frecuentes: Insomnio, agitación (incluida ansiedad, ataques de pánico y pesadillas)
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Frecuentes: Disgeusia, cefalea, mareo, somnolencia ^{***} Desconocida: Convulsiones ^{***}
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</i>	Poco frecuentes: Disnea, dolor faringolaríngeo ^{***} , asma
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Frecuentes: Náuseas, vómito, diarrea, dolor abdominal, dispepsia.
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	Frecuentes: Aumento de las enzimas hepáticas (incluidas AST, ALT, LDH y Fosfatasa alcalina)
<i>Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo</i>	Frecuentes: Erupción (incluidas macular, papulosa, maculopapulosa y erupción generalizada), prurito.
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</i>	Poco frecuentes: Espasmos musculares ^{***}
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Poco frecuentes: Insuficiencia renal
<i>Trastornos generales y condiciones en el área de administración</i>	Frecuentes: Reacciones en el sitio de perfusión. Poco frecuentes: Edema periférico
<i>Exploraciones complementarias</i>	Poco frecuentes: Aumento de los triglicéridos en sangre, aumento de la creatinina en sangre, aumento de la glucosa en sangre. Desconocida: Prueba directa de Coombs positiva (ver sección 4.4.)
* Con base en los informes postcomercialización. Debido a que estas reacciones fueron informes espontáneos postcomercialización, no es posible estimar de manera exacta su frecuencia, por tanto, se categorizan como de frecuencia desconocida. ** Ver sección 4.4. *** Observada únicamente en los estudios de ICPTB.	

Interacciones:

Se han realizado estudios in vitro para estudiar posibles interacciones a nivel de las enzimas CYP. Sin embargo, como las concentraciones de ceftobiprol utilizadas en estos

Ceftobiprol medocarilo sódico es hemodializable. La dosis recomendada para los pacientes con enfermedad renal terminal con o sin hemodiálisis intermitente es 250 mg una vez cada 24 horas.

Pacientes con depuración de creatinina > 150 mL/min

Al inicio del tratamiento el médico tratante debe evaluar la función renal del paciente con base en la depuración de creatinina expresada en mL/minuto.

En pacientes con depuración de creatinina supra normal (>150 mL/min), con base en las consideraciones farmacocinéticas/farmacodinámicas, se recomienda la prolongación de la duración de la perfusión a 4 horas.

Insuficiencia hepática

No existe ninguna experiencia en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, como ceftobiprol se somete a metabolismo hepático mínimo y se elimina principalmente por los riñones, no se considera necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017014616 emitido mediante Acta No. 03 de 2017, numeral 3.1.1.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto Basado en Inserto internacional UK 19/05/2015
- Información para prescribir basado en Inserto internacional UK 19/05/2015

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2017, numeral 3.1.1.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición: Cada vial contiene 500mg de Ceftobiprole

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para solución inyectable

Indicaciones: Zevtera® está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos:

- Neumonía Nosocomial (NN), excluida la Neumonía Asociada a Ventilador (NAV).
- Neumonía Adquirida en Comunidad (NAC) que requiere hospitalización en UCI

Deberán considerarse las recomendaciones oficiales sobre la utilización apropiada de los antibióticos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al ingrediente activo o alguno de los excipientes.

Hipersensibilidad a los antibióticos de la clase cefalosporinas.

Hipersensibilidad inmediata y severa (por ejemplo, reacción anafiláctica) a cualquier otro tipo de antibiótico betalactámico (por ejemplo, penicilinas o carbapenémicos).

Precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad

Como ocurre con todos los antibióticos betalactámicos, se han reportado reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) serias y ocasionalmente fatales. En casos de reacciones de hipersensibilidad severas, deberá interrumpirse de forma inmediata el tratamiento con Zevtera e iniciarse las medidas de emergencia adecuadas.

Antes de iniciar el tratamiento, deberá determinarse si el paciente tiene antecedentes de reacciones de hipersensibilidad severas a Zevtera, otras cefalosporinas o a cualquier otro tipo de betalactámico.

Se debe tener precaución si Zevtera se administra a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad no severa a otros betalactámicos.

Administración por encima del rango de dosis recomendado

No existe ninguna experiencia clínica con dosis de Zevtera mayores a la recomendada de 500 mg administrados cada 8 horas.

Pacientes con trastornos de crisis epilépticas preexistentes

Las crisis epilépticas se han asociado con la utilización de Zevtera. Se presentan crisis epilépticas más frecuentemente en pacientes con trastornos de SNC/crisis epilépticas preexistentes durante el tratamiento con Zevtera. Por tanto, se recomienda precaución cuando se trate a estos pacientes.

Se ha reportado colitis asociada con antibióticos y colitis pseudomembranosa con la utilización de Zevtera y su severidad puede variar entre leve a potencialmente mortal. Este diagnóstico debe considerarse en pacientes con diarrea durante o posterior a la administración de Zevtera. La interrupción de la terapia con Zevtera y la administración del tratamiento específico para *Clostridium difficile* debe considerarse. Los medicamentos que inhiben la peristalsis no deberán administrarse.

La utilización de Zevtera puede conllevar a sobreproliferación de organismos no sensibles, incluidos los hongos. Deberán tomarse las medidas apropiadas si se presenta súper infección durante la terapia.

En animales, se observó toxicidad renal reversible a altas dosis de Zevtera y se asoció con precipitación de material del medicamento en los túbulos distales. Aunque se desconoce la significancia de esta observación, se recomienda corregir la hipovolemia para mantener la diuresis normal en pacientes que están recibiendo Zevtera.

Puede presentarse precipitación cuando Zevtera se mezcla con soluciones que contienen calcio en la misma línea de administración intravenosa. Por tanto, Zevtera y las soluciones que contienen calcio, excepto la solución para inyección de Ringer Lactato no deben mezclarse o administrarse simultáneamente en la misma línea intravenosa.

No existe experiencia con ceftobiprol en el tratamiento de la NN (excepto NAV) y NAC en pacientes positivos para VIH, pacientes con neutropenia, pacientes inmunocomprometidos y pacientes con mielosupresión. Se recomienda precaución cuando se trate a estos pacientes.

Zevtera no ha demostrado efectividad para el tratamiento de pacientes con NAV. No deberá iniciarse Zevtera en pacientes con NAV. Además, con base en un análisis post-hoc que muestra una tendencia en favor de ceftobiprol, se recomienda administrar con precaución Zevtera en pacientes con Neumonía Nosocomial (NN) que posteriormente requieren ventilación.

Eficacia clínica contra patógenos específicos

Sensibilidad a Enterobacteriaceae

Ceftobiprol, como otras cefalosporinas es sensible a hidrólisis que puede producirse por Enterobacteriaceae, incluidas muchas de las Betalactamasas de Espectro Extendido (BLES), carbapenemasas serinas, metalo-beta-lactamasas clase D (entre otras). Por lo tanto, se debe tener en cuenta la información sobre prevalencia de Enterobacteriaceae productora de Betalactamasas de Espectro Extendido (BLES) cuando se seleccione Zevtera para el tratamiento.

Interferencia con exámenes serológicos

Examen de antiglobulina directa (prueba de Coombs) seroconversión y riesgo potencial de anemia hemolítica.

El desarrollo de un ensayo de antiglobulina directa positivo puede presentarse durante el tratamiento con una cefalosporina. En los estudios clínicos no existió evidencia de anemia hemolítica. Sin embargo, la posibilidad de que la anemia hemolítica pueda presentarse asociada con el tratamiento con Zevtera no puede descartarse. Los pacientes que experimentan anemia durante o después del tratamiento con Zevtera deben someterse a exámenes para descartar esta posibilidad.

Interferencia potencial con el examen de creatinina sérica

Se desconoce si ceftobiprol como algunas otras cefalosporinas interfiere con el ensayo de picrato alcalino para medir la creatinina sérica (reacción de Jaffé), que puede conllevar a mediciones erróneamente altas de creatinina. Durante el tratamiento con Zevtera se recomienda que se utilice un método enzimático para medir la creatinina sérica.

Interferencia potencial con el examen de glucosa en orina

Durante el tratamiento con Zevtera se recomienda que se utilice un método enzimático para detectar la glucosuria, debido a la interferencia potencial con exámenes que utilicen la técnica de reducción de cobre.

Este medicamento contiene aproximadamente 1,3 mmol (29 mg) de sodio por dosis, lo que deberá tenerse en cuenta por los pacientes que se encuentran bajo una dieta hiposódica.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

En los estudios clínicos terapéuticos, 1.668 pacientes recibieron Zevtera. Dentro de estos ensayos existió un total de 1.239 pacientes (696 pacientes con neumonía adquirida en comunidad y neumonía nosocomial, y 543 pacientes con infecciones complicadas de la piel y los tejidos blandos, ICPTB) que recibieron 500 mg 3

veces al día, 389 pacientes (ICPTB) que recibieron 500 mg 2 veces al día y 40 pacientes (ICPTB) que recibieron 750 mg 2 veces al día.

Las reacciones adversas más frecuentes que ocurrieron en $\geq 3\%$ de los pacientes tratados con Zevtera fueron náuseas, vómito, diarrea, reacciones en el área de perfusión, hipersensibilidad (incluida urticaria), erupción prurítica e hipersensibilidad al medicamento) y disgeusia.

Las reacciones adversas menos frecuentemente reportadas, pero más serias, incluyeron trombocitopenia, agranulocitosis, anafilaxia, *Clostridium difficile*, colitis, convulsión, agitación (incluida ansiedad, ataques de pánico y pesadillas) e insuficiencia renal.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas fueron reportadas durante el tratamiento y durante el seguimiento con frecuencias que corresponden a: muy frecuentes (1/10); frecuentes (1/100 a $<1/10$); poco frecuentes (1/1.000 a $<1/100$); raras (1/10.000 a $<1/1.000$); muy raras ($<1/10.000$); frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles):

Reacciones adversas en los estudios clínicos y los informes postcomercialización

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia: eventos adversos
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Frecuente: Infección fúngica (incluidas infecciones fúngicas, vulvovaginales, orales y cutáneas) Poco frecuentes: Colitis por <i>Clostridium difficile</i>
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Poco frecuentes: Eosinofilia ^{***} , leucopenia, anemia, trombocitosis, trombocitopenia. Desconocida: Agranulocitosis*
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	Frecuente: Hipersensibilidad (incluida urticaria, erupción prurítica e hipersensibilidad al medicamento). Poco frecuentes: Anafilaxia ^{**}
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Frecuente: Hiponatremia Poco frecuentes: Hipopotasemia
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Poco frecuentes: Insomnio, agitación (incluida ansiedad, ataques de pánico y pesadillas)
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Frecuentes: Disgeusia, cefalea, mareo, somnolencia ^{***} Desconocida: Convulsiones ^{**}
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</i>	Poco frecuentes: Disnea, dolor faringolaríngeo ^{***} , asma
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Frecuentes: Náuseas, vómito, diarrea, dolor abdominal, dispepsia.
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	Frecuentes: Aumento de las enzimas hepáticas (incluidas AST, ALT, LDH y Fosfatasa alcalina)
<i>Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo</i>	Frecuentes: Erupción (incluidas macular, papulosa, maculopapulosa y erupción generalizada), prurito.
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</i>	Poco frecuentes: Espasmos musculares ^{***}
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Poco frecuentes: Insuficiencia renal
<i>Trastornos generales y condiciones en el área de administración</i>	Frecuentes: Reacciones en el sitio de perfusión. Poco frecuentes: Edema periférico
<i>Exploraciones complementarias</i>	Poco frecuentes: Aumento de los triglicéridos en sangre, aumento de la creatinina en sangre, aumento de la glucosa en sangre. Desconocida: Prueba directa de Coombs positiva (ver sección 4.4.)
* Con base en los informes postcomercialización. Debido a que estas reacciones fueron informes espontáneos postcomercialización, no es posible estimar de manera exacta su frecuencia, por tanto, se categorizan como de frecuencia desconocida. ** Ver sección 4.4. *** Observada únicamente en los estudios de ICPTE.	

Interacciones:

Se han realizado estudios *in vitro* para estudiar posibles interacciones a nivel de las enzimas CYP. Sin embargo, como las concentraciones de ceftobiprol utilizadas en estos estudios estuvieron limitadas por la solubilidad, el potencial para interacciones medicamentosas con CYP no puede descartarse.

Los estudios *in vitro* mostraron que ceftobiprol inhibe OATP1B1 y OATP1B3 con IC50S de 67,6 μ M y 44,1 μ M, respectivamente. Zevtera puede aumentar las concentraciones de los medicamentos eliminados a través de OATP1B1 y OATP1B3, como por ejemplo las estatinas (pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina), gliburida y bosentan.

No se han realizado estudios de interacción clínica. Se recomienda precaución cuando Zevtera se administre con otros medicamentos con índice terapéutico estrecho.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y grupo etario: La dosis recomendada de Zevtera es 500 mg administrados como perfusión intravenosa de 2 horas cada 8 horas.

Para NAC, puede considerarse el cambio a un antibiótico oral apropiado después de la finalización de al menos tres días de tratamiento con ceftobiprol medocarilo sódico intravenoso, dependiendo de la respuesta clínica del paciente.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Zevtera en niños menores de 18 años no se ha establecido aún. Zevtera no se recomienda para utilización en niños o adolescentes menores de 18 años de edad.

Pacientes adultos mayores

No es necesario ningún ajuste de la dosis en pacientes adultos mayores, excepto en los casos de insuficiencia renal moderada a severa.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal leve (es decir, depuración de creatinina [CLCR] 50 a 80 mL/min), no es necesario ningún ajuste de la dosis. En pacientes con insuficiencia renal moderada (CLCR 30 a < 50 mL/min), la dosis recomendada de Zevtera es 500 mg administrados cada 12 horas como perfusión intravenosa de 2 horas. En los pacientes con insuficiencia renal severa (CLCR < 30 mL/min), la dosis recomendada de Zevtera es 250 mg administrados cada 12 horas como perfusión intravenosa de 2 horas.

Debido a los datos clínicos limitados y al aumento esperado de la exposición de Zevtera y su metabolito, Zevtera debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal severa.

Pacientes con enfermedad renal terminal que requieren diálisis

Ceftobiprol medocarilo sódico es hemodializable. La dosis recomendada para los pacientes con enfermedad renal terminal con o sin hemodiálisis intermitente es 250 mg una vez cada 24 horas.

Pacientes con depuración de creatinina > 150 mL/min

Al inicio del tratamiento el médico tratante debe evaluar la función renal del paciente con base en la depuración de creatinina expresada en mL/minuto.

En pacientes con depuración de creatinina supra normal (>150 mL/min), con base en las consideraciones farmacocinéticas/farmacodinámicas, se recomienda la prolongación de la duración de la perfusión a 4 horas.

Insuficiencia hepática

No existe ninguna experiencia en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, como ceftobiprol se somete a metabolismo hepático mínimo y se elimina principalmente por los riñones, no se considera necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 13.1.2.0.N10

En cuanto a la protección de información no divulgada la Sala ratifica la negación de la protección de datos de acuerdo al Decreto 2085 de 2002 ya que el producto de la referencia es un antibiótico análogo de cefalosporinas.

En cuanto al Plan de gestión del riesgo, la Sala recomienda aprobar la versión radicada con radicado de la referencia.

Por último, el interesado debe allegar el inserto y la información para prescribir junto con la solicitud de registro sanitario con la información conceptuada.

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

3.1.1.2 CRESEMBA®

Expediente : 20131147
Radicado : 2017106929 / 2017186363 / 20181011106
Fecha : 23/01/2018
Interesado : Biotoscana Farma S.A

Composición:

Cada vial contiene 200 mg de isavuconazol (como 372,6 mg de sulfato de isavuconazonio)
Cada cápsula contiene 100 mg de isavuconazol (como 186,3 mg de sulfato de isavuconazonio)

Forma farmacéutica:

Polvo liofilizado para infusión intravenosa

Capsula dura

Indicaciones:

Cresemba está indicado en adultos para el tratamiento de

- Aspergilosis invasiva
 - Mucormicosis en pacientes para los que la anfotericina B no es apropiada.
- Se deben tener en cuenta las recomendaciones de las guías oficiales para el uso adecuado de los medicamentos antifúngicos.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Administración junto con ketoconazol.
- Administración junto con altas-dosis de ritonavir (>200 mg cada 12 horas).
- Administración junto con potentes inductores de la CYP3A4/5 como rifampicina, rifabutina, carbamazepina, barbitúricos de acción prolongada (p. ej. fenobarbital), fenitoína y hierba de San Juan o con inductores moderados de la CYP3A4/5 como efavirenz, naftilina y etravirina
- Pacientes con síndrome de QT corto familiar

Precauciones y advertencias:

Resumen del perfil de seguridad

La frecuencia de las reacciones adversas que aparecen en la Tabla 2 está basada en datos recopilados a partir de 403 pacientes con infecciones fúngicas invasivas tratados con Cresemba en estudios de fase 3.

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento más frecuentes fueron pruebas bioquímicas hepáticas elevadas (7,9%), náuseas (7,4%), vómitos (5,5%), disnea (3,2%), dolor abdominal (2,7%), diarrea (2,7%), reacción en el lugar de inyección (2,2%), dolor de cabeza (2,0%), hipocalcemia (1,7%) y erupción cutánea (1,7%).

Las reacciones adversas que con frecuencia condujeron a suspender de forma permanente el tratamiento con CRESEMBA fueron estado de confusión (0,7%), insuficiencia renal aguda (0,7%), aumento de la bilirrubina en sangre (0,5%), convulsiones (0,5%), disnea (0,5%), epilepsia (0,5%), insuficiencia respiratoria (0,5%) y vómitos (0,5%).

Tabla de reacciones adversas

La siguiente tabla presenta las reacciones adversas con isavuconazol en el tratamiento de infecciones fúngicas invasivas presentada según el sistema de clasificación de órganos y la frecuencia.

La frecuencia de las reacciones adversas se define de la siguiente manera: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); y poco frecuente (de $\geq 1/1,000$ a $< 1/100$).

Dentro de cada grupo por frecuencias, las reacciones adversas se muestran en orden descendente de gravedad.

Resumen de las reacciones adversas según la clasificación de órganos del sistema de MedDRA y la frecuencia

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas a medicamentos
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Poco frecuentes	Neutropenia, trombocitopenia [^] , pancitopenia, leucopenia [^] , anemia [^]
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes	Hipersensibilidad [^]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Hipocalcemia, disminución del apetito
Poco frecuentes	Hipomagnesemia, hipoglucemia, hipoalbuminemia, malnutrición [^] ,
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Delirio [^] #,
Poco frecuentes	Depresión, insomnio [^]
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Dolor de cabeza, somnolencia
Poco frecuentes	Convulsiones [^] , síncope, mareos, parestesia [^] , Encefalopatía, presíncope, neuropatía periférica, disgeusia
Trastornos del oído y del laberinto	
Poco frecuentes	Vértigo
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes	Fibrilación auricular, taquicardia, bradicardia, palpitaciones Aleteo auricular, QT del electrocardiograma acortado, taquicardia supraventricular, extrasístoles ventriculares, extrasístoles supraventriculares
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Tromboflebitis [^]
Poco frecuentes	Colapso circulatorio, hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	Disnea, [^] insuficiencia respiratoria aguda [^]
Poco frecuentes	Broncoespasmo, taquipnea, hemoptisis, epistaxis
Trastornos gastrointestinales	

Frecuentes	Vómitos, diarrea, náuseas, dolor abdominal^,
Poco frecuentes	Dispepsia, estreñimiento, distensión abdominal
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	Pruebas bioquímicas hepáticas elevadas^#
Poco frecuentes	Hepatomegalia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Erupción cutánea^, prurito
Poco frecuentes	Petequias, alopecia, erupción farmacológica, dermatitis^
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Poco frecuentes	Dolor de espalda
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes	Fallo renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Dolor torácico^, fatiga, reacción en el sitio de inyección^
Poco frecuentes	Edema periférico, ^ malestar general, astenia

^ Indica que se ha producido la agrupación de términos adecuados preferidos en un concepto médico único.

Ver la siguiente sección Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

El delirio incluye reacciones de estado de confusión.

Las pruebas bioquímicas hepáticas elevadas incluyen acontecimientos de aumento de la alanina aminotransferasa, aumento del aspartato aminotransferasa, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la bilirrubina en sangre, incremento del lactato deshidrogenasa en la sangre, aumento de la gamma-glutamyl transferasa, aumento de las enzimas hepáticas, función hepática anormal, hiperbilirrubinemia, prueba anómala de la función hepática y aumento de las transaminasas.

Efectos de laboratorio

En un estudio clínico de doble ciego, aleatorizado controlado con placebo que incluyó 516 pacientes con enfermedad fúngica invasiva causada por especies de *Aspergillus* y otros hongos filamentosos, se notificaron transaminasas hepáticas elevadas (alanina aminotransferasa o aspartato aminotransferasa) más de 3 veces superior al Límite Superior de la Normalidad (LSN) al finalizar el tratamiento del estudio en el 4,4% de los pacientes que fueron tratados con Cresemba. Se desarrollaron elevaciones marcadas de las transaminasas hepáticas de más de 10 veces superior al Límite Superior de la Normalidad (ULN) en el 1,2% de pacientes que fueron tratados con isavuconazol.

Posibles medicamentos que pueden afectar la farmacocinética del isavuconazol

El isavuconazol es un sustrato de la CYP3A4 y la CYP3A5. La administración conjunta de los medicamentos que son inhibidores de la CYP3A4 y/o la CYP3A5 puede aumentar las concentraciones en plasma del isavuconazol. La administración conjunta de los medicamentos que son inductores de la CYP3A4 y/o la CYP3A5 puede disminuir las concentraciones en plasma del isavuconazol.

Medicamentos que inhiben la CYP3A4/5

La administración conjunta de CRESEMBA con inhibidores potentes de la CYP3A4/5 como el ketoconazol está contraindicada, dado que este medicamento puede aumentar significativamente las concentraciones en plasma del isavuconazol.

Para los inhibidores potentes de la CYP3A4 como lopinavir/ritonavir, se observó el doble de aumento en la exposición al isavuconazol. Para otros inhibidores potentes de la CYP3A4 como la claritromicina, indinavir y saquinavir, cabe esperar un efecto menos pronunciado, basado en su potencia relativa. No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA al administrarlo junto con inhibidores potentes de la CYP3A4/5, no obstante, se debe proceder con precaución dado que las reacciones adversas a los medicamentos pueden aumentar.

No está garantizado el ajuste de la dosis para los inhibidores moderados o leves de la CYP3A4/5.

Medicamentos que inducen la CYP3A4/5

La administración conjunta de Cresemba con potentes inductores de la CYP3A4/5 como rifampicina, rifabutina, carbamazepina, barbitúricos de acción prolongada (p. ej. fenobarbital), fenitoína y hierba de San Juan o con inductores moderados de la CYP3A4/5 como efavirenz, nafcilina y etravirina está contraindicada, dado que estos medicamentos pueden disminuir significativamente las concentraciones en plasma del isavuconazol.

La administración junto con inductores leves de la CYP3A4/5 como aprepitant, prednisona y pioglitazona puede causar una disminución de leve a moderada de los niveles en plasma del isavuconazol, se debe evitar la administración junto con inductores leves de la CYP3A4/5 a menos que el posible beneficio supere el riesgo.

La administración junto con dosis altas de ritonavir (200 mg o más dos veces al día) está contraindicada, dado que el ritonavir a altas dosis puede inducir la CYP3A4/5 y disminuir las concentraciones en plasma del isavuconazol.

Posibilidad de que Cresemba afecte las exposiciones de otros medicamentos

Medicamentos metabolizados por la CYP3A4/5

El isavuconazol es un inhibidor moderados de la CYP3A4/5, la administración de CRESEMBA junto con medicamentos que son sustratos de la CYP3A4/5 puede causar un aumento de las concentraciones en plasma de estos medicamentos.

Medicamentos metabolizados por la CYP2B6

El isavuconazol es un inductor leve de la CYP2B6, la administración conjunta de CRESEMBA puede causar una disminución de las concentraciones en plasma de los sustratos de la CYP2B6.

Medicamentos transportados por el P-gp en el intestino

El isavuconazol es un inhibidor leve de la glucoproteína P (P-gp), la administración junto con CRESEMBA puede causar la disminución de las concentraciones en plasma de los sustratos de P-gp.

Medicamentos transportados por la BCRP

El isavuconazol es un inhibido *in vitro* de la BCRP, y las concentraciones en plasma de los sustratos de la BCRP pueden, por consiguiente, aumentar. Se debe proceder con precaución al administrar Cresemba de forma concomitante con los sustratos de la BCRP.

Medicamentos excretados por vía renal mediante proteínas de transporte

El isavuconazol es un inhibidor leve del transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2). La administración de Cresemba junto con medicamentos que son sustratos del OCT2 puede causar un aumento de las concentraciones en plasma de estos medicamentos.

Sustratos de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT)

El isavuconazol es un inhibidor leve de la UGT. La administración de CRESEMBA junto con medicamentos que son sustratos de la UGT puede causar un aumento leve de las concentraciones en plasma de estos medicamentos.

Tabla de interacción

Las interacciones entre el isavuconazol y los medicamentos administrados de forma conjunta aparecen en la siguiente Tabla (el aumento se indica así “↑”, la disminución se indica “↓”), ordenado por clase terapéutica. A menos que se indique lo contrario, los estudios detallados en la Tabla se han realizado con la dosis recomendada de CRESEMBA.

Interacciones

Medicamento administrado de forma conjunta por área terapéutica	Efectos en concentraciones de medicamento/ Cambio de media geométrica (%) en AUC, C _{max} (Modo de acción)	Recomendación sobre la administración
Anticonvulsivos		
Carbamazepina, fenobarbital y fenitoína (inductores potentes de la CYP3A4/5)	Las concentraciones de isavuconazol pueden disminuir (la inducción de la CYP3A mediante carbamazepina, fenitoína y barbitúricos de acción prolongada como el fenobarbital).	La administración concomitante de CRESEMBA y carbamazepina, fenitoína y barbitúricos de acción prolongada como el fenobarbital está contraindicada.
Antibacterianos		
Rifampicina (Inductor potente de la CYP3A4/5)	Isavuconazol: AUC _{tau} : ↓ 90% C _{max} : ↓ 75% (Inducción de la CYP3A4/5)	La administración concomitante de CRESEMBA y rifampicina está contraindicada.
Rifabutina (Inductor potente de la CYP3A4/5)	No estudiado. Las concentraciones de isavuconazol pueden disminuir significativamente. (Inducción de la CYP3A4/5)	La administración concomitante de CRESEMBA y rifabutina está contraindicada.
Nafcilina (Inductor moderado de la CYP3A4/5)	No estudiado. Las concentraciones de isavuconazol pueden disminuir significativamente. (Inducción de la CYP3A4/5)	La administración concomitante de CRESEMBA y nafcilina está contraindicada.
Claritromicina (Inhibidores potentes de la CYP3A4/5)	No estudiado. Las concentraciones de isavuconazol pueden aumentar. (Inhibición de la CYP3A4/5)	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA, se debe proceder con precaución dado que las reacciones adversas del fármaco pueden aumentar
Antifúngicos		
Ketoconazol (Inhibidores potentes de la CYP3A4/5)	Isavuconazol: AUC _{tau} : ↑ 422% C _{max} : ↑ 9%	La administración concomitante de CRESEMBA y

CYP3A4/5)	(Inhibición de la CYP3A4/5)	ketoconazol está contraindicada
Medicamentos a base de plantas		
Hierba de San Juan (Inductor potente de la CYP3A4/5)	No estudiado. Las concentraciones de isavuconazol pueden disminuir significativamente. (Inducción de la CYP3A4).	La administración concomitante de CRESEMBA y la hierba de San Juan está contraindicada
Inmunosupresores		
Ciclosporina, sirolimus, tacrolimus (Sustratos de la CYP3A4/5)	Ciclosporina: AUC _{inf} : ↑ 29% C _{max} : ↑ 6% Sirolimus: AUC _{inf} : ↑ 84% C _{max} : ↑ 65% Tacrolimus: AUC _{inf} : ↑ 125% C _{max} : ↑ 42% (Inhibidor de la CYP3A4)	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Ciclosporina, sirolimus, tacrolimus: si fuera necesario realizar un control de los niveles en plasma y del ajuste de la dosis apropiada.
Mofetil micofenolato (MMF) (Sustrato de la UGT)	Ácido micofenólico (MMF, metabolito activo): AUC _{inf} : ↑ 35% C _{max} : ↓ 11% (Inhibición de la UGT)	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. MMF: se recomienda realizar un control de las toxicidades relacionadas con el MMF.
Prednisona (Sustrato de la CYP3A4)	Prednisolona (metabolito activo): AUC _{inf} : ↑ 8% C _{max} : ↓ 4% (Inhibidor de la CYP3A4) Las concentraciones de isavuconazol pueden disminuir. (Inducción de la CYP3A4/5)	Se debe evitar la administración conjunta a menos que el posible beneficio supere el riesgo.
Opioides		
Opiáceos de acción corta (alfentanil, fentanil) (Sustrato de la CYP3A4/5)	No estudiado. Puede aumentar las concentraciones del opiáceo de acción corta. (Inhibición de la CYP3A4/5).	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Opiáceos de acción corta (alfentanil, fentanil): supervisión cuidadosa de cualquier incidencia sobre la toxicidad del fármaco y, si fuera necesario, la

		reducción de la dosis.
Metadona (Sustrato de la CYP3A4/5, 2B6 y 2C9)	S-metadona (isómero del opiáceo inactivo) AUCinf: ↓ 35% Cmax: ↑ 1% 40% de reducción en la semivida terminal R-metadona (isómero de opiáceo activo). AUCinf: ↓ 10% Cmax: ↑ 4% (Inducción de la CYP2B6)	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Metadona: no es necesario ajustar la dosis.
Antineoplásico		
Alcaloides de la vinca (vincristina, vinblastina) (Sustratos de P-gp)	No estudiado. Las concentraciones del alcaloide de la vinca pueden aumentar. (Inhibición de P-gp)	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Alcaloides de la vinca: supervisión cuidadosa de cualquier incidencia sobre la toxicidad del fármaco y, si fuera necesario, la reducción de la dosis.
Ciclofosfamida (Sustrato de la CYP2B6)	No estudiado. Las concentraciones de ciclofosfamida pueden disminuir. (Inducción de la CYP2B6)	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Ciclofosfamida: supervisión cuidadosa de cualquier incidencia sobre la falta de eficacia y, si fuera necesario el aumento de la dosis.
Metotrexato (Sustrato de BCRP, OAT1, OAT3)	Metotrexato: AUCinf: ↓ 3% Cmax: ↓ 11% 7-hidroximetabolito: AUCinf: ↑ 29% Cmax: ↑ 15% (Mecanismo desconocido)	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Metotrexato: no es necesario ajustar la dosis.
Otros antineoplásicos (daunorubicina, doxorubicina, imatinib, irinotecán, lapatinib, mitoxantrona, topotecán) (Sustratos de la BCRP)	No estudiado. Las concentraciones de daunorubicina, doxorubicina, imatinib, irinotecán, lapatinib, mitoxantrona, topotecán pueden aumentar. (Inhibición de la BCRP)	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Daunorubicina, doxorubicina, imatinib, irinotecán, lapatinib, mitoxantrona, topotecán: supervisión cuidadosa de cualquier incidencia sobre la

		toxicidad del fármaco y, si fuera necesario, la reducción de la dosis.
Antieméticos		
Aprepitant (inductor leve de la CYP3A4/5)	No estudiado. Las concentraciones de isavuconazol pueden disminuir. (Inducción de la CYP3A4/5)	Se debe evitar la administración conjunta a menos que el posible beneficio supere el riesgo.
Antidiabéticos		
Metformina (Sustrato de OCT1, OCT2 y MATE1)	Metformina: AUC _{inf} : ↑ 52% C _{max} : ↑ 23% (Inhibición del OCT2)	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Metformina: reducción de la dosis si fuera necesario.
Repaglinida (Sustrato de la CYP2C8 y del OATP1B1)	Repaglinida: AUC _{inf} : ↓ 8% C _{max} : ↓ 14%	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Repaglinida: no es necesario ajustar la dosis.
Anticoagulantes		
Dabigatrán etexilato (Sustrato de P-gp)	No estudiado. Las concentraciones de dabigatrán etexilato pueden aumentar. (Inhibición de P-gp).	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Dabigatrán etexilato tiene un estrecho índice terapéutico y se debe realizar un seguimiento y, si fuera necesario, la reducción de la dosis.
Warfarina (Sustrato de la CYP2C9)	S-warfarina AUC _{inf} : ↑ 11% C _{max} : ↓ 12% R-warfarina AUC _{inf} : ↑ 20% C _{max} : ↓ 7%	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Warfarina: no es necesario ajustar la dosis.
Medicamentos antirretrovirales		
Lopinavir 400 mg / Ritonavir 100 mg (Inhibidores y sustratos potentes de la CYP3A4/5)	Lopinavir: AUC _{tau} : ↓ 27% C _{max} : ↓ 23% C _{min} , ss: ↓ 16%a) Ritonavir: AUC _{tau} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 33% (Mecanismo desconocido)	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA; se debe proceder con precaución dado que las reacciones adversas pueden aumentar.

	Isavuconazol: AUC _{tau} : ↑ 96% C _{max} : ↑ 74% (Inhibición de la CYP3A4/5)	Lopinavir/ritonavir: no es necesario ajustar la dosis para lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg cada 12 horas, pero se debe supervisar cuidadosamente cualquier incidencia sobre la falta de eficacia antivírica.
Ritonavir (a dosis de 200 mg cada 12 horas o más) (Inductor potente de la CYP3A4/5)	No estudiado. El ritonavir a dosis altas puede disminuir significativamente las concentraciones de isavuconazol. (Inducción de la CYP3A4/5)	La administración concomitante de CRESEMBA y las dosis altas de ritonavir (200 mg cada 12 horas o más) está contraindicada
Efavirenz (Inductor moderado de la CYP3A4/5 y sustrato de la CYP2B6)	No estudiado. Las concentraciones de efavirenz pueden disminuir. (Inducción de la CYP2B6) Las concentraciones del fármaco isavuconazol pueden disminuir significativamente. (Inducción de la CYP3A4/5)	La administración concomitante de CRESEMBA y efavirenz está contraindicada.
Etravirina (Inductor moderado de la CYP3A4/5)	No estudiado. Las concentraciones de isavuconazol pueden disminuir significativamente. (Inducción de la CYP3A4/5)	La administración concomitante de CRESEMBA y etravirina está contraindicada.
Indinavir (Inhibidor y sustrato potentes de la CYP3A4/5)	Indinavir:b) AUC _{inf} : ↓ 36% C _{max} : ↓ 52% (Mecanismo desconocido) Las concentraciones de isavuconazol pueden aumentar. (Inhibición de la CYP3A4/5)	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA; se debe proceder con precaución dado que las reacciones adversas pueden aumentar. Indinavir: supervisión cuidadosa de cualquier incidencia sobre la falta de eficacia antivírica y, si fuera necesario, el

		aumento de la dosis.
Saquinavir (Inhibidor potente de la CYP3A4)	No estudiado. Las concentraciones de saquinavir pueden disminuir (como se observó con lopinavir/ritonavir) o aumentar (inhibición de la CYP3A4). Las concentraciones de isavuconazol pueden aumentar. (Inhibición de la CYP3A4/5).	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA, se debe proceder con precaución dado que las reacciones adversas del fármaco pueden aumentar. Saquinavir: supervisión cuidadosa de cualquier incidencia sobre la toxicidad del fármaco y/o sobre la falta de eficacia antivírica y, si fuera necesario el ajuste de la dosis
Otros inhibidores de la proteasa (p. ej. amprenavir, nelfinavir) (Inhibidores y sustratos potentes o moderados de la CYP3A4/5)	No estudiado. Las concentraciones del inhibidor de proteasa pueden disminuir (como se observó con lopinavir/ritonavir) o aumentar. (Inhibidor de la CYP3A4) Las concentraciones de isavuconazol pueden aumentar. (Inhibición de la CYP3A4/5).	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Inhibidores de la proteasa: supervisión cuidadosa de cualquier incidencia sobre la toxicidad del fármaco y/o sobre la falta de eficacia antivírica y, si fuera necesario el ajuste de la dosis.
Otro NNRTI (p. ej. delavirdina y nevirapina) (Inductores y sustratos de las CYP3A4/5 y 2B6)	No estudiado. Las concentraciones de NNRTI pueden disminuir (inducción de la CYP2B6 mediante isavuconazol) o aumentar. (Inhibición de la CYP3A4/5)	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. NNRTI: supervisión cuidadosa de cualquier incidencia sobre la toxicidad del fármaco y/o sobre la falta de eficacia antivírica y, si fuera necesario el ajuste de la dosis.
Antiácidos		
Esomeprazol (Sustrato y pH gástrico de la CYP2C19 ↑)	Isavuconazol: AUC _{tau} : ↑ 8% C _{max} : ↑ 5%	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Esomeprazol: no es necesario ajustar la dosis.
Omeprazol	Omeprazol:	No es necesario

(Sustrato y pH gástrico de la CYP2C19 ↑)	AUC _{inf} : ↓ 11% C _{max} : ↓ 23%	ajustar la dosis de CRESEMBA. Omeprazol: no es necesario ajustar la dosis.
Medicamentos hipoglucemiantes		
Atorvastatina y otras estatinas (sustratos de la CYP3A4 p. ej., simvastatina, lovastatina, rosuvastatina) (Sustratos de la CYP3A4/5 y/o de la BCRP)	Atorvastatina: AUC _{inf} : ↑ 37% C _{max} : ↑ 3% No se estudiaron otras estatinas. Las concentraciones de estatinas pueden aumentar. (Inhibición de la CYP3A4/5 o la BCRP)	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Basándose en los resultados con atorvastatina, no es necesario ajustar la dosis de estatina. Se recomienda hacer un seguimiento de control de las reacciones adversas típicas de las estatinas.
Pioglitazona (inductor leve de la CYP3A4/5)	No estudiado. Las concentraciones de isavuconazol pueden disminuir. (Inducción de la CYP3A4/5)	Se debe evitar la administración conjunta a menos que el posible beneficio supere el riesgo.
Antiarrítmicos		
Digoxina (Sustrato de P-gp)	Digoxina: AUC _{inf} : ↑ 25% C _{max} : ↑ 33% (Inhibición de P-gp)	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Digoxina: Se deben controlar las concentraciones séricas de digoxina y se deben usar para el ajuste de la dosis de digoxina.
Anticonceptivos orales		
Etinilestradiol y noretisterona (Sustratos de la CYP3A4/5)	Etinilestradiol AUC _{inf} : ↑ 8% C _{max} : ↑ 14% Noretisterona AUC _{inf} : ↑ 16% C _{max} : ↑ 6%	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Etinilestradiol y noretisterona: no es necesario ajustar la dosis.
Antitusivo		
Dextrometorfano (Sustrato de la CYP2D6)	Dextrometorfano: AUC _{inf} : ↑ 18% C _{max} : ↑ 17% Dextroorfano (metabolito activo): AUC _{inf} : ↑ 4%	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Dextrometorfano: no es necesario ajustar la dosis.

	C _{max} : ↓ 2%	
Benzodiazepinas		
Midazolam (Sustrato de la CYP3A4/5)	Midazolam oral: AUC _{inf} : ↑ 103% C _{max} : ↑ 72% (Inhibidor de la CYP3A4)	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Midazolam: se recomienda la supervisión cuidadosa de signos clínicos y síntomas y, si fuera necesario, la reducción de la dosis.
Medicamento para el tratamiento de la gota		
Colchicina (Sustrato de P-gp)	No estudiado. Las concentraciones de colchicina pueden aumentar. (Inhibición de P-gp)	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. La colchicina tiene un estrecho índice terapéutico y se debe realizar un seguimiento y, si fuera necesario, la reducción de la dosis.
Productos naturales		
Cafeína (Sustrato de la CYP1A2)	Cafeína: AUC _{inf} : ↑ 4% C _{max} : ↓ 1%	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Cafeína: no es necesario ajustar la dosis.
Ayudas para dejar de fumar		
Bupropión (Sustrato de la CYP2B6)	Bupropión: AUC _{inf} : ↓ 42% C _{max} : ↓ 31% (Inducción de la CYP2B6)	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Bupropión: aumento de la dosis si fuera necesario.

NNRTI, inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de los nucleósidos; P-gp, P-glicoproteína.

a) % de reducción de la media de los valores de concentración mínima

b) Indinavir solo se estudió después de una dosis única de 400 mg de isavuconazol.

AUC_{inf} = área bajo la curva de concentraciones plasmáticas extrapolada al infinito desde el último tiempo de extracción disponible; AUC_{tau} = área bajo la curva de concentraciones plasmáticas durante el intervalo de 24 h en el estado estacionario; C_{max} = concentración plasmática máxima; C_{min,ss} = concentración mínima en el estado estacionario.

1. Polvo liofilizado: Intravenosa (IV)

Cresemba se debe reconstituir y a continuación diluirse de nuevo a una concentración correspondiente a 0,8 mg/ml de isavuconazol antes de su administración por perfusión intravenosa a lo largo de un mínimo de 1 hora para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión. La perfusión se debe administrar a través de un equipo de perfusión con un filtro en línea con una membrana microporosa fabricada en polietersulfona (PES) y con un tamaño de poro de 0,2 µm a 1,2 µm. Cresemba solo se debe administrar como perfusión intravenosa.

2. Cápsula dura: Oral

Cresemba cápsulas puede tomarse con o sin comida.

Cresemba cápsulas se tragar entera. No debe masticar, machacar, disolver o abrir las cápsulas

Dosificación y grupo etario:

Dosis de carga

La dosis de carga recomendada es un vial después de su reconstitución y dilución (equivalente a 200 mg de isavuconazol) cada 8 horas durante las primeras 48 horas (6 administraciones en total).

Dosis de mantenimiento

La dosis de mantenimiento recomendada es un vial después de su reconstitución y dilución (equivalente a 200 mg de isavuconazol) una vez al día, comenzando de 12 a 24 horas después de la última dosis de carga.

La duración del tratamiento se debe determinar mediante la respuesta clínica.

Para tratamientos de larga duración de más de 6 meses, se debe considerar seriamente la relación beneficio-riesgo.

Cambio a isavuconazol oral

Cresemba también está disponible en cápsulas duras que contienen 100 mg de isavuconazol, que equivalen a 186 mg de sulfato de isavuconazonio.

Dada su alta biodisponibilidad oral (98%), cuando clínicamente esté indicado, es adecuado el cambio entre la administración intravenosa y la oral.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario el ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada; sin embargo, la experiencia clínica en pacientes de edad avanzada es limitada.

Insuficiencia renal



CO-SC-7341-1

Cada cápsula contiene 100 mg de isavuconazol (como 186,3 mg de sulfato de isavuconazonio)

Forma farmacéutica:

Polvo liofilizado para infusión intravenosa

Capsula dura

Indicaciones:

Cresemba está indicado en adultos para el tratamiento de

- **Aspergilosis invasiva**
- **Mucormicosis en pacientes para los que la anfotericina B no es apropiada.**

Se deben tener en cuenta las recomendaciones de las guías oficiales para el uso adecuado de los medicamentos antifúngicos.

Contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.**
- **Administración junto con ketoconazol.**
- **Administración junto con altas-dosis de ritonavir (>200 mg cada 12 horas).**
- **Administración junto con potentes inductores de la CYP3A4/5 como rifampicina, rifabutina, carbamazepina, barbitúricos de acción prolongada (p. ej. fenobarbital), fenitoína y hierba de San Juan o con inductores moderados de la CYP3A4/5 como efavirenz, nafcilina y etravirina**
- **Pacientes con síndrome de QT corto familiar**

Precauciones y advertencias:

Resumen del perfil de seguridad

La frecuencia de las reacciones adversas que aparecen en la Tabla 2 está basada en datos recopilados a partir de 403 pacientes con infecciones fúngicas invasivas tratados con Cresemba en estudios de fase 3.

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento más frecuentes fueron pruebas bioquímicas hepáticas elevadas (7,9%), náuseas (7,4%), vómitos (5,5%), disnea (3,2%), dolor abdominal (2,7%), diarrea (2,7%), reacción en el lugar de inyección (2,2%), dolor de cabeza (2,0%), hipocalcemia (1,7%) y erupción cutánea (1,7%).

Las reacciones adversas que con frecuencia condujeron a suspender de forma permanente el tratamiento con CRESEMBA fueron estado de confusión (0,7%), insuficiencia renal aguda (0,7%), aumento de la bilirrubina en sangre (0,5%), convulsiones (0,5%), disnea (0,5%), epilepsia (0,5%), insuficiencia respiratoria (0,5%) y vómitos (0,5%).

Tabla de reacciones adversas

La siguiente tabla presenta las reacciones adversas con isavuconazol en el tratamiento de infecciones fúngicas invasivas presentada según el sistema de clasificación de órganos y la frecuencia.

La frecuencia de las reacciones adversas se define de la siguiente manera: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); y poco frecuente (de $\geq 1/1,000$ a $< 1/100$).

Dentro de cada grupo por frecuencias, las reacciones adversas se muestran en orden descendente de gravedad.

Resumen de las reacciones adversas según la clasificación de órganos del sistema de MedDRA y la frecuencia

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas a medicamentos
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Poco frecuentes	Neutropenia, trombocitopenia [^] , pancitopenia, leucopenia [^] , anemia [^]
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes	Hipersensibilidad [^]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Hipocalcemia, disminución del apetito
Poco frecuentes	Hipomagnesemia, hipoglucemia, hipoalbuminemia, malnutrición [^] ,
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Delirio [^] #,
Poco frecuentes	Depresión, insomnio [^]
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Dolor de cabeza, somnolencia
Poco frecuentes	Convulsiones [^] , síncope, mareos, parestesia [^] , Encefalopatía, presíncope, neuropatía periférica, disgeusia
Trastornos del oído y del laberinto	
Poco frecuentes	Vértigo
Trastornos cardiacos	
Poco frecuentes	Fibrilación auricular, taquicardia, bradicardia, palpitaciones Aleteo auricular, QT del electrocardiograma acortado, taquicardia supraventricular, extrasístoles ventriculares, extrasístoles supraventriculares
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Tromboflebitis [^]

Poco frecuentes	Colapso circulatorio, hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	Disnea, ^ insuficiencia respiratoria aguda ^
Poco frecuentes	Broncoespasmo, taquipnea, hemoptisis, epistaxis
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Vómitos, diarrea, náuseas, dolor abdominal ^,
Poco frecuentes	Dispepsia, estreñimiento, distensión abdominal
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	Pruebas bioquímicas hepáticas elevadas ^#
Poco frecuentes	Hepatomegalia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Erupción cutánea ^, prurito
Poco frecuentes	Petequias, alopecia, erupción farmacológica, dermatitis ^
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Poco frecuentes	Dolor de espalda
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes	Fallo renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Dolor torácico ^, fatiga, reacción en el sitio de inyección ^
Poco frecuentes	Edema periférico, ^ malestar general, astenia

^ Indica que se ha producido la agrupación de términos adecuados preferidos en un concepto médico único.

Ver la siguiente sección Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

El delirio incluye reacciones de estado de confusión.

Las pruebas bioquímicas hepáticas elevadas incluyen acontecimientos de aumento de la alanina aminotransferasa, aumento del aspartato aminotransferasa, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la bilirrubina en sangre, incremento del lactato deshidrogenasa en la sangre, aumento de la gamma-glutamyl transferasa, aumento de las enzimas hepáticas, función hepática anormal, hiperbilirrubinemia, prueba anómala de la función hepática y aumento de las transaminasas.

Efectos de laboratorio

En un estudio clínico de doble ciego, aleatorizado controlado con placebo que incluyó 516 pacientes con enfermedad fúngica invasiva causada por especies de *Aspergillus* y otros hongos filamentosos, se notificaron transaminasas hepáticas

elevadas (alanina aminotransferasa o aspartato aminotransferasa) más de 3 veces superior al Límite Superior de la Normalidad (LSN) al finalizar el tratamiento del estudio en el 4,4% de los pacientes que fueron tratados con Cresemba. Se desarrollaron elevaciones marcadas de las transaminasas hepáticas de más de 10 veces superior al Límite Superior de la Normalidad (ULN) en el 1,2% de pacientes que fueron tratados con isavuconazol.

Posibles medicamentos que pueden afectar la farmacocinética del isavuconazol

El isavuconazol es un sustrato de la CYP3A4 y la CYP3A5. La administración conjunta de los medicamentos que son inhibidores de la CYP3A4 y/o la CYP3A5 puede aumentar las concentraciones en plasma del isavuconazol. La administración conjunta de los medicamentos que son inductores de la CYP3A4 y/o la CYP3A5 puede disminuir las concentraciones en plasma del isavuconazol.

Medicamentos que inhiben la CYP3A4/5

La administración conjunta de CRESEMBA con inhibidores potentes de la CYP3A4/5 como el ketoconazol está contraindicada, dado que este medicamento puede aumentar significativamente las concentraciones en plasma del isavuconazol.

Para los inhibidores potentes de la CYP3A4 como lopinavir/ritonavir, se observó el doble de aumento en la exposición al isavuconazol. Para otros inhibidores potentes de la CYP3A4 como la claritromicina, indinavir y saquinavir, cabe esperar un efecto menos pronunciado, basado en su potencia relativa. No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA al administrarlo junto con inhibidores potentes de la CYP3A4/5, no obstante, se debe proceder con precaución dado que las reacciones adversas a los medicamentos pueden aumentar.

No está garantizado el ajuste de la dosis para los inhibidores moderados o leves de la CYP3A4/5.

Medicamentos que inducen la CYP3A4/5

La administración conjunta de Cresemba con potentes inductores de la CYP3A4/5 como rifampicina, rifabutina, carbamazepina, barbitúricos de acción prolongada (p. ej. fenobarbital), fenitoína y hierba de San Juan o con inductores moderados de la CYP3A4/5 como efavirenz, nafcilina y etravirina está contraindicada, dado que estos medicamentos pueden disminuir significativamente las concentraciones en plasma del isavuconazol.

La administración junto con inductores leves de la CYP3A4/5 como aprepitant, prednisona y pioglitazona puede causar una disminución de leve a moderada de los niveles en plasma del isavuconazol, se debe evitar la administración junto con inductores leves de la CYP3A4/5 a menos que el posible beneficio supere el riesgo.

La administración junto con dosis altas de ritonavir (200 mg o más dos veces al día) está contraindicada, dado que el ritonavir a altas dosis puede inducir la CYP3A4/5 y disminuir las concentraciones en plasma del isavuconazol.

Posibilidad de que Cresemba afecte las exposiciones de otros medicamentos

Medicamentos metabolizados por la CYP3A4/5

El isavuconazol es un inhibidor moderados de la CYP3A4/5, la administración de CRESEMBA junto con medicamentos que son sustratos de la CYP3A4/5 puede causar un aumento de las concentraciones en plasma de estos medicamentos.

Medicamentos metabolizados por la CYP2B6

El isavuconazol es un inductor leve de la CYP2B6, la administración conjunta de CRESEMBA puede causar una disminución de las concentraciones en plasma de los sustratos de la CYP2B6.

Medicamentos transportados por el P-gp en el intestino

El isavuconazol es un inhibidor leve de la glucoproteína P (P-gp), la administración junto con CRESEMBA puede causar la disminución de las concentraciones en plasma de los sustratos de P-gp.

Medicamentos transportados por la BCRP

El isavuconazol es un inhibido *in vitro* de la BCRP, y las concentraciones en plasma de los sustratos de la BCRP pueden, por consiguiente, aumentar. Se debe proceder con precaución al administrar Cresemba de forma concomitante con los sustratos de la BCRP.

Medicamentos excretados por vía renal mediante proteínas de transporte

El isavuconazol es un inhibidor leve del transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2). La administración de Cresemba junto con medicamentos que son sustratos del OCT2 puede causar un aumento de las concentraciones en plasma de estos medicamentos.

Sustratos de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT)

El isavuconazol es un inhibidor leve de la UGT. La administración de CRESEMBA junto con medicamentos que son sustratos de la UGT puede causar un aumento leve de las concentraciones en plasma de estos medicamentos.

Tabla de interacción

Las interacciones entre el isavuconazol y los medicamentos administrados de forma conjunta aparecen en la siguiente Tabla (el aumento se indica así “↑”, la disminución se indica “↓”), ordenado por clase terapéutica. A menos que se indique lo contrario, los estudios detallados en la Tabla se han realizado con la dosis recomendada de CRESEMBA.

Interacciones

Medicamento administrado de forma conjunta por área terapéutica	Efectos en concentraciones de medicamento/ Cambio de media geométrica (%) en AUC, Cmax (Modo de acción)	Recomendación sobre la administración
Anticonvulsivos		
Carbamazepina, fenobarbital y fenitoína (inductores potentes de la CYP3A4/5)	Las concentraciones de isavuconazol pueden disminuir (la inducción de la CYP3A mediante carbamazepina, fenitoína y barbitúricos de acción prolongada como el fenobarbital).	La administración concomitante de CRESEMBA y carbamazepina, fenitoína y barbitúricos de acción prolongada como el fenobarbital está contraindicada.
Antibacterianos		
Rifampicina (Inductor potente de la CYP3A4/5)	Isavuconazol: AUC _{tau} : ↓ 90% C _{max} : ↓ 75% (Inducción de la CYP3A4/5)	La administración concomitante de CRESEMBA y rifampicina está contraindicada.
Rifabutina (Inductor potente de la CYP3A4/5)	No estudiado. Las concentraciones de isavuconazol pueden disminuir significativamente. (Inducción de la CYP3A4/5)	La administración concomitante de CRESEMBA y rifabutina está contraindicada.
Nafcilina (Inductor moderado de la CYP3A4/5)	No estudiado. Las concentraciones de isavuconazol pueden disminuir	La administración concomitante de CRESEMBA y nafcilina está

	significativamente. (Inducción de la CYP3A4/5)	contraindicada.
Claritromicina (Inhibidores potentes de la CYP3A4/5)	No estudiado. Las concentraciones de isavuconazol pueden aumentar. (Inhibición de la CYP3A4/5)	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA, se debe proceder con precaución dado que las reacciones adversas del fármaco pueden aumentar
Antifúngicos		
Ketoconazol (Inhibidores potentes de la CYP3A4/5)	Isavuconazol: AUC _{tau} : ↑ 422% C _{max} : ↑ 9% (Inhibición de la CYP3A4/5)	La administración concomitante de CRESEMBA y ketoconazol está contraindicada
Medicamentos a base de plantas		
Hierba de San Juan (Inductor potente de la CYP3A4/5)	No estudiado. Las concentraciones de isavuconazol pueden disminuir significativamente. (Inducción de la CYP3A4).	La administración concomitante de CRESEMBA y la hierba de San Juan está contraindicada
Inmunosupresores		
Ciclosporina, sirolimus, tacrolimus (Sustratos de la CYP3A4/5)	Ciclosporina: AUC _{inf} : ↑ 29% C _{max} : ↑ 6% Sirolimus: AUC _{inf} : ↑ 84% C _{max} : ↑ 65% Tacrolimus: AUC _{inf} : ↑ 125% C _{max} : ↑ 42% (Inhibidor de la CYP3A4)	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Ciclosporina, sirolimus, tacrolimus: si fuera necesario realizar un control de los niveles en plasma y del ajuste de la dosis apropiada.
Mofetil micofenolato (MMF) (Sustrato de la UGT)	Ácido micofenólico (MMF, metabolito activo): AUC _{inf} : ↑ 35% C _{max} : ↓ 11% (Inhibición de la UGT)	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. MMF: se recomienda realizar un control de las toxicidades relacionadas con el MMF.
Prednisona (Sustrato de la CYP3A4)	Prednisolona (metabolito activo): AUC _{inf} : ↑ 8% C _{max} : ↓ 4% (Inhibidor de la CYP3A4) Las concentraciones de	Se debe evitar la administración conjunta a menos que el posible beneficio supere el riesgo.

	isavuconazol pueden disminuir. (Inducción de la CYP3A4/5)	
Opioides		
Opiáceos de acción corta (alfentanil, fentanil) (Sustrato de la CYP3A4/5)	No estudiado. Puede aumentar las concentraciones del opiáceo de acción corta. (Inhibición de la CYP3A4/5).	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Opiáceos de acción corta (alfentanil, fentanil): supervisión cuidadosa de cualquier incidencia sobre la toxicidad del fármaco y, si fuera necesario, la reducción de la dosis.
Metadona (Sustrato de la CYP3A4/5, 2B6 y 2C9)	S-metadona (isómero del opiáceo inactivo) AUCinf: ↓ 35% Cmax: ↑ 1% 40% de reducción en la semivida terminal R-metadona (isómero de opiáceo activo). AUCinf: ↓ 10% Cmax: ↑ 4% (Inducción de la CYP2B6)	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Metadona: no es necesario ajustar la dosis.
Antineoplásico		
Alcaloides de la vinca (vincristina, vinblastina) (Sustratos de P-gp)	No estudiado. Las concentraciones del alcaloide de la vinca pueden aumentar. (Inhibición de P-gp)	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Alcaloides de la vinca: supervisión cuidadosa de cualquier incidencia sobre la toxicidad del fármaco y, si fuera necesario, la reducción de la dosis.
Ciclofosfamida (Sustrato de la CYP2B6)	No estudiado. Las concentraciones de ciclofosfamida pueden disminuir. (Inducción de la CYP2B6)	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Ciclofosfamida: supervisión cuidadosa de cualquier incidencia sobre la falta de

		eficacia y, si fuera necesario el aumento de la dosis.
Metotrexato (Sustrato de BCRP, OAT1, OAT3)	Metotrexato: AUC _{inf} : ↓ 3% C _{max} : ↓ 11% 7-hidroximetabolito: AUC _{inf} : ↑ 29% C _{max} : ↑ 15% (Mecanismo desconocido)	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Metotrexato: no es necesario ajustar la dosis.
Otros antineoplásicos (daunorubicina, doxorubicina, imatinib, irinotecán, lapatinib, mitoxantrona, topotecán) (Sustratos de la BCRP)	No estudiado. Las concentraciones de daunorubicina, doxorubicina, imatinib, irinotecán, lapatinib, mitoxantrona, topotecán pueden aumentar. (Inhibición de la BCRP)	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Daunorubicina, doxorubicina, imatinib, irinotecán, lapatinib, mitoxantrona, topotecán: supervisión cuidadosa de cualquier incidencia sobre la toxicidad del fármaco y, si fuera necesario, la reducción de la dosis.
Antieméticos		
Aprepitant (inductor leve de la CYP3A4/5)	No estudiado. Las concentraciones de isavuconazol pueden disminuir. (Inducción de la CYP3A4/5)	Se debe evitar la administración conjunta a menos que el posible beneficio supere el riesgo.
Antidiabéticos		
Metformina (Sustrato de OCT1, OCT2 y MATE1)	Metformina: AUC _{inf} : ↑ 52% C _{max} : ↑ 23% (Inhibición del OCT2)	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Metformina: reducción de la dosis si fuera necesario.
Repaglinida (Sustrato de la CYP2C8 y del OATP1B1)	Repaglinida: AUC _{inf} : ↓ 8% C _{max} : ↓ 14%	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Repaglinida: no es necesario ajustar la dosis.
Anticoagulantes		

Dabigatrán etexilato (Sustrato de P-gp)	No estudiado. Las concentraciones de dabigatrán etexilato pueden aumentar. (Inhibición de P-gp).	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Dabigatrán etexilato tiene un estrecho índice terapéutico y se debe realizar un seguimiento y, si fuera necesario, la reducción de la dosis.
Warfarina (Sustrato de la CYP2C9)	S-warfarina AUC _{inf} : ↑ 11% C _{max} : ↓ 12% R-warfarina AUC _{inf} : ↑ 20% C _{max} : ↓ 7%	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Warfarina: no es necesario ajustar la dosis.
Medicamentos antirretrovirales		
Lopinavir 400 mg / Ritonavir 100 mg (Inhibidores y sustratos potentes de la CYP3A4/5)	Lopinavir: AUC _{tau} : ↓ 27% C _{max} : ↓ 23% C _{min} , ss: ↓ 16%a) Ritonavir: AUC _{tau} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 33% (Mecanismo desconocido) Isavuconazol: AUC _{tau} : ↑ 96% C _{max} : ↑ 74% (Inhibición de la CYP3A4/5)	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA; se debe proceder con precaución dado que las reacciones adversas pueden aumentar. Lopinavir/ritonavir: no es necesario ajustar la dosis para lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg cada 12 horas, pero se debe supervisar cuidadosamente cualquier incidencia sobre la falta de eficacia antivírica.
Ritonavir (a dosis de 200 mg cada 12 horas o más) (Inductor potente de la CYP3A4/5)	No estudiado. El ritonavir a dosis altas puede disminuir significativamente las concentraciones de isavuconazol. (Inducción de la CYP3A4/5)	La administración concomitante de CRESEMBA y las dosis altas de ritonavir (200 mg cada 12 horas o más) está contraindicada.
Efavirenz (Inductor moderado de la CYP3A4/5 y sustrato de la CYP2B6)	No estudiado. Las concentraciones de efavirenz pueden disminuir. (Inducción de la CYP2B6)	La administración concomitante de CRESEMBA y efavirenz está contraindicada.

	Las concentraciones del fármaco isavuconazol pueden disminuir significativamente. (Inducción de la CYP3A4/5)	
Etravirina (Inductor moderado de la CYP3A4/5)	No estudiado. Las concentraciones de isavuconazol pueden disminuir significativamente. (Inducción de la CYP3A4/5)	La administración concomitante de CRESEMBA y etravirina está contraindicada.
Indinavir (Inhibidor y sustrato potentes de la CYP3A4/5)	Indinavir:b) AUC _{inf} : ↓ 36% C _{max} : ↓ 52% (Mecanismo desconocido) Las concentraciones de isavuconazol pueden aumentar. (Inhibición de la CYP3A4/5)	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA; se debe proceder con precaución dado que las reacciones adversas pueden aumentar. Indinavir: supervisión cuidadosa de cualquier incidencia sobre la falta de eficacia antivírica y, si fuera necesario, el aumento de la dosis.
Saquinavir (Inhibidor potente de la CYP3A4)	No estudiado. Las concentraciones de saquinavir pueden disminuir (como se observó con lopinavir/ritonavir) o aumentar (inhibición de la CYP3A4). Las concentraciones de isavuconazol pueden aumentar. (Inhibición de la CYP3A4/5).	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA, se debe proceder con precaución dado que las reacciones adversas del fármaco pueden aumentar. Saquinavir: supervisión cuidadosa de cualquier incidencia sobre la toxicidad del fármaco y/o sobre la falta de eficacia antivírica y, si fuera necesario el ajuste de la dosis
Otros inhibidores de la proteasa (p. ej. amprenavir,	No estudiado. Las concentraciones del inhibidor de proteasa pueden disminuir (como	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Inhibidores de la

nelfinavir) (Inhibidores y sustratos potentes o moderados de la CYP3A4/5)	se observó con lopinavir/ritonavir) o aumentar. (Inhibidor de la CYP3A4) Las concentraciones de isavuconazol pueden aumentar. (Inhibición de la CYP3A4/5).	proteasa: supervisión cuidadosa de cualquier incidencia sobre la toxicidad del fármaco y/o sobre la falta de eficacia antivírica y, si fuera necesario el ajuste de la dosis.
Otro NNRTI (p. ej. delavirdina y nevirapina) (Inductores y sustratos de las CYP3A4/5 y 2B6)	No estudiado. Las concentraciones de NNRTI pueden disminuir (inducción de la CYP2B6 mediante isavuconazol) o aumentar. (Inhibición de la CYP3A4/5)	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. NNRTI: supervisión cuidadosa de cualquier incidencia sobre la toxicidad del fármaco y/o sobre la falta de eficacia antivírica y, si fuera necesario el ajuste de la dosis.
Antiácidos		
Esomeprazol (Sustrato y pH gástrico de la CYP2C19 ↑)	Isavuconazol: AUC _{tau} : ↑ 8% C _{max} : ↑ 5%	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Esomeprazol: no es necesario ajustar la dosis.
Omeprazol (Sustrato y pH gástrico de la CYP2C19 ↑)	Omeprazol: AUC _{inf} : ↓ 11% C _{max} : ↓ 23%	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Omeprazol: no es necesario ajustar la dosis.
Medicamentos hipoglucemiantes		
Atorvastatina y otras estatinas (sustratos de la CYP3A4 p. ej., simvastatina, lovastatina, rosuvastatina) (Sustratos de la CYP3A4/5 y/o de la BCRP)	Atorvastatina: AUC _{inf} : ↑ 37% C _{max} : ↑ 3% No se estudiaron otras estatinas. Las concentraciones de estatinas pueden aumentar. (Inhibición de la CYP3A4/5 o la BCRP)	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Basándose en los resultados con atorvastatina, no es necesario ajustar la dosis de estatina. Se recomienda hacer un seguimiento de control de las reacciones adversas típicas de las estatinas.
Pioglitazona	No estudiado.	Se debe evitar la

(inductor leve de la CYP3A4/5)	Las concentraciones de isavuconazol pueden disminuir. (Inducción de la CYP3A4/5)	administración conjunta a menos que el posible beneficio supere el riesgo.
Antiarrítmicos		
Digoxina (Sustrato de P-gp)	Digoxina: AUC _{inf} : ↑ 25% C _{max} : ↑ 33% (Inhibición de P-gp)	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Digoxina: Se deben controlar las concentraciones séricas de digoxina y se deben usar para el ajuste de la dosis de digoxina.
Anticonceptivos orales		
Etinilestradiol y noretisterona (Sustratos de la CYP3A4/5)	Etinilestradiol AUC _{inf} : ↑ 8% C _{max} : ↑ 14% Noretisterona AUC _{inf} : ↑ 16% C _{max} : ↑ 6%	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Etinilestradiol y noretisterona: no es necesario ajustar la dosis.
Antitusivo		
Dextrometorfano (Sustrato de la CYP2D6)	Dextrometorfano: AUC _{inf} : ↑ 18% C _{max} : ↑ 17% Dextroorfano (metabolito activo): AUC _{inf} : ↑ 4% C _{max} : ↓ 2%	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Dextrometorfano: no es necesario ajustar la dosis.
Benzodiazepinas		
Midazolam (Sustrato de la CYP3A4/5)	Midazolam oral: AUC _{inf} : ↑ 103% C _{max} : ↑ 72% (Inhibidor de la CYP3A4)	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Midazolam: se recomienda la supervisión cuidadosa de signos clínicos y síntomas y, si fuera necesario, la reducción de la dosis.
Medicamento para el tratamiento de la gota		
Colchicina (Sustrato de P-gp)	No estudiado. Las concentraciones de colchicina pueden aumentar. (Inhibición de P-gp)	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. La colchicina tiene un estrecho índice terapéutico y se debe

		realizar un seguimiento y, si fuera necesario, la reducción de la dosis.
Productos naturales		
Cafeína (Sustrato de la CYP1A2)	Cafeína: AUC_{inf} : ↑ 4% C_{max} : ↓ 1%	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Cafeína: no es necesario ajustar la dosis.
Ayudas para dejar de fumar		
Bupropión (Sustrato de la CYP2B6)	Bupropión: AUC_{inf} : ↓ 42% C_{max} : ↓ 31% (Inducción de la CYP2B6)	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Bupropión: aumento de la dosis si fuera necesario.

NNRTI, inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de los nucleósidos; P-gp, P-glicoproteína.

a) % de reducción de la media de los valores de concentración mínima

b) Indinavir solo se estudió después de una dosis única de 400 mg de isavuconazol.

AUC_{inf} = área bajo la curva de concentraciones plasmáticas extrapolada al infinito desde el último tiempo de extracción disponible; AUC_{tau} = área bajo la curva de concentraciones plasmáticas durante el intervalo de 24 h en el estado estacionario; C_{max} = concentración plasmática máxima; $C_{min,ss}$ = concentración mínima en el estado estacionario.

1. Polvo liofilizado: Intravenosa (IV)

Cresemba se debe reconstituir y a continuación diluirse de nuevo a una concentración correspondiente a 0,8 mg/ml de isavuconazol antes de su administración por perfusión intravenosa a lo largo de un mínimo de 1 hora para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión. La perfusión se debe administrar a través de un equipo de perfusión con un filtro en línea con una membrana microporosa fabricada en polietersulfona (PES) y con un tamaño de poro de 0,2 μm a 1,2 μm . Cresemba solo se debe administrar como perfusión intravenosa.

2. Cápsula dura: Oral

Cresemba cápsulas puede tomarse con o sin comida.

Cresemba cápsulas se tragar entera. No debe masticar, machacar, disolver o abrir las cápsulas

Dosificación y grupo etario:

Dosis de carga

La dosis de carga recomendada es un vial después de su reconstitución y dilución (equivalente a 200 mg de isavuconazol) cada 8 horas durante las primeras 48 horas (6 administraciones en total).

Dosis de mantenimiento

La dosis de mantenimiento recomendada es un vial después de su reconstitución y dilución (equivalente a 200 mg de isavuconazol) una vez al día, comenzando de 12 a 24 horas después de la última dosis de carga.

La duración del tratamiento se debe determinar mediante la respuesta clínica.

Para tratamientos de larga duración de más de 6 meses, se debe considerar seriamente la relación beneficio-riesgo.

Cambio a isavuconazol oral

Cresemba también está disponible en cápsulas duras que contienen 100 mg de isavuconazol, que equivalen a 186 mg de sulfato de isavuconazonio.

Dada su alta biodisponibilidad oral (98%), cuando clínicamente esté indicado, es adecuado el cambio entre la administración intravenosa y la oral.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario el ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada; sin embargo, la experiencia clínica en pacientes de edad avanzada es limitada.

Insuficiencia renal

No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal, incluyendo a los pacientes con nefropatía terminal.

Insuficiencia hepática

No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A y B).

Cresemba no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C). No se recomienda el uso en estos pacientes a menos que el posible beneficio supere el riesgo.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Cresemba en niños menores de 18 años. No se dispone de datos en niños

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 4.1.2.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar los siguientes documentos para el producto de la referencia:

- Inserto Polvo Liofilizado Versión 1, basado en inserto internacional EMA 2016
- Información para prescribir Versión 1 Basado en Inserto internacional EMA 2016.
- Inserto capsulas Versión 1, basado en inserto internacional EMA 2016
- Información para prescribir Versión 1 Basado en Inserto internacional EMA 2016.

En cuanto a la protección de información no divulgada la Sala ratifica la negación de la protección de datos de acuerdo al Decreto 2085 de 2002 ya que el producto de la referencia es un farmacóforo del voriconazol

En cuanto al Plan de gestión del riesgo, la Sala recomienda aprobar la versión radicada con radicado de la referencia.

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

3.1.2. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.1.2.1. DUPHASTON® TABLETAS

Expediente : 19926302
Radicado : 20181082355
Fecha : 27/04/2018
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición: Cada Tableta Recubierta contiene 10mg de Didrogesterona

Forma Farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones: Deficiencias de progesterona: tratamiento de la dismenorrea o tratamiento de la endometriosis. Tratamiento de la amenorrea secundaria. Tratamiento de los ciclos irregulares. Tratamiento de la hemorragia uterina disfuncional tratamiento del

síndrome premenstrual. Tratamiento de la amenaza de aborto. tratamiento del aborto habitual o tratamiento de la infertilidad por insuficiencia lútea terapia hormonal sustitutiva para contrarrestar los efectos del estrógeno solo en el endometrio en la terapia hormonal sustitutiva en mujeres con trastornos debidos a la menopausia natural o inducida quirúrgicamente con el útero intacto.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes. Neoplasias conocidas o sospechadas dependientes de progestágenos hemorragia vaginal no diagnosticada contraindicaciones para el uso de estrógenos cuando se usan en combinación con didrogesterona. Lactancia.

Solicitud

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de Dosificación
- Modificación de Indicaciones
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de Reacciones Adversas
- Inserto 1000298265 v7.0

Nueva Dosificación:

Las dosis, el programa de tratamiento y su duración pueden adaptarse a la gravedad de la disfunción y a la respuesta clínica.

Dismenorrea: 10 o 20 mg de didrogesterona por día desde el día 5 hasta el día 25 del ciclo menstrual.

Endometriosis: 10 a 30 mg de didrogesterona por día desde el día 5 hasta el día 25 del ciclo menstrual o continuamente.

Sangrado uterino disfuncional: cuando el tratamiento se inicie para detener un episodio de sangrado, deberá suministrarse 20 o 30 mg de didrogesterona por día por hasta 10 días.

Para tratamiento continuo, se debe administrar 10 o 20 mg de didrogesterona por día durante la segunda mitad del ciclo menstrual. El día de inicio y el número de días de tratamiento dependerá de la duración específica del ciclo.

La metrorragia de privación se presenta si se ha sensibilizado el endometrio adecuadamente con estrógeno endógeno o exógeno.

Amenorrea secundaria: 10 o 20 mg de didrogesterona por día, administrar diariamente durante 14 días durante la segunda mitad del ciclo menstrual teórico para producir una transformación secretora óptima del endometrio que ha sido adecuadamente sensibilizado con estrógeno endógeno o exógeno.

Síndrome premenstrual: 10 mg de didrogesterona dos veces al día iniciando en la segunda mitad del ciclo menstrual hasta el primer día del siguiente ciclo. El día de inicio y el número de días de tratamiento dependerán de la duración específica del ciclo.

Ciclos irregulares: 10 o 20 mg de didrogesterona dos veces al día iniciando en la segunda mitad del ciclo menstrual hasta el primer día del siguiente ciclo. El día de inicio y el número de días de tratamiento dependerán de la duración específica del ciclo.

Amenaza de aborto espontáneo: se puede administrar una dosis inicial de hasta 40 mg de didrogesterona seguida de 20 o 30 mg por día hasta que los síntomas desaparezcan.

Aborto espontáneo habitual: 10 mg de didrogesterona dos veces al día hasta la doceava semana de embarazo.

Infertilidad debido a insuficiencia luteínica: 10 o 20 mg de didrogesterona por día iniciando en la segunda mitad del ciclo menstrual hasta el primer día del siguiente ciclo. El tratamiento deberá mantenerse durante al menos tres ciclos consecutivos.

Tratamiento para el soporte de la fase lútea durante la fertilización In-Vitro: Una tableta de Duphaston 10, tres veces al día (30 mg por día) iniciando el día de recuperación de los ovocitos y continuando durante 10 semanas si se confirma el embarazo.

Terapia de sustitución hormonal:

Terapia secuencial continua: se administra continuamente un estrógeno y se adiciona una tableta de 10 mg de didrogesterona durante los últimos 14 días de los 28 días del ciclo, de forma secuencial.

Terapia cíclica: cuando se administra cíclicamente un estrógeno con un intervalo sin tratamiento, usualmente 21 días con tratamiento y 7 días sin tratamiento. Una tableta de 10 mg de didrogesterona se adiciona durante los últimos 12-14 días de la terapia con estrógeno.

Dependiendo de la respuesta clínica, podrá ajustarse secuencialmente a 20 mg de didrogesterona por día.

No existe ningún uso relevante de la didrogesterona antes de la menarquia. La seguridad y la eficacia de la didrogesterona en adolescentes de 12 a 18 años de edad no se han establecido.

Nuevas Indicaciones:

Deficiencias de progesterona:

- Tratamiento de la dismenorrea
- Tratamiento de la endometriosis
- Tratamiento de la amenorrea secundaria
- Tratamiento de los ciclos irregulares
- Tratamiento de la hemorragia uterina disfuncional
- Tratamiento del síndrome premenstrual
- Tratamiento de la amenaza de aborto
- Tratamiento del aborto habitual
- Tratamiento de la infertilidad por insuficiencia lútea
- Terapia hormonal sustitutiva

Para contrarrestar los efectos del estrógeno solo en el endometrio en la terapia hormonal sustitutiva en mujeres con trastornos debidos a la menopausia natural o inducida quirúrgicamente con el útero intacto.”

- Tratamiento para el soporte de la fase lútea durante la fertilización In-Vitro.

Nuevas Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad conocida al ingrediente activo o a cualquiera de los excipientes
- Sospecha o confirmación de neoplasmas dependientes de gestágeno (por ejemplo meningioma)
- Sangrado vaginal no diagnosticado
- El Tratamiento para el soporte de la fase lútea durante la fertilización In-Vitro debe interrumpirse una vez se diagnostique aborto inducido/espontáneo
- Contraindicaciones para el uso de estrógenos cuando se emplean en combinación con didrogesterona.

Nuevas Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas al medicamento más frecuentemente reportadas de las pacientes tratadas con didrogesterona en los ensayos clínicos de indicaciones sin tratamiento con estrógenos son migrañas/cefaleas, náuseas, trastornos menstruales y mastalgia/dolor a la palpación de las mamas.

Los siguientes efectos indeseables se han observado con las frecuencias que se indican a continuación durante los ensayos clínicos que utilizan didrogesterona (n=3483) en indicaciones sin tratamiento con estrógenos y de los reportes espontáneos:

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Frecuente ≥ 1/100, <1/10	Poco Frecuente ≥ 1/1000, <1/100	Rara ≥ 1/10000, <1/1000
Neoplasmas benignos, malignos y no específicos (incluidos quistes y pólipos)			Aumento del tamaño de los neoplasmas dependientes de gestágenos (por ejemplo, meningioma)*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Anemia hemolítica*
Trastornos psiquiátricos		Estado de ánimo depresivo	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Migrañas/Cefaleas	Mareo	Somnolencia
Trastornos gastrointestinales	Náusea	Vómito	
Trastornos hepatobiliares		Función hepática anormal (con ictericia, astenia o malestar general y dolor abdominal)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Dermatitis alérgica (por ejemplo, erupción, prurito, urticaria)	Angioedema*
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Trastornos menstruales (incluida metrorragia, menorragia, oligo/amenorrea, dismenorrea y menstruación irregular) Mastalgia/dolor a la palpación de las mamas		Mastalgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Edema
Exploraciones complementarias		Aumento de peso	

* A los efectos indeseables de los reportes espontáneos que no se han observado en los ensayos clínicos se les ha atribuido la frecuencia 'rara' con base en que el límite superior del intervalo de confianza de 95% de la estimación de frecuencia no es mayor de 3/x, donde $x = 3483$ (número total de pacientes observadas en los ensayos clínicos).

Estudio LOTUS I para soporte luteínico como parte del tratamiento con Tecnología de Reproducción Asistida (TRA):

Los eventos más frecuentemente reportados fueron: hemorragia vaginal, náuseas, dolor durante el procedimiento, cefalea, dolor abdominal y embarazo bioquímico.

El único evento adverso (EA) ocurrido durante el tratamiento considerado relacionado con el medicamento reportado en $\geq 2\%$ de las pacientes en cualquiera de los grupos de tratamiento fue la hemorragia vaginal.

Efectos indeseables en adolescentes

Con base en los informes espontáneos y los datos de ensayos clínicos limitados, se espera que el perfil de reacciones adversas en adolescentes sea similar al observado en los adultos.

Efectos indeseables asociados con el tratamiento con estrógeno-gestágeno:

Cáncer de mama, hiperplasia endometrial, carcinoma endometrial, cáncer de ovario

Tromboembolismo venoso

Infarto de miocardio, arteriopatía coronaria, accidente cerebrovascular isquémico

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de Dosificación**
- **Modificación de Indicaciones**
- **Modificación de Contraindicaciones**
- **Modificación de Reacciones Adversas**
- **Inserto 1000298265 v7.0**

Nueva Dosificación:

Las dosis, el programa de tratamiento y su duración pueden adaptarse a la gravedad de la disfunción y a la respuesta clínica.

Dismenorrea: 10 o 20 mg de didrogesterona por día desde el día 5 hasta el día 25 del ciclo menstrual.

Endometriosis: 10 a 30 mg de didrogesterona por día desde el día 5 hasta el día 25 del ciclo menstrual o continuamente.

Sangrado uterino disfuncional: cuando el tratamiento se inicie para detener un episodio de sangrado, deberá suministrarse 20 o 30 mg de didrogesterona por día por hasta 10 días.

Para tratamiento continuo, se debe administrar 10 o 20 mg de didrogesterona por día durante la segunda mitad del ciclo menstrual. El día de inicio y el número de días de tratamiento dependerá de la duración específica del ciclo.

La metrorragia de privación se presenta si se ha sensibilizado el endometrio adecuadamente con estrógeno endógeno o exógeno.

Amenorrea secundaria: 10 o 20 mg de didrogesterona por día, administrar diariamente durante 14 días durante la segunda mitad del ciclo menstrual teórico para producir una transformación secretora óptima del endometrio que ha sido adecuadamente sensibilizado con estrógeno endógeno o exógeno.

Síndrome premenstrual: 10 mg de didrogesterona dos veces al día iniciando en la segunda mitad del ciclo menstrual hasta el primer día del siguiente ciclo. El día de inicio y el número de días de tratamiento dependerán de la duración específica del ciclo.

Ciclos irregulares: 10 o 20 mg de didrogesterona dos veces al día iniciando en la segunda mitad del ciclo menstrual hasta el primer día del siguiente ciclo. El día de inicio y el número de días de tratamiento dependerán de la duración específica del ciclo.

Amenaza de aborto espontáneo: se puede administrar una dosis inicial de hasta 40 mg de didrogesterona seguida de 20 o 30 mg por día hasta que los síntomas desaparezcan.

Aborto espontáneo habitual: 10 mg de didrogesterona dos veces al día hasta la doceava semana de embarazo.

Infertilidad debido a insuficiencia luteínica: 10 o 20 mg de didrogesterona por día iniciando en la segunda mitad del ciclo menstrual hasta el primer día del siguiente ciclo. El tratamiento deberá mantenerse durante al menos tres ciclos consecutivos.

Tratamiento para el soporte de la fase lútea durante la fertilización In-Vitro: Una tableta de Duphaston 10, tres veces al día (30 mg por día) iniciando el día de recuperación de los ovocitos y continuando durante 10 semanas si se confirma el embarazo.

Terapia de sustitución hormonal:

Terapia secuencial continua: se administra continuamente un estrógeno y se adiciona una tableta de 10 mg de didrogesterona durante los últimos 14 días de los 28 días del ciclo, de forma secuencial.

Terapia cíclica: cuando se administra cíclicamente un estrógeno con un intervalo sin tratamiento, usualmente 21 días con tratamiento y 7 días sin tratamiento. Una tableta de 10 mg de didrogesterona se adiciona durante los últimos 12-14 días de la terapia con estrógeno.

Dependiendo de la respuesta clínica, podrá ajustarse secuencialmente a 20 mg de didrogesterona por día.

No existe ningún uso relevante de la didrogesterona antes de la menarquia. La seguridad y la eficacia de la didrogesterona en adolescentes de 12 a 18 años de edad no se han establecido.

Nuevas Indicaciones:

Deficiencias de progesterona:

- Tratamiento de la dismenorrea
- Tratamiento de la endometriosis
- Tratamiento de la amenorrea secundaria
- Tratamiento de los ciclos irregulares
- Tratamiento de la hemorragia uterina disfuncional
- Tratamiento del síndrome premenstrual
- Tratamiento de la amenaza de aborto
- Tratamiento del aborto habitual
- Tratamiento de la infertilidad por insuficiencia lútea
- Terapia hormonal sustitutiva

Para contrarrestar los efectos del estrógeno solo en el endometrio en la terapia hormonal sustitutiva en mujeres con trastornos debidos a la menopausia natural o inducida quirúrgicamente con el útero intacto.”

- Tratamiento para el soporte de la fase lútea durante la fertilización In-Vitro.

Nuevas Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad conocida al ingrediente activo o a cualquiera de los excipientes
- Sospecha o confirmación de neoplasmas dependientes de gestágeno (por ejemplo meningioma)
- Sangrado vaginal no diagnosticado
- El Tratamiento para el soporte de la fase lútea durante la fertilización In-Vitro debe interrumpirse una vez se diagnostique aborto inducido/espontáneo
- Contraindicaciones para el uso de estrógenos cuando se emplean en combinación con didrogesterona.

Nuevas Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas al medicamento más frecuentemente reportadas de las pacientes tratadas con didrogesterona en los ensayos clínicos de indicaciones sin tratamiento con estrógenos son migrañas/cefaleas, náuseas, trastornos menstruales y mastalgia/dolor a la palpación de las mamas.

Los siguientes efectos indeseables se han observado con las frecuencias que se indican a continuación durante los ensayos clínicos que utilizan didrogesterona (n=3483) en indicaciones sin tratamiento con estrógenos y de los reportes espontáneos:

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Frecuente ≥ 1/100, <1/10	Poco Frecuente ≥ 1/1000, <1/100	Rara ≥ 1/10000, <1/1000
Neoplasmas benignos, malignos y no específicos (incluidos quistes y pólipos)			Aumento del tamaño de los neoplasmas dependientes de gestágenos (por ejemplo, meningioma)*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Anemia hemolítica*
Trastornos psiquiátricos		Estado de ánimo depresivo	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Migrañas/Cefaleas	Mareo	Somnolencia
Trastornos gastrointestinales	Náusea	Vómito	
Trastornos hepatobiliares		Función hepática anormal (con	

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Frecuente $\geq 1/100$, $<1/10$	Poco Frecuente $\geq 1/1000$, $<1/100$	Rara $\geq 1/10000$, $<1/1000$
		ictericia, astenia o malestar general y dolor abdominal)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Dermatitis alérgica (por ejemplo, erupción, prurito, urticaria)	Angioedema*
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Trastornos menstruales (incluida metrorragia, menorragia, oligo/amenorrea, dismenorrea y menstruación irregular) Mastalgia/dolor a la palpación de las mamas		Mastalgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Edema
Exploraciones complementarias		Aumento de peso	

* A los efectos indeseables de los reportes espontáneos que no se han observado en los ensayos clínicos se les ha atribuido la frecuencia 'rara' con base en que el límite superior del intervalo de confianza de 95% de la estimación de frecuencia no es mayor de $3/x$, donde $x = 3483$ (número total de pacientes observadas en los ensayos clínicos).

Estudio LOTUS I para soporte luteínico como parte del tratamiento con Tecnología de Reproducción Asistida (TRA):

Los eventos más frecuentemente reportados fueron: hemorragia vaginal, náuseas, dolor durante el procedimiento, cefalea, dolor abdominal y embarazo bioquímico.

El único evento adverso (EA) ocurrido durante el tratamiento considerado relacionado con el medicamento reportado en $\geq 2\%$ de las pacientes en cualquiera de los grupos de tratamiento fue la hemorragia vaginal.

Efectos indeseables en adolescentes

Con base en los informes espontáneos y los datos de ensayos clínicos limitados, se espera que el perfil de reacciones adversas en adolescentes sea similar al observado en los adultos.

Efectos indeseables asociados con el tratamiento con estrógeno-gestágeno:
Cáncer de mama, hiperplasia endometrial, carcinoma endometrial, cáncer de ovario

Tromboembolismo venoso
Infarto de miocardio, arteriopatía coronaria, accidente cerebrovascular isquémico

3.1.2.2. MIOSTAT®

Expediente : 23891
 Radicado : 20181092553
 Fecha : 10/05/2018
 Interesado : Laboratorios Alcon de Colombia S.A

Composición: Cada vial por 1.5mL contiene 0.15mg de Carbacol

Forma Farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Miotico en el tratamiento del glaucoma y en cirugía oftálmica.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a carbacol o sus componentes, iritis aguda.

Solicitud El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Nueva Dosificación
- Nuevas Indicaciones
- Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias
- Nuevas Reacciones Adversas
- Nuevas Interacciones
- Inserto e Información Para Prescribir Alineado a CCSI versión 3.0 de 10 de Mayo de 2013

Nueva Dosificación:

Retire asépticamente el vial estéril del blíster quitando el papel protector y dejando caer el vial sobre una bandeja estéril. Extraiga el contenido a una jeringa estéril y seca y reemplace la aguja con una cánula atraumática antes de la instilación intraocular.

No se debe instilar más de medio mililitro suavemente en la cámara anterior para la producción de una miosis satisfactoria. Se puede instilar antes o después de asegurar las suturas.

La miosis generalmente alcanza su pico entre dos y cinco minutos después de la aplicación.

Nuevas Indicaciones:

Como se encuentra en el Registro Sanitario: “Mitótico en el tratamiento de glaucoma en cirugía oftálmica”

Como se solicita: **“Uso intraocular para la obtención de miosis durante la cirugía. Además Miostat® (solución intraocular de carbacol, USP) reduce la intensidad de la elevación de la presión intraocular en las primeras 24 horas después de la cirugía de catarata”**

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o cualquiera de los excipientes.

Advertencias y Precauciones

Para uso intraocular en dosis única. Descartar la parte no usada.

- Miostat® (solución intraocular de carbacol, USP) debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda, asma bronquial, úlcera péptica, obstrucción del tracto urinario y enfermedad de Parkinson.
- El uso de Miostat® (solución intraocular de carbacol, USP) puede aumentar la inflamación intraocular inducida quirúrgicamente.
- El tapón del vial contiene caucho natural (látex) que puede causar reacciones alérgicas graves.
- Uso pediátrico: no se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos.
- No utilizar después de la fecha de expira impresa en el envase.
- No utilizar si el envase se encuentra abierto o dañado

Nuevas Reacciones Adversas:

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas durante ensayos clínicos con Miostat® y son clasificadas de acuerdo a la subsecuente convención: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco común ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $<$

1/1.000) y muy raro ($< 1/10.000$). Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas son presentadas en orden decreciente de gravedad.

Grupo de Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas [Términos Preferidos MedDRA (v.15.1)]
Trastornos del sistema nervioso	Poco común: dolor de cabeza
Trastornos Oculares	Poco común: aumento de la presión intraocular

Las reacciones adversas adicionales identificadas en la vigilancia pos-mercadeo incluyen lo siguiente. Las frecuencias no pueden ser estimadas a través de los datos disponibles.

Grupo de Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas [Términos Preferidos por MedDRA (v.15.1)]
Trastornos Oculares	Deficiencia visual, degeneración corneal, opacidad corneal, inflamación de la cámara anterior, edema corneal, inflamación ocular, efecto prolongado del medicamento (miosis), visión borrosa, dolor ocular, hiperemia.
Trastornos gastrointestinales	Vómitos

Nuevas Interacciones:

No se han descrito interacciones clínicamente relevantes.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Fertilidad

No se han realizado estudios para evaluar el efecto de la administración tópica ocular del carbacol sobre la fertilidad humana.

Embarazo

No existe o hay una cantidad limitada de datos del uso de carbacol en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos con respecto a la toxicidad sobre la actividad reproductiva.

Miostat® solución intraocular solo debe ser utilizado en mujeres embarazadas si los beneficios potenciales para la madre justifican los riesgos potenciales para el feto.

Lactancia

Se desconoce si carbacol se excreta en la leche humana. Además no hay información sobre la seguridad de las formulaciones oftálmicas de carbacol utilizadas durante la lactancia. Sin embargo, no pueden excluirse los riesgos que podrían resultar para el niño lactante.

Uso Pediátrico: No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

La miosis puede provocar visión borrosa y dificultad en la adaptación a la oscuridad. En el caso de que ocurra visión borrosa temporal después de la cirugía donde se haya utilizado Miostat® solución intraocular, el paciente debe esperar hasta que la visión se aclare antes de conducir o utilizar maquinaria

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- Nueva Dosificación
- Nuevas Indicaciones
- Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias
- Nuevas Reacciones Adversas
- Nuevas Interacciones
- Inserto e Información Para Prescribir Alineado a CCSI versión 3.0 de 10 de Mayo de 2013

Nueva Dosificación:

Retire asépticamente el vial estéril del blíster quitando el papel protector y dejando caer el vial sobre una bandeja estéril. Extraiga el contenido a una jeringa estéril y seca y reemplace la aguja con una cánula atraumática antes de la instilación intraocular.

No se debe instilar más de medio mililitro suavemente en la cámara anterior para la producción de una miosis satisfactoria. Se puede instilar antes o después de asegurar las suturas.

La miosis generalmente alcanza su pico entre dos y cinco minutos después de la aplicación.

Nueva Indicación:

Uso intraocular para la obtención de miosis durante la cirugía. Además Miostat® (solución intraocular de carbacol, USP) reduce la intensidad de la elevación de la presión intraocular en las primeras 24 horas después de la cirugía de catarata

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o cualquiera de los excipientes.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Para uso intraocular en dosis única. Descartar la parte no usada.

- Miostat® (solución intraocular de carbacol, USP) debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda, asma bronquial, úlcera péptica, obstrucción del tracto urinario y enfermedad de Parkinson.

- El uso de Miostat® (solución intraocular de carbacol, USP) puede aumentar la inflamación intraocular inducida quirúrgicamente.

- El tapón del vial contiene caucho natural (látex) que puede causar reacciones alérgicas graves.
- Uso pediátrico: no se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos.
- No utilizar después de la fecha de expira impresa en el envase.
- No utilizar si el envase se encuentra abierto o dañado

Nuevas Reacciones Adversas:

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas durante ensayos clínicos con Miostat® y son clasificadas de acuerdo a la subsecuente convención: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raro ($< 1/10.000$). Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas son presentadas en orden decreciente de gravedad.

Grupo de Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas [Términos Preferidos MedDRA (v.15.1)]
Trastornos del sistema nervioso	Poco común: dolor de cabeza
Trastornos Oculares	Poco común: aumento de la presión intraocular

Las reacciones adversas adicionales identificadas en la vigilancia pos-mercadeo incluyen lo siguiente. Las frecuencias no pueden ser estimadas a través de los datos disponibles.

Grupo de Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas [Términos Preferidos por MedDRA (v.15.1)]
-----------------------------	--

Trastornos Oculares	Deficiencia visual, degeneración corneal, opacidad corneal, inflamación de la cámara anterior, edema corneal, inflamación ocular, efecto prolongado del medicamento (miosis), visión borrosa, dolor ocular, hiperemia.
Trastornos gastrointestinales	Vómitos

Nuevas Interacciones:

No se han descrito interacciones clínicamente relevantes.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Fertilidad

No se han realizado estudios para evaluar el efecto de la administración tópica ocular del carbacol sobre la fertilidad humana.

Embarazo

No existe o hay una cantidad limitada de datos del uso de carbacol en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos con respecto a la toxicidad sobre la actividad reproductiva.

Miostat® solución intraocular solo debe ser utilizado en mujeres embarazadas si los beneficios potenciales para la madre justifican los riesgos potenciales para el feto.

Lactancia

Se desconoce si carbacol se excreta en la leche humana. Además no hay información sobre la seguridad de las formulaciones oftálmicas de carbacol utilizadas durante la lactancia. Sin embargo, no pueden excluirse los riesgos que podrían resultar para el niño lactante.

Uso Pediátrico: No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

La miosis puede provocar visión borrosa y dificultad en la adaptación a la oscuridad. En el caso de que ocurra visión borrosa temporal después de la cirugía donde se haya utilizado Miostat® solución intraocular, el paciente debe esperar hasta que la visión se aclare antes de conducir o utilizar maquinaria

3.1.2.3. RELVAR ELLIPTA 100 mcg / 25mcg POLVO PARA INHALACIÓN RELVAR ELLIPTA 200 mcg / 25mcg POLVO PARA INHALACIÓN

Expediente : 20096310/20100456
 Radicado : 20181095000/20181095002
 Fecha : 15/05/2018
 Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A

Composición:

- Cada dosis predispensada contiene Furoato de Fluticasona micronizado 100,0mcg y 25 mcg de Vilanterol (como trifenatato). Esto equivale a una dosis administrada de 92 mcg de Furoato de Fluticasona y 22 mcg de Vilanterol.
- Cada dosis predispensada contiene Furoato de Fluticasona 200,0mcg y 25 mcg de Vilanterol (como trifenatato). Esto equivale a una dosis administrada de 184 mcg de Furoato de Fluticasona y 22 mcg de Vilanterol.

Forma Farmacéutica: Polvo para inhalación

Indicaciones:

EPOC:

Relvar ellipta está indicado para el tratamiento de mantenimiento de la obstrucción de vías aéreas en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), incluyendo bronquitis crónica y/o enfisema, y para reducir las exacerbaciones de epoc en pacientes con historia de exacerbaciones.

Asma:

Relvar ellipta está indicado para el tratamiento regular del asma en adultos, cuando la administración de una combinación (un agonista Beta 2 de acción prolongada y un corticoesteroide por vía inhalatoria) sea apropiada:

Pacientes no controlados adecuadamente con corticosteroides inhalados y agonistas beta 2 inhalados de acción corta administrados "a demanda"

Contraindicaciones:

Relvar ellipta está contraindicado en pacientes con alergia severa a la proteína de la leche, o quienes hayan demostrado hipersensibilidad a furoato de fluticasona, vilanterol o a cualquiera de los excipientes.

Solicitud

El interesado solicita ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de Indicaciones
- Modificación de Precauciones y Advertencias
- Modificación de Reacciones Adversas
- Inserto e Información Para Prescribir Versión GDS10 IP111 de 28 de marzo de 2018

Nuevas Indicaciones:

Relvar 100mcg / 25mcg

Asma

Relvar Ellipta está indicado para el tratamiento regular del asma en adultos, cuando la administración de una combinación (un agonista β_2 de acción prolongada y un corticosteroide por vía inhalatoria) sea apropiada:

- Pacientes no controlados adecuadamente con corticosteroides inhalados y agonistas β_2 inhalados de acción corta administrados "a demanda".
- **Pacientes ya controlados adecuadamente con un corticosteroide inhalado y con β_2 agonista de acción prolongada usados conjuntamente.**

EPOC

Relvar Ellipta está indicado para el tratamiento de mantenimiento de la obstrucción de vías aéreas en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), incluyendo bronquitis crónica y/o enfisema, y para reducir las exacerbaciones de EPOC en pacientes con historia de exacerbaciones.

Relvar 200mcg / 25mcg

Asma

Relvar Ellipta está indicado para el tratamiento regular del asma en adultos, cuando la administración de una combinación (un agonista β_2 de acción prolongada y un corticosteroide por vía inhalatoria) sea apropiada:

- Pacientes no controlados adecuadamente con corticosteroides inhalados y agonistas β_2 inhalados de acción corta administrados "a demanda".
- **Pacientes ya controlados adecuadamente con un corticosteroide inhalado y con β_2 agonista de acción prolongada usados conjuntamente**

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada (LABA)

Aumento del riesgo de exacerbaciones severas y de muerte, relacionado con su consumo, como monoterapia en el tratamiento del asma. El uso de un LABA solo, sin el uso de un medicamento para el control del asma a largo plazo, tal como un corticosteroide inhalado, está contraindicado en el tratamiento del asma.

Riesgo de muerte relacionado con asma debido al consumo de agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada (LABA)

Información de un ensayo controlado con placebo en pacientes con asma mostró que los LABA pueden aumentar el riesgo de muerte relacionado con asma. No existen datos disponibles para determinar si la tasa de muerte en pacientes con EPOC se incrementa por el uso de los LABA.

Exacerbaciones

Relvar Ellipta no debe utilizarse para tratar los síntomas de asma agudo o una exacerbación aguda de EPOC, para los cuales se requiere un broncodilatador de acción rápida. El incremento en el uso de los broncodilatadores de acción rápida para aliviar los síntomas indica un deterioro del control del asma, por lo que el paciente debe ser examinado por un médico.

Los pacientes no deben suspender el tratamiento con Relvar Ellipta, por asma o EPOC sin supervisión del médico, ya que los síntomas pueden recurrir después de la suspensión.

Pueden ocurrir eventos adversos y exacerbaciones relacionados con el asma durante el tratamiento con Relvar Ellipta. Debe pedirse a los pacientes que continúen el tratamiento pero que acudan al médico si los síntomas de asma se mantienen sin control o si empeoran después de iniciar Relvar Ellipta.

Broncoespasmo Paradójico

Al igual que con otros tratamientos inhalados, puede ocurrir broncoespasmo paradójico, con un aumento inmediato de las sibilancias después de la dosificación. Esto debe tratarse de inmediato con un broncodilatador inhalado de acción rápida. Relvar Ellipta debe suspenderse de inmediato, el paciente debe ser evaluado y debe iniciarse un tratamiento alternativo si es necesario.

Efectos cardiovasculares

Pueden observarse efectos cardiovasculares, como arritmias cardíacas, por ejemplo, taquicardia supraventricular y extrasístoles, con los fármacos simpaticomiméticos, incluyendo Relvar Ellipta. En un estudio controlado con placebo en sujetos con historia de, o un aumento en el riesgo de enfermedad cardiovascular, no hubo aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares, eventos cardiovasculares graves, o adjudicación de muertes de causa cardiovascular en pacientes recibiendo furoato de fluticasona /vilanterol comparado con placebo. Sin embargo, Relvar Ellipta debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular severa.

Pacientes con insuficiencia hepática

Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, la dosis que debe usarse es 100/25 microgramos y deben ser monitoreados para reacciones adversas sistémicos relacionados con corticosteroides

Efectos sistémicos de corticosteroides

Pueden ocurrir efectos sistémicos con cualquier corticoesteroide inhalado, particularmente con dosis altas prescritas por periodos prolongados. Es menos probable que estos efectos ocurran en comparación con los corticoesteroides orales. Los posibles efectos sistémicos incluyen supresión del eje HPA, disminución de la densidad mineral ósea, retardo del crecimiento en niños y adolescentes, catarata, glaucoma y coriorretinopatía serosa central (CSCR, por sus siglas en inglés).

Al igual que con todos los medicamentos que contienen corticosteroides, Relvar Ellipta debe administrarse con precaución en pacientes con tuberculosis pulmonar o en pacientes con infecciones crónicas o no tratadas.

Hiperglucemia

Ha habido reportes de aumentos en los niveles de glucosa en sangre con furoato de fluticasona/vilanterol. Esto se debe tomar en consideración en pacientes con antecedentes o con factores de riesgo de diabetes mellitus

Neumonía

Se ha observado un aumento en la incidencia de neumonía en pacientes con EPOC que reciben Relvar Ellipta. También se observó un aumento en la incidencia de neumonías que ocasionaron hospitalización. En algunos casos, estos eventos de neumonía fueron fatales. Los médicos deben mantenerse alerta ante la posibilidad del desarrollo de neumonía en pacientes con EPOC ya que las características clínicas de dichas infecciones pueden imitar los síntomas de las exacerbaciones de EPOC. Los factores de riesgo de neumonía en pacientes con EPOC que reciben Relvar Ellipta, incluyen tabaquismo, pacientes con historia de neumonía previa, pacientes con índice de masa corporal $<25 \text{ kg/m}^2$ y pacientes con un (volumen espiratorio forzado) $\text{VEF}_1 < 50\%$ predicho. Estos factores deben tomarse en consideración al prescribir furoato de fluticasona/ vilanterol, y debe reevaluarse el tratamiento si se presenta neumonía.

Los pacientes con asma que toman furoato de fluticasona/ vilanterol 200/25 microgramos, pueden tener mayor riesgo de neumonía en comparación con aquellos que reciben furoato de fluticasona/ vilanterol 100/25 o placebo. No se identificaron factores de riesgo

Nuevas Reacciones Adversas:

Datos de estudios clínicos

Se utilizaron los datos de estudios clínicos grandes de asma y EPOC para determinar la frecuencia de las reacciones adversas asociadas con Relvar Ellipta. En el programa de desarrollo clínico de asma, un total de 7,034 pacientes fueron incluidos en una evaluación integrada de reacciones adversas. En el programa de desarrollo clínico de

EPOC, un total de 6,237 sujetos fueron incluidos en una evaluación integrada de reacciones adversas.

Con excepción de neumonía y fracturas, el perfil de seguridad fue similar en pacientes con asma y EPOC. Durante los estudios clínicos, se observaron con mayor frecuencia neumonía y fracturas en pacientes con EPOC.

Estas reacciones adversas se enlistan por clase de sistema orgánico y frecuencia. Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de las reacciones adversas:

Muy comunes: $\geq 1/10$
 Comunes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$
 Poco Comunes: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$.
 Raras: $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$
 Muy raras: $< 1/10000$

Clase de sistema orgánico	Reacción(es) adversa(s)	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Neumonía*, Infección de tracto respiratorio superior, Bronquitis, Influenza Candidiasis de boca y garganta	Comunes
Trastornos de sistema nervioso	Cefalea	Muy Comunes
Trastornos cardiacos	Extrasístoles**	Poco Comunes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Nasofaringitis Dolor orofaríngeo, Sinusitis, Faringitis. Rinitis, Tos, Disfonía	Muy Comunes Comunes
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Comunes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia, Dolor de espalda Fracturas***	Comunes
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Pirexia	Comunes

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

*Neumonía

En dos estudios duplicados de 12 meses realizados en un total de 3,255 pacientes con EPOC (al tamizado y post-broncodilatador, 45% del FEV₁ predicho, desviación estándar (SD) 13% en promedio) quienes habían experimentado una exacerbación de EPOC en el año previo, se reportó una incidencia más alta de neumonía (6% - 7%) en pacientes que recibieron la combinación de furoato de fluticasona (concentraciones de 50, 100, y

200 microgramos) / vilanterol 25 microgramos en comparación con aquellos que recibieron vilanterol 25 microgramos sólo (3%). Ocurrió neumonía que requirió hospitalización en 3% de los pacientes que recibieron Relvar Ellipta (todas las concentraciones) y en <1% de los pacientes que recibieron vilanterol. En estos estudios, se reportaron nueve casos fatales de neumonía. De estos, siete se reportaron durante el tratamiento con Relvar Ellipta 200/25 microgramos, uno durante el tratamiento con Relvar Ellipta 100/25-microgramos, y uno después del tratamiento con vilanterol en monoterapia.

En SUMMIT, un estudio multi-céntrico, randomizado (HZC113782), 16,568 sujetos recibieron furoato de fluticasona/vilanterol 100/25 microgramos, furoato de fluticasona 100 microgramos, vilanterol 25 microgramos, o placebo por un promedio de 1.7 años. Los sujetos tenían EPOC moderada (al tamizado y post-broncodilatador, 60% del FEV₁ predicho, desviación estándar (SD) 6% en promedio) y una historia de, o un riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular. Los eventos adversos de neumonía se anotan en la siguiente tabla.

Eventos durante el tratamiento	Número (%) de Sujetos [Tasa de eventos por 1000 Tratamiento Años]			
	FF/VI 100/25 N=4,140	FF 100 N=4,157	VI 25 N=4,140	Placebo N=4,131
Neumonía	237 (6) [39.5]	228 (5) [42.4]	163 (4) [27.7]	214 (5) [38.4]
Neumonía grave	140 (3) [22.4]	146 (4) [25.1]	104 (3) [16.4]	127 (3) [22.2]
Muertes adjudicadas a neumonía	13 (<1) [1.8]	10 (<1) [1.5]	6 (<1) [0.9]	9 (<1) [1.4]

En un análisis integrado de 11 estudios en asma (7,034 pacientes), la incidencia de neumonía (ajustada para la exposición, debido a los números bajos y al número limitado de pacientes con placebo) observada con *RELVAR ELLIPTA* con una concentración de 100/25-microgramos (9.6/1000 años paciente) fue similar a la de placebo (8.0/1000 años paciente). Se observó una incidencia más alta de neumonía con la concentración de 200/25-microgramos (18.4/1000 años paciente) en comparación con la concentración de 100/25 microgramos. Pocos de los eventos de neumonía ocasionaron hospitalización con una u otra concentración, y no se observaron diferencias en la incidencia de eventos serios entre las dos concentraciones del tratamiento.

** Eventos Cardiovasculares

Para el estudio SUMMIT (véase arriba la descripción), los eventos adversos cardiovasculares se anotan en la siguiente tabla.

Eventos durante el tratamiento	Número (%) de Sujetos [Tasa de eventos por 1000 Tratamiento Años]			
	FF/VI 100/25 N=4,140	FF 100 N=4,157	VI 25 N=4,140	Placebo N=4,131
Cardiovasculares	735 (18) [163]	699 (17) [157]	707 (17) [157]	695 (17) [164]
Cardiovasculares graves	350 (8) [64.5]	320 (8) [58.1]	337 (8) [59.2]	318 (8) [63.2]
Muertes adjudicadas a de causa cardiovascular	82 (2) [11.7]	80 (2) [11.6]	90 (2) [12.9]	86 (2) [13.0]

***Fracturas

En dos estudios duplicados de 12 meses con un total de 3,255 pacientes con EPOC, la incidencia de fracturas óseas en general fue baja en todos los grupos de tratamiento, con una incidencia más alta en todos los grupos de Relvar Ellipta (2%) en comparación con el grupo de vilanterol 25 microgramos (<1%). Aunque se observaron más fracturas en los grupos de Relvar Ellipta en comparación con el grupo de vilanterol 25 microgramos, fracturas típicamente asociadas con el uso de corticoesteroides (ej., compresión espinal / fracturas de vértebras toracolumbares, cadera y acetabulares) ocurrieron en <1% de los grupos de tratamiento de Relvar Ellipta y vilanterol.

Para el estudio SUMMIT (véase arriba la descripción), las fracturas se anotan en la siguiente tabla.

Eventos durante el tratamiento	Número (%) de Sujetos [Tasa de eventos por 1000 Tratamiento Años]			
	FF/VI 100/25 N=4,140	FF 100 N=4,157	VI 25 N=4,140	Placebo N=4,131
Todas las fracturas	82 (2) [13.6]	66 (2) [12.8]	74 (2) [13.2]	69 (2) [11.5]
Fracturas comúnmente asociadas con el uso de ICS	23 (<1) [3.4]	24 (<1) [3.9]	17 (<1) [2.4]	13 (<1) [2.1]

En un análisis integrado de 11 estudios en asma (7,034 pacientes), la incidencia de fracturas fue de <1%, y usualmente se asociaron con trauma.

Datos post comercialización

Clase de sistema orgánico	Reacción(es) adversa(s)	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia, angioedema, eritema, y urticaria.	Raros
Trastornos del metabolismo y nutrición	Hiperglucemia	Poco común
Trastornos Psiquiátricos	Ansiedad	Raro
Trastornos del sistema	Temblor	Raro

nervioso		
Trastornos Cardiacos	Palpitaciones, Taquicardia	Raro Raro
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Broncoespasmo paradójico	Raro
Trastornos de tejidos músculoesquelético y conectivo	Espasmos musculares	Común

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de Indicaciones**
- **Modificación de Precauciones y Advertencias**
- **Modificación de Reacciones Adversas**
- **Inserto e Información Para Prescribir Versión GDS10 IPI11 de 28 de marzo de 2018**

Nuevas Indicaciones:

Relvar 100mcg / 25mcg

Asma

Relvar Ellipta está indicado para el tratamiento regular del asma en adultos, cuando la administración de una combinación (un agonista β_2 de acción prolongada y un corticosteroide por vía inhalatoria) sea apropiada:

- **Pacientes no controlados adecuadamente con corticosteroides inhalados y agonistas β_2 inhalados de acción corta administrados "a demanda".**
- **Pacientes ya controlados adecuadamente con un corticosteroide inhalado y con beta₂ agonista de acción prolongada usados conjuntamente.**

EPOC

Relvar Ellipta está indicado para el tratamiento de mantenimiento de la obstrucción de vías aéreas en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), incluyendo bronquitis crónica y/o enfisema, y para reducir las exacerbaciones de EPOC en pacientes con historia de exacerbaciones.

Relvar 200mcg / 25mcg

Asma

Relvar Ellipta está indicado para el tratamiento regular del asma en adultos, cuando la administración de una combinación (un agonista β_2 de acción prolongada y un corticosteroide por vía inhalatoria) sea apropiada:

- Pacientes no controlados adecuadamente con corticosteroides inhalados y agonistas β_2 inhalados de acción corta administrados "a demanda".
- Pacientes ya controlados adecuadamente con un corticosteroide inhalado y con β_2 agonista de acción prolongada usados conjuntamente

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada (LABA)

Aumento del riesgo de exacerbaciones severas y de muerte, relacionado con su consumo, como monoterapia en el tratamiento del asma. El uso de un LABA solo, sin el uso de un medicamento para el control del asma a largo plazo, tal como un corticosteroide inhalado, está contraindicado en el tratamiento del asma.

Riesgo de muerte relacionado con asma debido al consumo de agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada (LABA)

Información de un ensayo controlado con placebo en pacientes con asma mostró que los LABA pueden aumentar el riesgo de muerte relacionado con asma. No existen datos disponibles para determinar si la tasa de muerte en pacientes con EPOC se incrementa por el uso de los LABA.

Exacerbaciones

Relvar Ellipta no debe utilizarse para tratar los síntomas de asma agudo o una exacerbación aguda de EPOC, para los cuales se requiere un broncodilatador de acción rápida. El incremento en el uso de los broncodilatadores de acción rápida para aliviar los síntomas indica un deterioro del control del asma, por lo que el paciente debe ser examinado por un médico.

Los pacientes no deben suspender el tratamiento con Relvar Ellipta, por asma o EPOC sin supervisión del médico, ya que los síntomas pueden recurrir después de la suspensión.

Pueden ocurrir eventos adversos y exacerbaciones relacionados con el asma durante el tratamiento con Relvar Ellipta. Debe pedirse a los pacientes que continúen el tratamiento pero que acudan al médico si los síntomas de asma se mantienen sin control o si empeoran después de iniciar Relvar Ellipta.

Broncoespasmo Paradójico

Al igual que con otros tratamientos inhalados, puede ocurrir broncoespasmo paradójico, con un aumento inmediato de las sibilancias después de la dosificación. Esto debe tratarse de inmediato con un broncodilatador inhalado de



CO-SC-7341-1

exacerbaciones de EPOC. Los factores de riesgo de neumonía en pacientes con EPOC que reciben Relvar Ellipta, incluyen tabaquismo, pacientes con historia de neumonía previa, pacientes con índice de masa corporal $<25 \text{ kg/m}^2$ y pacientes con un (volumen espiratorio forzado) $\text{VEF}_1 < 50\%$ predicho. Estos factores deben tomarse en consideración al prescribir furoato de fluticasona/ vilanterol, y debe reevaluarse el tratamiento si se presenta neumonía.

Los pacientes con asma que toman furoato de fluticasona/ vilanterol 200/25 microgramos, pueden tener mayor riesgo de neumonía en comparación con aquellos que reciben furoato de fluticasona/ vilanterol 100/25 o placebo. No se identificaron factores de riesgo

Nuevas Reacciones Adversas:

Datos de estudios clínicos

Se utilizaron los datos de estudios clínicos grandes de asma y EPOC para determinar la frecuencia de las reacciones adversas asociadas con Relvar Ellipta. En el programa de desarrollo clínico de asma, un total de 7,034 pacientes fueron incluidos en una evaluación integrada de reacciones adversas. En el programa de desarrollo clínico de EPOC, un total de 6,237 sujetos fueron incluidos en una evaluación integrada de reacciones adversas.

Con excepción de neumonía y fracturas, el perfil de seguridad fue similar en pacientes con asma y EPOC. Durante los estudios clínicos, se observaron con mayor frecuencia neumonía y fracturas en pacientes con EPOC.

Estas reacciones adversas se enlistan por clase de sistema orgánico y frecuencia. Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de las reacciones adversas:

Muy comunes:	$\geq 1/10$
Comunes:	$\geq 1/100$ a $< 1/10$
Poco Comunes:	$\geq 1/1000$ a $< 1/100$.
Raras:	$\geq 1/10000$ a $< 1/1000$
Muy raras:	$< 1/10000$

Clase de sistema orgánico	Reacción(es) adversa(s)	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Neumonía*, Infección de tracto respiratorio superior, Bronquitis, Influenza Candidiasis de boca y garganta	Comunes
Trastornos de sistema nervioso	Cefalea	Muy Comunes
Trastornos cardiacos	Extrasístoles**	Poco Comunes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Nasofaringitis Dolor orofaríngeo, Sinusitis, Faringitis. Rinitis, Tos, Disfonía	Muy Comunes Comunes
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Comunes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia, Dolor de espalda Fracturas***	Comunes
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Pirexia	Comunes

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

*Neumonía

En dos estudios duplicados de 12 meses realizados en un total de 3,255 pacientes con EPOC (al tamizado y post-broncodilatador, 45% del FEV₁ predicho, desviación estándar (SD) 13% en promedio) quienes habían experimentado una exacerbación de EPOC en el año previo, se reportó una incidencia más alta de neumonía (6% - 7%) en pacientes que recibieron la combinación de furoato de fluticasona (concentraciones de 50, 100, y 200 microgramos) / vilanterol 25 microgramos en comparación con aquellos que recibieron vilanterol 25 microgramos sólo (3%). Ocurrió neumonía que requirió hospitalización en 3% de los pacientes que recibieron Relvar Ellipta (todas las concentraciones) y en <1% de los pacientes que recibieron vilanterol. En estos estudios, se reportaron nueve casos fatales de neumonía. De estos, siete se reportaron durante el tratamiento con Relvar Ellipta 200/25 microgramos, uno durante el tratamiento con Relvar Ellipta 100/25—microgramos, y uno después del tratamiento con vilanterol en monoterapia.

En SUMMIT, un estudio multi-céntrico, randomizado (HZC113782), 16,568 sujetos recibieron furoato de fluticasona/vilanterol 100/25 microgramos, furoato de fluticasona 100 microgramos, vilanterol 25 microgramos, o placebo por un promedio de 1.7 años. Los sujetos tenían EPOC moderada (al tamizado y post-broncodilatador, 60% del FEV₁ predicho, desviación estándar (SD) 6% en

promedio) y una historia de, o un riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular. Los eventos adversos de neumonía se anotan en la siguiente tabla.

Eventos durante el tratamiento	Número (%) de Sujetos [Tasa de eventos por 1000 Tratamiento Años]			
	FF/VI 100/25 N=4,140	FF 100 N=4,157	VI 25 N=4,140	Placebo N=4,131
Neumonía	237 (6) [39.5]	228 (5) [42.4]	163 (4) [27.7]	214 (5) [38.4]
Neumonía grave	140 (3) [22.4]	146 (4) [25.1]	104 (3) [16.4]	127 (3) [22.2]
Muertes adjudicadas a neumonía	13 (<1) [1.8]	10 (<1) [1.5]	6 (<1) [0.9]	9 (<1) [1.4]

En un análisis integrado de 11 estudios en asma (7,034 pacientes), la incidencia de neumonía (ajustada para la exposición, debido a los números bajos y al número limitado de pacientes con placebo) observada con *RELVAR ELLIPTA* con una concentración de 100/25-microgramos (9.6/1000 años paciente) fue similar a la de placebo (8.0/1000 años paciente). Se observó una incidencia más alta de neumonía con la concentración de 200/25-microgramos (18.4/1000 años paciente) en comparación con la concentración de 100/25 microgramos. Pocos de los eventos de neumonía ocasionaron hospitalización con una u otra concentración, y no se observaron diferencias en la incidencia de eventos serios entre las dos concentraciones del tratamiento.

** Eventos Cardiovasculares

Para el estudio SUMMIT (véase arriba la descripción), los eventos adversos cardiovasculares se anotan en la siguiente tabla.

Eventos durante el tratamiento	Número (%) de Sujetos [Tasa de eventos por 1000 Tratamiento Años]			
	FF/VI 100/25 N=4,140	FF 100 N=4,157	VI 25 N=4,140	Placebo N=4,131
Cardiovasculares	735 (18) [163]	699 (17) [157]	707 (17) [157]	695 (17) [164]
Cardiovasculares graves	350 (8) [64.5]	320 (8) [58.1]	337 (8) [59.2]	318 (8) [63.2]
Muertes adjudicadas a de causa cardiovascular	82 (2) [11.7]	80 (2) [11.6]	90 (2) [12.9]	86 (2) [13.0]

***Fracturas

En dos estudios duplicados de 12 meses con un total de 3,255 pacientes con EPOC, la incidencia de fracturas óseas en general fue baja en todos los grupos de tratamiento, con una incidencia más alta en todos los grupos de Relvar Ellipta

(2%) en comparación con el grupo de vilanterol 25 microgramos (<1%). Aunque se observaron más fracturas en los grupos de Relvar Ellipta en comparación con el grupo de vilanterol 25 microgramos, fracturas típicamente asociadas con el uso de corticoesteroides (ej., compresión espinal / fracturas de vértebras toracolumbares, cadera y acetabulares) ocurrieron en <1% de los grupos de tratamiento de Relvar Ellipta y vilanterol.

Para el estudio SUMMIT (véase arriba la descripción), las fracturas se anotan en la siguiente tabla.

Eventos durante el tratamiento	Número (%) de Sujetos [Tasa de eventos por 1000 Tratamiento Años]			
	FF/VI 100/25 N=4,140	FF 100 N=4,157	VI 25 N=4,140	Placebo N=4,131
Todas las fracturas	82 (2) [13.6]	66 (2) [12.8]	74 (2) [13.2]	69 (2) [11.5]
Fracturas comúnmente asociadas con el uso de ICS	23 (<1) [3.4]	24 (<1) [3.9]	17 (<1) [2.4]	13 (<1) [2.1]

En un análisis integrado de 11 estudios en asma (7,034 pacientes), la incidencia de fracturas fue de <1%, y usualmente se asociaron con trauma.

Datos post comercialización

Clase de sistema orgánico	Reacción(es) adversa(s)	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia, angioedema, eritema, y urticaria.	Raros
Trastornos del metabolismo y nutrición	Hiperglucemia	Poco común
Trastornos Psiquiátricos	Ansiedad	Raro
Trastornos del sistema nervioso	Temblor	Raro
Trastornos Cardiacos	Palpitaciones, Taquicardia	Raro Raro
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Broncoespasmo paradójico	Raro
Trastornos de tejidos músculoesquelético y conectivo	Espasmos musculares	Común

3.1.2.4. CORTIMENT MMX 9mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

Expediente : 20100581
Radicado : 20181096501
Fecha : 17/05/2018
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene 9mg de Bunesonida Micronizada

Forma Farmacéutica: Comprimidos Recubiertos de liberación prolongada.

Indicaciones: Está indicado en adultos para la inducción de la remisión en pacientes con colitis ulcerosa (CU) activa leve a moderada.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo, aceite de soja, aceite de maní o a alguno de los excipientes incluidos.

Solicitud El interesado solicita ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de Formulación
- Modificación de Dosificación
- Modificación de Indicaciones
- Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias
- Modificación de Reacciones Adversas
- Modificación de Interacciones
- Inserto I-493 V2
- Resumen de las Características del Producto Base R-CCDS 23811 del 21 Sep 2015 - Ver 01

Nueva Formulación:

Composición Cualitativa y Cuantitativa: “Una tableta contiene 9 mg de Budesonida Una tableta contiene 50 mg de lactosa monohidrato Contiene lecitina, derivados del aceite de soya. Para una lista completa de excipientes, ver la sección 6.1.

Forma Farmacéutica: Tabletas de liberación prolongada. Cada tableta es blanca a blanquecina, redondas, biconvexas, recubiertas por película, de aproximadamente 9.5 mm de diámetro, aproximadamente 4.7 mm de grosor, grabados por un lado con 'MX9'.

Nueva Dosificación:

Posología

Adultos

La dosis diaria recomendada para la inducción de la remisión es una tableta de 9 mg en la mañana, hasta por 8 semanas.

Cuando el tratamiento se discontinúa, puede ser útil disminuir gradualmente la dosis

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Cortiment en niños de 0 – 18 años no se ha establecido. No se tienen datos disponibles, por lo tanto, no se recomienda el uso en población pediátrica hasta que se disponga de datos adicionales.

Ancianos

No se recomienda un ajuste de dosis adicional. Sin embargo, la experiencia del uso de Cortiment en ancianos es limitada.

Población con insuficiencia renal y hepática

Cortiment no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática y renal, por lo tanto se debe tener cuidado en la administración y monitoreo del producto en estos pacientes

Método de administración

Se toma una tableta de Cortiment oralmente en la mañana, con o sin alimentos. La tableta se debe tragar con un vaso de agua y no se debe romper, quebrar o masticar debido a que se pretende que el recubrimiento asegure la liberación prolongada.

Nuevas Indicaciones:

Como se encuentra en el Registro Sanitario: “Cortiment mmx está indicado en adultos para la inducción de la remisión en pacientes con colitis ulcerosa (CU) activa leve a moderada”

Como se solicita: **“Cortiment está indicada en adultos para la inducción de remisión en pacientes con colitis ulcerativa leve a moderada activa (UC) donde el tratamiento con ácido 5-aminosalicílico no es suficiente”**

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

Contraindicaciones

Hipersensibilidad de la sustancia activa, lecitina (derivada del aceite de soya, o cualquiera de los excipientes enlistados en la sección 6.1).

Advertencias especiales y precauciones de uso

Se debe usar Cortiment con precaución en pacientes con infecciones, hipertensión, diabetes mellitus, osteoporosis, úlcera péptica, glaucoma o cataratas o historial familiar de diabetes o glaucoma o con alguna otra condición donde el uso de glucocorticoides puede presentar efectos no deseados.

La función hepática reducida puede afectar la eliminación de glucocorticoides incluyendo la budesonida, causando mayor exposición sistémica. Se debe tener en cuenta los posibles efectos secundarios sistémicos. Efectos sistémicos potenciales incluyen el glaucoma.

Cuando el tratamiento debe discontinuarse, puede ser útil reducir gradualmente la dosis a criterio del médico tratante.

El tratamiento con Cortiment resulta en un nivel sistémico menor de esteroides que la terapia convencional con glucocorticoides orales.

La transferencia de otra terapia de esteroides resulta en síntomas relacionados con el cambio de niveles de esteroides sintéticos.

Algunos pacientes pueden sentirse enfermos de forma no específica durante la fase de retiro del medicamento, por ejemplo, dolor muscular y en articulaciones. Se podría sospechar un efecto general de corticosteroide insuficiente, si en raros casos, ocurren síntomas como fatiga, dolor de cabeza, náuseas y vómito. En esos casos, en ocasiones es necesario un aumento en la dosis de corticosteroides sistémicos.

Como los corticosteroides son conocidos por sus efectos inmunológicos, es probable que la co-administración de Cortiment reduzca la respuesta a las vacunas. La administración consiguiente del ketoconazol u otro inhibidor potente debería ser evitada.

Si esto no es posible, el período entre tratamientos debería ser tan largo como sea posible y se debe considerar una reducción de la dosis de Cortiment. Después la ingesta significativa de jugo de toronja (que inhibe la actividad CYP3A predominantemente en la mucosa intestinal), la exposición sistémica por Budesonida oral se incrementa aproximadamente al doble. Como con otros fármacos que son metabolizados principalmente por el CYP3A, se debe evitar la ingesta regular de jugo de toronja simultáneamente con Budesonida (otros jugos como el de naranja o de manzana no inhiben la actividad CYP3A). Cortiment contiene lecitina (aceite de soya). Si un paciente es hipersensible al cacahuete o soya, este medicamento no debe ser usado.

Cortiment contiene lactosa monohidrato y no deben ser tomadas por pacientes con problemas hereditarios raros como intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa–galactosa.

Las siguientes advertencias y precauciones han sido identificadas generalmente por corticosteroides.

- Se ha observado supresión de la corteza suprarrenal cuando los pacientes han recibido tratamiento con corticosteroides sistémicos con un mayor efecto sistémico
- La supresión de la respuesta inflamatoria y el sistema inmune aumenta la susceptibilidad a las infecciones
- Los corticosteroides pueden causar supresión del eje HPA y reduce la respuesta al estrés. Cuando los pacientes estén sometidos a cirugías u otro tipo de estrés, se recomienda un tratamiento de corticosteroides sistémicos.
- La varicela y el sarampión pueden seguir un curso más grave en los pacientes tratados con glucocorticoides orales. En particular debe tenerse cuidado de evitar la exposición de los pacientes que no han tenido previamente estas enfermedades. Si los pacientes están infectados o sospechosos de estar infectados, considerar la reducción o interrupción del tratamiento con glucocorticosteroides a criterio del médico tratante
- Los efectos sistémicos de los esteroides se pueden presentar, particularmente cuando se prescriben a dosis altas y por períodos prolongados. Dichos efectos pueden incluir síndrome de Cushing, supresión adrenal, retraso del crecimiento, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas, glaucoma y muy raramente una amplia gama de efectos psiquiátricos/de comportamiento.
- Se requiere de cuidado cuando se considera el uso de corticosteroides sistémicos en pacientes con historial previo de desórdenes afectivos severos, o en parientes de primer grado.
- El remplazo de alto efecto del tratamiento con corticosteroides sistémicos a veces desenmascara alergias, por ejemplo, rinitis y eczema que se controla previamente por el fármaco sistémico

Nuevas Reacciones Adversas:

Efectos no deseados

Resumen del perfil de seguridad

En los estudios clínicos de Fase II y III, la incidencia de eventos adversos para Cortiment, a una dosis recomendada de 9 mg / día, fue comparable al placebo. La mayoría de los eventos adversos fueron de intensidad moderada y de naturaleza no seria.

Eventos adversos relacionados con Cortiment reportados durante estudios clínicos Fase II

Se puede ver un resumen de las reacciones adversas reportadas durante los dos estudios clínicos pivotaes (N=255) con más de un caso, en la siguiente tabla:

Las reacciones adversas reportadas son listadas de acuerdo a la siguiente frecuencia: Muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); no comunes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Términos preferidos de Eventos Adversos	
	Comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	No comunes ($\geq 1 / 1000$ a $< 1 / 100$)
Desórdenes gastrointestinales	Náuseas Dolor abdominal superior Distensión abdominal Dolor abdominal Boca seca Dispepsia	Flatulencia
Desórdenes del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Mareo
Desórdenes psiquiátricos	Insomnio	Alteración del humor
Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneo	Acné	
Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración	Fatiga	edema periférico
Trastornos del tejido conectivo y musculo esquelético	Mialgia	Dolor de espalda Espasmo muscular
Investigaciones	Decremento del cortisol sanguíneo	
Desórdenes del sistema sanguíneo y linfático		leucocitosis

Ocasionalmente, se pueden presentar los efectos secundarios típicos de los glucocorticosteroides sistémicos. Estos efectos secundarios dependen de la dosis, duración del tratamiento, tratamiento previo o concomitante con otros glucocorticosteroides y de la sensibilidad individual.

Los efectos secundarios incluyen:

Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo:

Exantema alérgico, estrías rojas, petequias, eccimosis, acné por esteroides, retraso en la cicatrización, dermatitis por contacto.

Desórdenes musculoesqueléticos, de los huesos, tejido conectivo:

Necrosis asépticas del hueso (fémur y cabeza del húmero).

Desórdenes oculares:

Glaucoma, cataratas.

Desórdenes psiquiátricos:

Depresión, irritabilidad, euforia.

Desórdenes gastrointestinales:

Dolencias estomacales, úlcera duodenal, pancreatitis.

Desórdenes del metabolismo y la nutrición:

Síndrome de Cushing, cara redonda, obesidad truncal, tolerancia a la glucosa reducida, diabetes mellitus, retención de sodio con formación de edemas, excreción excesiva de potasio, inactividad y/o atrofia del cortex adrenal, retraso de crecimiento en niños, desórdenes de la secreción de hormonas sexuales (como amenorrea, hirsutismo, impotencia).

Desórdenes vasculares:

Hipertensión, riesgo incrementado de trombosis, vasculitis (síndrome de abstinencia después de una terapia a largo plazo).

Desórdenes del sistema inmunológico:

Interferencia con la respuesta inmune (por ejemplo, incremento en el riesgo de infecciones).

Población pediátrica

No hay datos disponibles.

Reporte de sospecha de reacciones adversas

Es importante informar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite el monitoreo continuo de la relación riesgo / beneficio del medicamento

Nuevas Interacciones:

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

No se han llevado a cabo estudios de interacción.

Budesonida tiene una biodisponibilidad sistémica menor en comparación con otros glucocorticoides, por ello la interacción fármaco – fármaco puede ser reducida en comparación con muchos glucocorticoides. Los pacientes con un riesgo incrementado de interacciones farmacológicas incluyen ancianos con disfunción renal o hepática.

Budesonida es metabolizada vía citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Los inhibidores de esta enzima, como ketoconazol, itraconazol y jugo de toronja, pueden incrementar la exposición sistémica a Budesonida. La co-administración con ketoconazol resulta en un incremento 8 veces en el área bajo la curva de la concentración (ABC) de Budesonida, en comparación con Budesonida sola. El jugo de toronja, un inhibidor del CYP3A4 de la mucosa intestinal en altas cantidades, dobla aproximadamente la exposición sistémica a Budesonida. Se pueden esperar efectos similares con otros inhibidores conocidos del CYP3A4. La inhibición por Budesonida del metabolismo de otros fármacos vía CYP3A4 es poco probable, ya que Budesonida tiene poca afinidad por la enzima.

budesonida en las muestras de plasma infantiles eran todas menores al límite de cuantificación.

Con base en datos de la budesonida inhalada y el hecho de que exhibe propiedades de budesonida lineal PK dentro de los intervalos de dosificación terapéutica después de la administración inhalada, oral y rectal; a dosis terapéuticas de budesonida, la exposición para el lactante se prevé que sea baja. Estos datos apoyan el uso continuo de la budesonida, en administraciones oral y rectal, durante la lactancia.

Fertilidad

No existen datos de los efectos de Cortiment en la fertilidad humana. No existen datos de la fertilidad en ratas después del tratamiento con Budesonida.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de Dosificación**
- **Modificación de Indicaciones**
- **Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias**
- **Modificación de Reacciones Adversas**
- **Modificación de Interacciones**
- **Inserto I-493 V2**
- **Resumen de las Características del Producto Base R-CCDS 23811 del 21 Sep 2015 - Ver 01**

Nueva Dosificación:

Posología

Adultos

La dosis diaria recomendada para la inducción de la remisión es una tableta de 9 mg en la mañana, hasta por 8 semanas.

Cuando el tratamiento se discontinúa, puede ser útil disminuir gradualmente la dosis

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Cortiment en niños de 0 – 18 años no se ha establecido. No se tienen datos disponibles, por lo tanto, no se recomienda el uso en población pediátrica hasta que se disponga de datos adicionales.

Ancianos

No se recomienda un ajuste de dosis adicional. Sin embargo, la experiencia del uso de Cortiment en ancianos es limitada.

Población con insuficiencia renal y hepática

Cortiment no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática y renal, por lo tanto se debe tener cuidado en la administración y monitoreo del producto en estos pacientes

Método de administración

Se toma una tableta de Cortiment oralmente en la mañana, con o sin alimentos. La tableta se debe tragar con un vaso de agua y no se debe romper, quebrar o masticar debido a que se pretende que el recubrimiento asegure la liberación prolongada.

Nuevas Indicaciones:

Cortiment está indicada en adultos para la inducción de remisión en pacientes con colitis ulcerativa leve a moderada activa (UC) donde el tratamiento con ácido 5-aminosalicílico no es suficiente

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad de la sustancia activa, lecitina (derivada del aceite de soya, o cualquiera de los excipientes).

Nuevas Advertencias especiales y precauciones de uso

Se debe usar Cortiment con precaución en pacientes con infecciones, hipertensión, diabetes mellitus, osteoporosis, úlcera péptica, glaucoma o cataratas o historial familiar de diabetes o glaucoma o con alguna otra condición donde el uso de glucocorticoides puede presentar efectos no deseados.

La función hepática reducida puede afectar la eliminación de glucocorticoides incluyendo la budesonida, causando mayor exposición sistémica. Se debe tener en cuenta los posibles efectos secundarios sistémicos. Efectos sistémicos potenciales incluyen el glaucoma.

Cuando el tratamiento debe discontinuarse, puede ser útil reducir gradualmente la dosis a criterio del médico tratante.

El tratamiento con Cortiment resulta en un nivel sistémico menor de esteroides que la terapia convencional con glucocorticoides orales.

La transferencia de otra terapia de esteroides resulta en síntomas relacionados con el cambio de niveles de esteroides sintéticos.

Algunos pacientes pueden sentirse enfermos de forma no específica durante la fase de retiro del medicamento, por ejemplo, dolor muscular y en articulaciones. Se podría sospechar un efecto general de corticosteroide insuficiente, si en raros casos, ocurren síntomas como fatiga, dolor de cabeza, náuseas y vómito. En esos casos, en ocasiones es necesario un aumento en la dosis de corticosteroides sistémicos.

Como los corticosteroides son conocidos por sus efectos inmunológicos, es probable que la co-administración de Cortiment reduzca la respuesta a las vacunas.

La administración consiguiente del ketoconazol u otro inhibidor potente debería ser evitada.

Si esto no es posible, el período entre tratamientos debería ser tan largo como sea posible y se debe considerar una reducción de la dosis de Cortiment. Después la ingesta significativa de jugo de toronja (que inhibe la actividad CYP3A predominantemente en la mucosa intestinal), la exposición sistémica por Budesonida oral se incrementa aproximadamente al doble. Como con otros fármacos que son metabolizados principalmente por el CYP3A, se debe evitar la ingesta regular de jugo de toronja simultáneamente con Budesonida (otros jugos como el de naranja o de manzana no inhiben la actividad CYP3A).

Cortiment contiene lecitina (aceite de soya). Si un paciente es hipersensible al cacahuate o soya, este medicamento no debe ser usado.

Cortiment contiene lactosa monohidrato y no deben ser tomadas por pacientes con problemas hereditarios raros como intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa–galactosa.

Las siguientes advertencias y precauciones han sido identificadas generalmente por corticosteroides.

- Se ha observado supresión de la corteza suprarrenal cuando los pacientes han recibido tratamiento con corticosteroides sistémicos con un mayor efecto sistémico
- La supresión de la respuesta inflamatoria y el sistema inmune aumenta la susceptibilidad a las infecciones
- Los corticosteroides pueden causar supresión del eje HPA y reduce la respuesta al estrés. Cuando los pacientes estén sometidos a cirugías u otro tipo de estrés, se recomienda un tratamiento de corticosteroides sistémicos.
- La varicela y el sarampión pueden seguir un curso más grave en los pacientes tratados con glucocorticoides orales. En particular debe tenerse cuidado de evitar la exposición de los pacientes que no han tenido previamente estas

enfermedades. Si los pacientes están infectados o sospechosos de estar infectados, considerar la reducción o interrupción del tratamiento con glucocorticosteroides a criterio del médico tratante

- Los efectos sistémicos de los esteroides se pueden presentar, particularmente cuando se prescriben a dosis altas y por períodos prolongados. Dichos efectos pueden incluir síndrome de Cushing, supresión adrenal, retraso del crecimiento, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas, glaucoma y muy raramente una amplia gama de efectos psiquiátricos/de comportamiento.
- Se requiere de cuidado cuando se considera el uso de corticosteroides sistémicos en pacientes con historial previo de desórdenes afectivos severos, o en parientes de primer grado.
- El remplazo de alto efecto del tratamiento con corticosteroides sistémicos a veces desenmascara alergias, por ejemplo, rinitis y eczema que se controla previamente por el fármaco sistémico

Nuevas Reacciones Adversas:

Efectos no deseados

Resumen del perfil de seguridad

En los estudios clínicos de Fase II y III, la incidencia de eventos adversos para Cortiment, a una dosis recomendada de 9 mg / día, fue comparable al placebo. La mayoría de los eventos adversos fueron de intensidad moderada y de naturaleza no seria.

Eventos adversos relacionados con Cortiment reportados durante estudios clínicos Fase II

Se puede ver un resumen de las reacciones adversas reportadas durante los dos estudios clínicos pivotaes (N=255) con más de un caso, en la siguiente tabla: Las reacciones adversas reportadas son listadas de acuerdo a la siguiente frecuencia: Muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); no comunes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Términos preferidos de Eventos Adversos	
	Comunes (≥ 1/100 a < 1/10)	No comunes (≥ 1 / 1000 a < 1 / 100)
Desórdenes gastrointestinales	Náuseas Dolor abdominal superior Distensión abdominal Dolor abdominal Boca seca Dispepsia	Flatulencia

Desórdenes del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Mareo
Desórdenes psiquiátricos	Insomnio	Alteración del humor
Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneo	Acné	
Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración	Fatiga	edema periférico
Trastornos del tejido conectivo y músculo esquelético	Mialgia	Dolor de espalda Espasmo muscular
Investigaciones	Decremento del cortisol sanguíneo	
Desórdenes del sistema sanguíneo y linfático		leucocitosis

Ocasionalmente, se pueden presentar los efectos secundarios típicos de los glucocorticosteroides sistémicos. Estos efectos secundarios dependen de la dosis, duración del tratamiento, tratamiento previo o concomitante con otros glucocorticosteroides y de la sensibilidad individual.

Los efectos secundarios incluyen:

Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo:

Exantema alérgico, estrías rojas, petequias, eccimosis, acné por esteroides, retraso en la cicatrización, dermatitis por contacto.

Desórdenes musculoesqueléticos, de los huesos, tejido conectivo:

Necrosis asépticas del hueso (fémur y cabeza del húmero).

Desórdenes oculares:

Glaucoma, cataratas.

Desórdenes psiquiátricos:

Depresión, irritabilidad, euforia.

Desórdenes gastrointestinales:

Dolencias estomacales, úlcera duodenal, pancreatitis.

Desórdenes del metabolismo y la nutrición:

Síndrome de Cushing, cara redonda, obesidad truncal, tolerancia a la glucosa reducida, diabetes mellitus, retención de sodio con formación de edemas, excreción excesiva de potasio, inactividad y/o atrofia del cortex adrenal, retraso de crecimiento en niños, desórdenes de la secreción de hormonas sexuales (como amenorrea, hirsutismo, impotencia).

Desórdenes vasculares:

Hipertensión, riesgo incrementado de trombosis, vasculitis (síndrome de abstinencia después de una terapia a largo plazo).

Desórdenes del sistema inmunológico:

Interferencia con la respuesta inmune (por ejemplo, incremento en el riesgo de infecciones).

Población pediátrica

No hay datos disponibles.

Reporte de sospecha de reacciones adversas

Es importante informar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite el monitoreo continuo de la relación riesgo / beneficio del medicamento

Nuevas Interacciones:

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

No se han llevado a cabo estudios de interacción.

Budesonida tiene una biodisponibilidad sistémica menor en comparación con otros glucocorticoides, por ello la interacción fármaco – fármaco puede ser reducida en comparación con muchos glucocorticoides. Los pacientes con un riesgo incrementado de interacciones farmacológicas incluyen ancianos con disfunción renal o hepática.

Budesonida es metabolizada vía citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Los inhibidores de esta enzima, como ketoconazol, itraconazol y jugo de toronja, pueden incrementar la exposición sistémica a Budesonida. La co-administración con ketoconazol resulta en un incremento 8 veces en el área bajo la curva de la concentración (ABC) de Budesonida, en comparación con Budesonida sola. El jugo de toronja, un inhibidor del CYP3A4 de la mucosa intestinal en altas cantidades, dobla aproximadamente la exposición sistémica a Budesonida. Se pueden esperar efectos similares con otros inhibidores conocidos del CYP3A4. La inhibición por Budesonida del metabolismo de otros fármacos vía CYP3A4 es poco probable, ya que Budesonida tiene poca afinidad por la enzima.

El tratamiento concomitante con inductores de CYP3A4 tales como carbamazepina puede reducir la exposición de budesonida, que pueden requerir un aumento de la dosis.

Las interacciones con corticosteroides que pueden presentar un riesgo significativo en pacientes seleccionados son aquellas con glucósidos cardíacos (efecto incrementado debido a la reducción de niveles de potasio) y diuréticos (eliminación incrementada de potasio).

Se han reportado niveles plasmáticos elevados y efectos aumentados de corticosteroides en mujeres que también reciben estrógenos o anticonceptivos

orales. Sin embargo, una combinación de anticonceptivos orales a bajas dosis que doblan o más la concentración plasmática de prednisolona oral, no tienen un efecto significativo en la concentración de Budesonida oral.

Aunque no se ha estudiado, la administración concomitante de colestiramina o antiácidos, éstos pueden reducir la asimilación de Budesonida. Por lo tanto estas preparaciones no se deben consumir simultáneamente, o al menos con dos horas de diferencia.

A dosis recomendadas omeprazol no tuvo efectos en la farmacocinética de Budesonida oral, mientras que cimetidina tuvo un ligero pero clínicamente insignificante efecto.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos de uso de Budesonida inhalada en un muy alto número de embarazos expuestos no indicaron efectos adversos. Aunque no existen datos de budesonida por vía oral en embarazos, la biodisponibilidad después de la administración oral es baja. En experimentos con animales, a exposiciones altas, los corticosteroides demostraron ser dañinos. Cortiment se debe usar en el embarazo solo si es estrictamente necesario.

Lactancia

La budesonida se elimina en la leche materna.

El tratamiento de mantenimiento en mujeres lactantes asmáticas (200 o 400 mcg dos veces al día) con budesonida inhalada resulta en una insignificante exposición sistémica a la budesonida en los lactantes alimentados con leche materna.

En un estudio farmacocinético de la dosis infantil diaria estimada fue de 0,3% de la dosis materna diaria para ambos niveles de dosis, y la concentración plasmática media en lactantes se estimó en 1 / 600a de las concentraciones observadas en el plasma materno, suponiendo completa biodisponibilidad oral infantil. Las concentraciones de budesonida en las muestras de plasma infantiles eran todas menores al límite de cuantificación.

Con base en datos de la budesonida inhalada y el hecho de que exhibe propiedades de budesonida lineal PK dentro de los intervalos de dosificación terapéutica después de la administración inhalada, oral y rectal; a dosis terapéuticas de budesonida, la exposición para el lactante se prevé que sea baja. Estos datos apoyan el uso continuo de la budesonida, en administraciones oral y rectal, durante la lactancia.

Fertilidad

No existen datos de los efectos de Cortiment en la fertilidad humana. No existen datos de la fertilidad en ratas después del tratamiento con Budesonida.

En cuanto a la solicitud de Nueva Formulación dado que no se identificaron cambios que afecten la seguridad y eficacia del producto, la misma debe ser solicitada al Grupo de Registros Sanitarios.

**3.1.2.5. GALVUS MET 50 mg / 500 mg
GALVUS MET 50 mg / 1000 mg
GALVUS MET 50 mg / 850 mg**

Expediente : 20003706/19998394/19998393
Radicado : 2017011427/2017012466/2017012468
Fecha : 31/01/2017
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

- Cada Tableta cubierta con película contiene 50mg de Vidagliptina y 500mg de Metformina Clorhidrato
- Cada Tableta cubierta con película contiene 50mg de Vidagliptina y 1000mg de Metformina Clorhidrato
- Cada Tableta cubierta con película contiene 50mg de Vidagliptina y 850mg de Metformina Clorhidrato

Forma Farmacéutica. Tabletas Recubiertas

Indicaciones:

Como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control de la glucemia en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2, cuya diabetes no pueda controlarse suficientemente con una monoterapia de clorhidrato de metformina o de vildagliptina, o en pacientes que ya están recibiendo ambos fármacos a la par, pero en comprimidos separados.

Galvus met está indicado en el tratamiento de la diabetes tipo 2 en combinación con insulina (es decir, en triterapia), cuando la dieta y el ejercicio y una dosis estable de insulina no resultan en un control adecuado de la glucemia.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad: Galvus ® Met está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la vildagliptina, al clorhidrato de metformina o a cualquiera de los excipientes.

Disfunción renal: galvus ®met está contraindicado en pacientes con depuración de creatinina <60 ml/min.

Insuficiencia cardiaca congestiva: galvus ® met está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva que necesiten tratamiento farmacológico.

Acidosis metabólica: galvus ® met está contraindicado en pacientes con acidosis metabólica aguda crónica. Incluida la cetoacidosis diabética con o sin coma. la cetoacidosis diabética debe tratarse con insulina.

Solicitud: El interesado solicita ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la comisión revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de Dosificación
- Modificación de Indicaciones
- Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias
- Modificación de Interacciones
- Modificación de Reacciones Adversas
- Modificación del ítem de Estudios Clínicos
- Inserto, Información Para Prescribir, Declaración Sucinta 2016-PSB/GLC-0844-s de 28 de noviembre de 2016

Nueva Dosificación:

Poblaciones especiales

Disfunción renal

Se debe evaluar la filtración glomerular (FG) antes del inicio del tratamiento con productos que contienen metformina (como Galvus Met), y posteriormente al menos una vez al año. En pacientes con riesgo aumentado de progresión de la disfunción renal, así como en ancianos, la función renal deberá valorarse con más frecuencia, p. ej., cada 3 a 6 meses.

Preferentemente, la dosis diaria máxima de metformina debe dividirse en 2 o 3 tomas. Antes de plantearse la administración de productos que contengan metformina (como Galvus Met) en pacientes con una FG <60 ml/min, deberán evaluarse los factores que puedan aumentar el riesgo de acidosis láctica. Galvus Met está contraindicado en pacientes con FG <30 ml/min debido a su componente de metformina.

Las siguientes recomendaciones posológicas son aplicables a la metformina y la vildagliptina, usadas por separado o en combinación, en pacientes con disfunción renal. Si no existe una presentación de Galvus Met con las dosis adecuadas, deberán administrarse los componentes individuales en lugar de la combinación de dosis fija.

Tabla 1: Ajustes posológicos en pacientes con disfunción renal

FG (ml/min)	Metformina	Vildagliptina
60-89	La dosis diaria máxima es de 3000 mg*. Se puede considerar una reducción de la dosis si la función renal se deteriora.	La dosis diaria máxima es de 100 mg.
45-59	La dosis inicial no debe ser superior a 1000 mg, siendo la dosis diaria máxima de 2000 mg*.	La dosis diaria máxima es de 50 mg.
30-44	La dosis inicial no debe ser superior a 500 mg, siendo la dosis diaria máxima de 1000 mg.	
<30	La metformina está contraindicada.	

*Si se considera necesaria una dosis de metformina superior a la que puede obtenerse con Galvus Met por sí solo

Nuevas Indicaciones:

Como se solicitan:

En pacientes con diabetes mellitus de tipo 2:

Galvus Met está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes que no han conseguido un control adecuado de la diabetes con clorhidrato de metformina o vildagliptina en monoterapia, o que ya están recibiendo ambos fármacos en comprimidos separados.

Galvus Met está indicado en asociación con una sulfonilúrea (es decir, en triterapia), como complemento de la dieta y el ejercicio, en pacientes que no han conseguido un control adecuado con metformina y una sulfonilúrea.

Galvus Met está indicado en el tratamiento de la diabetes tipo 2 en combinación con insulina (es decir, en triterapia), cuando la dieta y el ejercicio y una dosis estable de insulina no resultan en un control adecuado de la glucemia.

Galvus Met también está indicado como tratamiento inicial en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 que no han conseguido un control adecuado de la diabetes con la dieta y el ejercicio solamente y que presentan hemoglobina glicosilada entre 7.6 y 9

Como están en Registro Sanitario: “Galvus Met está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes que no han conseguido un control adecuado de la diabetes con clorhidrato de metformina o vildagliptina en monoterapia, o que ya están recibiendo ambos fármacos en comprimidos separados.

Galvus Met está indicado en el tratamiento de la diabetes tipo 2 en combinación con insulina (es decir, en triterapia), cuando la dieta y el ejercicio y una dosis estable de insulina no resultan en un control adecuado de la glucemia”

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

Nuevas Contraindicaciones:

Pacientes con disfunción renal

- Galvus Met está contraindicado en los pacientes con disfunción renal grave (FG <30 ml/min)

Acidosis metabólica

- Galvus Met está contraindicado en los pacientes con acidosis metabólica aguda o crónica, incluidas la acidosis láctica y la cetoacidosis diabética, con o sin coma. La cetoacidosis diabética debe tratarse con insulina.

Nuevas Advertencias y Precauciones

Clorhidrato de metformina

Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara pero grave que, en la mayoría de los casos, aparece en casos de deterioro agudo de la función renal, cardioneumopatía o septicemia. El deterioro agudo de la función renal conduce a una acumulación de metformina, que aumenta el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (p. ej., por diarrea o vómitos intensos, fiebre o disminución del aporte de líquidos), el paciente debe suspender la administración de productos con metformina (como Galvus Met) y acudir inmediatamente al médico.

Los medicamentos que puedan provocar un deterioro agudo de la función renal (como los antihipertensores, diuréticos o AINE) deben comenzarse a administrar con cautela en los pacientes que reciban productos con metformina (como Galvus Met). Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la disfunción hepática, la diabetes inadecuadamente controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier cuadro asociado a hipoxia, así como el uso simultáneo de medicamentos que puedan causar acidosis láctica

Diagnóstico de acidosis láctica

Deberá informarse a los pacientes y cuidadores del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres

musculares, astenia e hipotermia, seguidos por coma. Si aparecen síntomas que hagan sospechar una acidosis láctica, el paciente deberá suspender la administración de productos con metformina (como Galvus Met) y acudir inmediatamente al médico. Las anomalías diagnósticas de laboratorio son una disminución del pH sanguíneo ($<7,35$), un aumento de las concentraciones plasmáticas de lactato (>5 mmol/l) y un aumento del desequilibrio aniónico (anion gap) y del cociente lactato/piruvato. Ante la sospecha de acidosis metabólica debe suspenderse la administración de los fármacos que contienen metformina (como Galvus Met) y hospitalizar de inmediato al paciente

Supervisión de la función renal

Antes del inicio del tratamiento con productos que contengan metformina, y posteriormente de forma periódica, se debe evaluar la filtración glomerular (FG). Los productos que contienen metformina (como Galvus Met) están contraindicados en pacientes con una FG <30 ml/min, y su administración debe suspenderse temporalmente ante situaciones que alteren la función renal

Nuevas Interacciones:

Administración de medios de contraste yodados por vía intravascular

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por medios de contraste, con la consiguiente acumulación de metformina y aumento del riesgo de acidosis láctica. La administración de productos que contengan metformina (como Galvus Met) deberá suspenderse antes del procedimiento de diagnóstico por imagen o en el momento de este y no reanudarse hasta pasadas 48 horas, y únicamente tras volver a valorar la función renal y comprobar que es estable

Intervenciones quirúrgicas

La administración de productos que contengan metformina (como Galvus Met) deberá suspenderse al realizar intervenciones quirúrgicas bajo anestesia general, raquídea o epidural (salvo en el caso de intervenciones menores no asociadas a una restricción del consumo de alimentos y líquidos) y no deberá reanudarse hasta pasadas 48 horas de la cirugía, o hasta que el paciente retome la alimentación oral y, tras valorar su función renal, se compruebe que esta es estable.

Consumo de bebidas alcohólicas

La intoxicación alcohólica está asociada a un aumento del riesgo de acidosis láctica, particularmente en casos de ayuno, malnutrición o disfunción hepática.

Medios de contraste yodados

La administración de productos que contengan metformina (como Galvus Met) deberá suspenderse antes del procedimiento de diagnóstico por imagen o en el momento de

este y no reanudarse hasta pasadas 48 horas, y únicamente tras volver a valorar la función renal y comprobar que es estable

Otras

Algunos fármacos pueden afectar negativamente a la función renal, con el consiguiente aumento del riesgo de acidosis láctica: así sucede, por ejemplo, con los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) —entre ellos, los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa II (COX II)—, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), los antagonistas de los receptores de la angiotensina II y los diuréticos, especialmente los diuréticos del asa. Deberá vigilarse estrechamente la función renal al inicio y durante el tratamiento con estos medicamentos en combinación con productos que contienen metformina (como Galvus Met).

Nuevas Reacciones Adversas:

Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) notificadas espontáneamente o publicadas en la literatura científica desde la comercialización del producto:

- Urticaria, lesiones cutáneas ampollosas y exfoliativas, incluido el penfigoide ampuloso.
- Pancreatitis.

Nuevo ítem de Estudios Clínicos:

Riesgo cardiovascular

Se realizó un metanálisis de los eventos cardiovasculares validados de forma prospectiva e independiente que se registraron en 37 estudios clínicos de fase III y IV, correspondientes a monoterapia y tratamientos combinados, con duraciones de hasta más de 2 años. El metanálisis incluyó a 9599 pacientes con diabetes de tipo 2 tratados con 50 mg de vildagliptina u.v.d. y d.v.d. e indicó que el tratamiento con vildagliptina no se asociaba a un aumento del riesgo cardiovascular. El criterio de evaluación compuesto de eventos adversos cardiovasculares graves validados (infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte por causas cardiovasculares) fue similar entre el grupo de la vildagliptina y los grupos comparativos combinados de fármacos de referencia y placebo (cociente de riesgos de Mantel-Haenszel de 0,82 [intervalo de confianza del 95%: 0,61; 1,11]), lo cual avala la inocuidad cardiovascular de la vildagliptina. Se registraron eventos adversos cardiovasculares graves en 83 de los 9599 pacientes tratados con vildagliptina (0,86%) y en 85 de los 7102 pacientes de los grupos comparativos (1,20%). La evaluación de los diferentes tipos de eventos adversos cardiovasculares graves no mostró un aumento del riesgo (el cociente de riesgos de Mantel-Haenszel fue similar en todos los casos). Se registraron eventos confirmados de insuficiencia cardíaca (definida como insuficiencia cardíaca que requiera hospitalización o insuficiencia cardíaca de nueva aparición) en 41 de los

pacientes tratados con vildagliptina (0, 43%) y en 32 de los pacientes de los grupos comparativos (0, 45%), con un cociente de riesgos de Mantel-Haenszel de 1, 08 (IC 95%: 0, 68; 1, 70), que indica que el riesgo de insuficiencia cardíaca no es mayor en los pacientes tratados con vildagliptina

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

- **Modificación de Dosificación**
- **Modificación de Indicaciones**
- **Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias**
- **Modificación de Interacciones**
- **Modificación de Reacciones Adversas**
- **Modificación del ítem de Estudios Clínicos**

Nueva Dosificación:

Poblaciones especiales

Disfunción renal

Se debe evaluar la filtración glomerular (FG) antes del inicio del tratamiento con productos que contienen metformina (como Galvus Met), y posteriormente al menos una vez al año. En pacientes con riesgo aumentado de progresión de la disfunción renal, así como en ancianos, la función renal deberá valorarse con más frecuencia, p. ej., cada 3 a 6 meses.

Preferentemente, la dosis diaria máxima de metformina debe dividirse en 2 o 3 tomas. Antes de plantearse la administración de productos que contengan metformina (como Galvus Met) en pacientes con una FG <60 ml/min, deberán evaluarse los factores que puedan aumentar el riesgo de acidosis láctica. Galvus Met está contraindicado en pacientes con FG <30 ml/min debido a su componente de metformina.

Las siguientes recomendaciones posológicas son aplicables a la metformina y la vildagliptina, usadas por separado o en combinación, en pacientes con disfunción renal. Si no existe una presentación de Galvus Met con las dosis adecuadas, deberán administrarse los componentes individuales en lugar de la combinación de dosis fija.

Tabla 2: Ajustes posológicos en pacientes con disfunción renal

FG (ml/min)	Metformina	Vildagliptina
60-89	La dosis diaria máxima es de 3000 mg*.	La dosis diaria máxima es de

	Se puede considerar una reducción de la dosis si la función renal se deteriora.	100 mg.
45-59	La dosis inicial no debe ser superior a 1000 mg, siendo la dosis diaria máxima de 2000 mg*.	La dosis diaria máxima es de 50 mg.
30-44	La dosis inicial no debe ser superior a 500 mg, siendo la dosis diaria máxima de 1000 mg.	
<30	La metformina está contraindicada.	

*Si se considera necesaria una dosis de metformina superior a la que puede obtenerse con Galvus Met por sí solo

Nuevas Indicaciones:

En pacientes con diabetes mellitus de tipo 2:

Galvus Met está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes que no han conseguido un control adecuado de la diabetes con clorhidrato de metformina o vildagliptina en monoterapia, o que ya están recibiendo ambos fármacos en comprimidos separados.

Galvus Met está indicado en asociación con una sulfonilúrea (es decir, en triterapia), como complemento de la dieta y el ejercicio, en pacientes que no han conseguido un control adecuado con metformina y una sulfonilúrea.

Galvus Met está indicado en el tratamiento de la diabetes tipo 2 en combinación con insulina (es decir, en triterapia), cuando la dieta y el ejercicio y una dosis estable de insulina y metformina no resultan en un control adecuado de la glucemia.

Galvus Met también está indicado como tratamiento en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 que no han conseguido un control adecuado de la diabetes con la dieta, ejercicio y metformina, que presentan hemoglobina glicosilada entre 7.6 y 9.

Nuevas Contraindicaciones:

Pacientes con disfunción renal

- Galvus Met está contraindicado en los pacientes con disfunción renal grave (FG <30 ml/min)

Acidosis metabólica

- Galvus Met está contraindicado en los pacientes con acidosis metabólica aguda o crónica, incluidas la acidosis láctica y la cetoacidosis diabética, con o sin coma. La cetoacidosis diabética debe tratarse con insulina.

Nuevas Advertencias y Precauciones

Clorhidrato de metformina

Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara pero grave que, en la mayoría de los casos, aparece en casos de deterioro agudo de la función renal, cardioneumopatía o septicemia. El deterioro agudo de la función renal conduce a una acumulación de metformina, que aumenta el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (p. ej., por diarrea o vómitos intensos, fiebre o disminución del aporte de líquidos), el paciente debe suspender la administración de productos con metformina (como Galvus Met) y acudir inmediatamente al médico.

Los medicamentos que puedan provocar un deterioro agudo de la función renal (como los antihipertensores, diuréticos o AINE) deben comenzarse a administrar con cautela en los pacientes que reciban productos con metformina (como Galvus Met). Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la disfunción hepática, la diabetes inadecuadamente controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier cuadro asociado a hipoxia, así como el uso simultáneo de medicamentos que puedan causar acidosis láctica.

Diagnóstico de acidosis láctica

Deberá informarse a los pacientes y cuidadores del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos por coma. Si aparecen síntomas que hagan sospechar una acidosis láctica, el paciente deberá suspender la administración de productos con metformina (como Galvus Met) y acudir inmediatamente al médico. Las anomalías diagnósticas de laboratorio son una disminución del pH sanguíneo ($<7,35$), un aumento de las concentraciones plasmáticas de lactato (>5 mmol/l) y un aumento del desequilibrio aniónico (anion gap) y del cociente lactato/piruvato. Ante la sospecha de acidosis metabólica debe suspenderse la administración de los fármacos que contienen metformina (como Galvus Met) y hospitalizar de inmediato al paciente.

Supervisión de la función renal

Antes del inicio del tratamiento con productos que contengan metformina, y posteriormente de forma periódica, se debe evaluar la filtración glomerular (FG). Los productos que contienen metformina (como Galvus Met) están contraindicados en pacientes con una FG <30 ml/min, y su administración debe suspenderse temporalmente ante situaciones que alteren la función renal

Nuevas Interacciones:

Administración de medios de contraste yodados por vía intravascular

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por medios de contraste, con la consiguiente acumulación de metformina y aumento del riesgo de acidosis láctica. La administración de productos que contengan metformina (como Galvus Met) deberá suspenderse antes del procedimiento de diagnóstico por imagen o en el momento de este y no reanudarse hasta pasadas 48 horas, y únicamente tras volver a valorar la función renal y comprobar que es estable

Intervenciones quirúrgicas

La administración de productos que contengan metformina (como Galvus Met) deberá suspenderse al realizar intervenciones quirúrgicas bajo anestesia general, raquídea o epidural (salvo en el caso de intervenciones menores no asociadas a una restricción del consumo de alimentos y líquidos) y no deberá reanudarse hasta pasadas 48 horas de la cirugía, o hasta que el paciente retome la alimentación oral y, tras valorar su función renal, se compruebe que esta es estable.

Consumo de bebidas alcohólicas

La intoxicación alcohólica está asociada a un aumento del riesgo de acidosis láctica, particularmente en casos de ayuno, malnutrición o disfunción hepática.

Medios de contraste yodados

La administración de productos que contengan metformina (como Galvus Met) deberá suspenderse antes del procedimiento de diagnóstico por imagen o en el momento de este y no reanudarse hasta pasadas 48 horas, y únicamente tras volver a valorar la función renal y comprobar que es estable

Otras

Algunos fármacos pueden afectar negativamente a la función renal, con el consiguiente aumento del riesgo de acidosis láctica: así sucede, por ejemplo, con los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) —entre ellos, los inhibidores selectivos de la ciclooxygenasa II (COX II)—, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), los antagonistas de los receptores de la

angiotensina II y los diuréticos, especialmente los diuréticos del asa. Deberá vigilarse estrechamente la función renal al inicio y durante el tratamiento con estos medicamentos en combinación con productos que contienen metformina (como Galvus Met).

Nuevas Reacciones Adversas:

Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) notificadas espontáneamente o publicadas en la literatura científica desde la comercialización del producto:

- Urticaria, lesiones cutáneas ampollosas y exfoliativas, incluido el penfigoide ampolloso.
- Pancreatitis.

Nuevo ítem de Estudios Clínicos:

Riesgo cardiovascular

Se realizó un metanálisis de los eventos cardiovasculares validados de forma prospectiva e independiente que se registraron en 37 estudios clínicos de fase III y IV, correspondientes a monoterapia y tratamientos combinados, con duraciones de hasta más de 2 años. El metanálisis incluyó a 9599 pacientes con diabetes de tipo 2 tratados con 50 mg de vildagliptina u.v.d. y d.v.d. e indicó que el tratamiento con vildagliptina no se asociaba a un aumento del riesgo cardiovascular. El criterio de evaluación compuesto de eventos adversos cardiovasculares graves validados (infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte por causas cardiovasculares) fue similar entre el grupo de la vildagliptina y los grupos comparativos combinados de fármacos de referencia y placebo (cociente de riesgos de Mantel-Haenszel de 0,82 [intervalo de confianza del 95%: 0,61; 1,11]), lo cual avala la inocuidad cardiovascular de la vildagliptina. Se registraron eventos adversos cardiovasculares graves en 83 de los 9599 pacientes tratados con vildagliptina (0,86%) y en 85 de los 7102 pacientes de los grupos comparativos (1,20%). La evaluación de los diferentes tipos de eventos adversos cardiovasculares graves no mostró un aumento del riesgo (el cociente de riesgos de Mantel-Haenszel fue similar en todos los casos). Se registraron eventos confirmados de insuficiencia cardíaca (definida como insuficiencia cardíaca que requiera hospitalización o insuficiencia cardíaca de nueva aparición) en 41 de los pacientes tratados con vildagliptina (0,43%) y en 32 de los pacientes de los grupos comparativos (0,45%), con un cociente de riesgos de Mantel-Haenszel de 1,08 (IC 95%: 0,68; 1,70), que indica que el riesgo de insuficiencia cardíaca no es mayor en los pacientes tratados con vildagliptina.

Finalmente, debe ajustar el Inserto, la Información Para Prescribir y Declaración Sucinta para el producto de la referencia.

3.2 MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.2.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.2.1.1. FASENRA® 30 mg SOLUCIÓN INYECTABLE EN JERINGA PRECARGADA

Expediente : 20145261
 Radicado : 20181097967
 Fecha : 18/05/2018
 Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.S.
 Fabricante : Cook Pharmica LLC

Composición: Cada mL contiene 30mg de Benralizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Indicado como tratamiento adicional de mantenimiento para el asma severa con fenotipo eosinofílico en pacientes adultos.

Contraindicaciones: Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a benralizumab o a cualquiera de sus excipientes

Precauciones y Advertencias:

Fasenra® no se debe usar para tratar las exacerbaciones asmáticas agudas.

Consultar al médico si su asma permanece sin control o empeora después de iniciar el tratamiento.

No se recomienda la discontinuación brusca de corticosteroides sistémicos después del inicio del tratamiento. La disminución de las dosis de corticosteroides debe ser gradual y realizarse con la supervisión de un médico.

Se han producido reacciones de hipersensibilidad tras la administración de Fasenra®. Estas reacciones suelen manifestarse en las horas siguientes a la administración, pero en algunos casos tienen un comienzo tardío.

En caso de reacción de hipersensibilidad, hay que suspender Fasenra®.

No se conoce si Fasenra® puede influir en la respuesta de un paciente contra las infecciones por helmintos.

Se debe tratar a los pacientes con infecciones preexistentes por helmintos antes de iniciar el tratamiento. Si los pacientes se infectan mientras reciben el tratamiento y no responden al tratamiento antihelmíntico, se debe suspender Fasenra® hasta que se resuelva la infección.

Reacciones Adversas:

Resumen general de las reacciones adversas al medicamento

En los estudios clínicos, en pacientes con asma severa con fenotipo eosinofílico las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia durante el tratamiento fueron cefalea y faringitis.

Reacciones Adversas al medicamento durante los estudios clínicos

En total, 1.663 pacientes con asma severa no controlada recibieron benralizumab durante los dos estudios clínicos de fase 3 controlados con placebo de 48 a 56 semanas de duración. La Tabla 1 presenta las reacciones adversas de los dos estudios controlados con placebo en pacientes que recibieron benralizumab 30 mg cada 4 semanas durante las 3 primeras dosis y luego, cada 8 semanas.

La frecuencia de reacciones adversas se define según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia desconocida (no es posible estimarla a partir de los datos disponibles). En cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad.

Tabla 1. Lista de reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Frecuente
Infecciones e infestaciones	Faringitis*	Frecuente
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	Pirexia Reacciones en el sitio de inyección	Frecuentes
Trastornos del sistema inmunitario	Reacciones de hipersensibilidad**	Frecuentes

* La faringitis se definió por los siguientes términos agrupados: 'Faringitis', 'Faringitis bacteriana', 'Faringitis viral', 'Faringitis estreptocócica'.

** Bajo las reacciones de hipersensibilidad se agruparon los siguientes términos: 'Urticaria', 'Urticaria papulosa' y 'Exantema'.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en el sitio de inyección

En estudios controlados con placebo, la tasa de reacciones en el sitio de inyección (p. ej., dolor, eritema, prurito, pápulas) fue del 2,2 % en los pacientes tratados con la dosis recomendada de benralizumab, en comparación con el 1,9 % en los pacientes tratados con el placebo.

Interacciones:

No se han realizado estudios formales de interacciones farmacológicas.

Las enzimas del citocromo P450, bombas de flujo y mecanismos de unión a proteínas no intervienen en la depuración del benralizumab. No hay evidencias de expresión de IL-5R α en los hepatocitos. La disminución de eosinófilos no produce alteraciones sistémicas crónicas de las citocinas proinflamatorias.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología

La dosis recomendada es de 30 mg de benralizumab mediante inyección subcutánea cada 4 semanas para las 3 primeras dosis y luego cada 8 semanas.

Población pediátrica

Los datos disponibles sobre Fasenra® en adolescentes de 12 a menores de 18 años se describen en la sección 5.1, sin embargo, no es posible realizar recomendaciones posológicas.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Fasenra® en niños de 5 a 11 años.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal y hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Forma de administración

Fasenra® debe administrarse como inyección subcutánea por un profesional de la salud. En línea con la práctica clínica, se recomienda monitorear a los pacientes después de la administración de agentes biológicos.

Fasenra® se debe administrar en el brazo, muslo o abdomen. No administrar en áreas de piel sensible, con hematomas, eritematosa o con algún endurecimiento

Condición de venta: Venta con Fórmula Medica y Uso Institucional

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación Farmacológica
- Inclusión en Normas Farmacológicas
- Inserto para paciente: Fuente: Doc ID-003838800 V1.0 Basado en: CPIL 21 Oct 2016.
- Información Para Prescribir Clave 1-2018. Fecha de preparación de la versión: Abril 2018
- Inserto Profesional Fuente: Doc ID-003838802 V1.0 Basado en: CDS 6 Diciembre de 2017
- Declaración como Nueva Entidad Química, Según el Decreto 2085 de 2002

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición: Cada mL contiene 30mg de Benralizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Fasenra está indicado como tratamiento de mantenimiento adicional en pacientes adultos con asma grave eosinofílica (recuento de eosinófilos en la sangre ≥ 300 células / μ L) no controlada a pesar de adecuada adherencia y técnica de uso del inhalador y de la administración en dosis plena de corticosteroides inhalados y agonistas β de acción prolongada

Contraindicaciones: Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a benralizumab o a cualquiera de sus excipientes

Precauciones y Advertencias:

Fasenra® no se debe usar para tratar las exacerbaciones asmáticas agudas.

Consultar al médico si su asma permanece sin control o empeora después de iniciar el tratamiento.

No se recomienda la discontinuación brusca de corticosteroides sistémicos después del inicio del tratamiento. La disminución de las dosis de corticosteroides debe ser gradual y realizarse con la supervisión de un médico.

Se han producido reacciones de hipersensibilidad tras la administración de Fasenra®. Estas reacciones suelen manifestarse en las horas siguientes a la administración, pero en algunos casos tienen un comienzo tardío.

En caso de reacción de hipersensibilidad, hay que suspender Fasenra®.

No se conoce si Fasenra® puede influir en la respuesta de un paciente contra las infecciones por helmintos.

Se debe tratar a los pacientes con infecciones preexistentes por helmintos antes de iniciar el tratamiento. Si los pacientes se infectan mientras reciben el tratamiento y no responden al tratamiento antihelmíntico, se debe suspender Fasenra® hasta que se resuelva la infección.

Reacciones Adversas:

Resumen general de las reacciones adversas al medicamento

En los estudios clínicos, en pacientes con asma severa con fenotipo eosinofílico las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia durante el tratamiento fueron cefalea y faringitis.

Reacciones Adversas al medicamento durante los estudios clínicos

En total, 1.663 pacientes con asma severa no controlada recibieron benralizumab durante los dos estudios clínicos de fase 3 controlados con placebo de 48 a 56 semanas de duración. La Tabla 1 presenta las reacciones adversas de los dos estudios controlados con placebo en pacientes que recibieron benralizumab 30 mg cada 4 semanas durante las 3 primeras dosis y luego, cada 8 semanas.

La frecuencia de reacciones adversas se define según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia desconocida (no es posible estimarla a partir de los datos disponibles). En cada

grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad.

Tabla 1. Lista de reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Frecuente
Infecciones e infestaciones	Faringitis*	Frecuente
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	Pirexia Reacciones en el sitio de inyección	Frecuentes
Trastornos del sistema inmunitario	Reacciones de hipersensibilidad**	Frecuentes

* La faringitis se definió por los siguientes términos agrupados: 'Faringitis', 'Faringitis bacteriana', 'Faringitis viral', 'Faringitis estreptocócica'.

** Bajo las reacciones de hipersensibilidad se agruparon los siguientes términos: 'Urticaria', 'Urticaria papulosa' y 'Exantema'.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en el sitio de inyección

En estudios controlados con placebo, la tasa de reacciones en el sitio de inyección (p. ej., dolor, eritema, prurito, pápulas) fue del 2,2 % en los pacientes tratados con la dosis recomendada de benralizumab, en comparación con el 1,9 % en los pacientes tratados con el placebo.

Interacciones:

No se han realizado estudios formales de interacciones farmacológicas.

Las enzimas del citocromo P450, bombas de flujo y mecanismos de unión a proteínas no intervienen en la depuración del benralizumab. No hay evidencias de expresión de IL-5R α en los hepatocitos. La disminución de eosinófilos no produce alteraciones sistémicas crónicas de las citocinas proinflamatorias.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario: Posología

La dosis recomendada es de 30 mg de benralizumab mediante inyección subcutánea cada 4 semanas para las 3 primeras dosis y luego cada 8 semanas.

Población pediátrica

Los datos disponibles sobre Fasenra® en adolescentes de 12 a menores de 18 años se describen en la sección 5.1, sin embargo, no es posible realizar recomendaciones posológicas.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Fasenra® en niños de 5 a 11 años.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal y hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Forma de administración

Fasenra® debe administrarse como inyección subcutánea por un profesional de la salud. En línea con la práctica clínica, se recomienda monitorear a los pacientes después de la administración de agentes biológicos.

Fasenra® se debe administrar en el brazo, muslo o abdomen. No administrar en áreas de piel sensible, con hematomas, eritematosa o con algún endurecimiento

Condición de venta: Venta con fórmula médica y Uso institucional

Norma Farmacológica: 16.7.0.0.N10

Adicionalmente, si bien el interesado cumple con los requisitos técnicos previstos normativamente para demostrar la seguridad y eficacia, lo cual ameritó la aprobación de la evaluación farmacológica, en el curso del trámite de la evaluación en mención, la Sala conoció de la existencia de un estudio de seguridad BORA para el producto de la referencia y recomendó que éste fuera allegado una vez finalizado. Así las cosas y considerando que el estudio ya finalizó, se solicita al interesado allegar los resultados finales, para que los mismos sean revisados y evaluados previa expedición del registro sanitario, con el propósito de confirmar que los resultados del estudio no afectan el balance riesgo beneficio del producto.

Así mismo, la Sala recomienda la protección de la información no divulgada para el producto de la referencia a la luz del Decreto 2085 de 2002, teniendo en cuenta que el principio activo Benralizumab es una nueva entidad química y el interesado

demostró ante la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos haber incurrido en un esfuerzo considerable en el desarrollo del producto.

Por último, el interesado debe allegar el inserto y la información para prescribir junto con la solicitud de registro sanitario con la información conceptuada.

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

3.2.2. MOLÉCULAS COMPETIDORAS

3.2.2.1.	TRAZIMERA ® 150mg	POLVO	PARA	CONCENTRADO	PARA
	SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN				
	TRAZIMERA ® 440mg	POLVO	PARA	CONCENTRADO	PARA
	SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN				

Expediente : 20144826
Radicado : 20181091256
Fecha : 09/05/2018
Interesado : Pfizer S.A.S
Fabricante : Pfizer Manufacturing Belgium NV

Composición:

- Cada vial contiene 150mg de Trastuzumab
- Cada vial contiene 440mg de Trastuzumab

Forma farmacéutica: Polvo para concentrado para solución para infusión

Indicaciones:

Cáncer de mama metastásico

Trazimera® está indicado para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de mama metastásico (CMM) positivo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2):

- Como monoterapia para el tratamiento de aquellas pacientes que han recibido al menos dos regímenes de quimioterapia para su enfermedad metastásica. Antes de la quimioterapia tienen que haber incluido al menos una antraciclina y un taxano, a menos que las pacientes no fueran aptas para estos tratamientos. Además, es necesario que la terapia hormonal no haya funcionado en las

pacientes con receptores hormonales positivos, a menos que las pacientes no fueran aptas para estos tratamientos.

- En combinación con paclitaxel, para el tratamiento de aquellas pacientes que no han recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica y para quienes la antraciclina no era adecuada.
- En combinación con docetaxel, para el tratamiento de aquellas pacientes que no han recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica.
- En combinación con un inhibidor de la aromatasas, para el tratamiento de pacientes posmenopáusicas con CMM con receptor de hormona positivo, no tratadas previamente con trastuzumab.

Cáncer de mama precoz

Trazimera® está indicado para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de mama precoz (CMP) HER2 positivo.

- Luego de la cirugía, quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y radioterapia (si aplica).
- Luego de la quimioterapia adyuvante con doxorrubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel.
- En combinación con la quimioterapia adyuvante, consistente de docetaxel y carboplatino.
- En combinación con quimioterapia neoadyuvante, seguida de terapia adyuvante con trastuzumab, para enfermedad localmente avanzada (incluida la inflamatoria) o tumores >2 cm de diámetro.

Trazimera® debe administrarse solamente en pacientes con cáncer de mama metastásico o precoz cuyos tumores tengan sobreexpresión de HER2 o amplificación genética de HER2, determinada mediante un ensayo exacto y validado.

Cáncer gástrico metastásico

Trazimera® en combinación con capecitabina o 5-fluorouracilo y cisplatino, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica metastásico HER2 positivo, que no hayan recibido tratamiento anticancerígeno previo para su enfermedad metastásica.

Trazimera® debe administrarse solamente a pacientes con cáncer gástrico metastásico (CGM), cuyos tumores tengan sobreexpresión de HER2 definido por IHC2+ y un resultado de confirmación de SISH o hibridación in situ por fluorescencia FISH, o por un resultado de IHC 3+. Se deben utilizar métodos de ensayos exactos y validados

Contraindicaciones: Trazimera® está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a trastuzumab, a las proteínas murinas o a alguno de los excipientes.

Disnea severa en reposo debido a complicaciones de neoplasia maligna avanzada o que requieren terapia con oxígeno suplementario.

Precauciones y advertencias:

El tratamiento con Trazimera® debe iniciarse únicamente bajo la supervisión de un médico especializado en el tratamiento de pacientes oncológicos. Reacciones relacionadas con la infusión: tras la administración de la formulación I.V. de Trazimera® se han observado reacciones relacionadas con la infusión (RRI). La premedicación puede contribuir a reducir las RRI. RRI graves descritas tras la administración I.V. de Trazimera® han sido: disnea, hipotensión, sibilancias, broncospasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida y dificultad respiratoria. Se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles RRI. La interrupción de la infusión I.V. puede ayudar a controlar dichos síntomas; una vez que remitan, puede reanudarse la infusión. Como tratamiento de estos síntomas pueden administrarse analgésicos o antipiréticos, como la meperidina y el paracetamol, o antihistamínicos, como la difenhidramina. Con medidas de apoyo como la administración de oxígeno, beta-agonistas o corticosteroides se han tratado con éxito reacciones graves. En raras ocasiones, estas reacciones han tenido un desenlace fatal. Los pacientes con disnea en reposo a causa de complicaciones neoplásicas o de comorbilidad pueden correr un mayor riesgo de sufrir una reacción fatal a la infusión. El tratamiento de estos pacientes exige una precaución extrema, y conviene sopesar sus riesgos y beneficios individualmente. Reacciones pulmonares: se han descrito episodios pulmonares graves tras la comercialización de Trazimera®. Estos episodios han tenido ocasionalmente un desenlace fatal y pueden producirse como parte de una RRI o presentarse con algún retardo. Se han notificado asimismo casos de enfermedad pulmonar intersticial manifestada como infiltración pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo o insuficiencia respiratoria. Entre los factores de riesgo asociados a enfermedad pulmonar intersticial se halla el uso previo o concomitante con otras terapias antineoplásicas que se sabe comportan dicho riesgo, como son los taxanos, la gemcitabina, la vinorelbina y la radioterapia. Los pacientes con disnea en reposo a causa de complicaciones neoplásicas o de comorbilidad pueden correr un mayor riesgo de sufrir un episodio pulmonar. Por consiguiente, no se debe administrar Trazimera® a estos pacientes. Disfunción cardíaca: consideraciones generales: los pacientes tratados con Trazimera® pueden correr un mayor riesgo de sufrir insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (Clase II-IV de la clasificación de la New York Heart Association [NYHA]) o disfunción cardíaca asintomática. Episodios tales se han observado en pacientes tratados con Trazimera® en monoterapia o en combinación con taxanos después de una quimioterapia que contenía antraciclinas (doxorubicina o epirubicina). La intensidad puede ser moderada o grave, y se ha asociado con el fallecimiento del paciente afectado. El tratamiento de pacientes con un riesgo cardíaco incrementado (por ejemplo, hipertensión, enfermedad de las arterias coronarias documentada, ICC, disfunción diastólica, edad elevada) exige precaución especial. Trastuzumab puede persistir en la circulación hasta por un plazo de 7 meses

después de la suspensión del tratamiento. Los pacientes que reciben antraciclinas después de retirado Trazimera® también pueden correr un mayor riesgo de disfunción cardíaca. En la medida de lo posible, los médicos deben evitar las antraciclinas hasta por un plazo de 7 meses después de suspender la administración de trastuzumab. Si se administran antraciclinas, debe vigilarse estrechamente la función cardíaca del paciente. Los pacientes candidatos al tratamiento con Trazimera®, sobre todo los que hayan recibido previamente antraciclinas, deben someterse a un reconocimiento médico del estado cardíaco que comprenda anamnesis, exploración física, electrocardiografía (ECG), ecocardiografía y/o ventriculografía isotópica (MUGA). El seguimiento clínico puede facilitar la identificación de los pacientes con disfunción cardíaca, incluidos los signos y síntomas de ICC. La evaluación del estado cardíaco como la realizada inicialmente debe repetirse cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses tras su finalización hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Trazimera®. Si la FEVI cae en 10 puntos del valor basal y por debajo del 50%, se debe detener la administración de Trazimera® y repetir la determinación de la FEVI dentro de las 3 semanas siguientes, aproximadamente. Si entretanto no ha mejorado la FEVI o incluso ha disminuido aún más, se considerará decididamente la conveniencia de retirar Trazimera®, salvo si se estima que los beneficios para el paciente sobrepasan a los riesgos. La realización de controles clínicos más frecuentes (por ejemplo, cada 6-8 semanas) puede beneficiar a los pacientes con una disfunción cardíaca asintomática. En el caso de que la función ventricular experimente un descenso continuado, aunque el paciente se mantenga asintomático, el médico debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento si no ha observado ningún beneficio clínico de Trazimera®. No se han realizado estudios prospectivos sobre la seguridad de continuar o reanudar la administración de Trazimera® en pacientes que hayan sufrido disfunción cardíaca. Si se presenta insuficiencia cardíaca sintomática durante el tratamiento con Trazimera, se la debe tratar con los medicamentos habituales contra la insuficiencia cardíaca (IC). La retirada de Trazimera® debe considerarse muy firmemente en presencia de IC clínicamente importante, salvo que los beneficios para el paciente se estimen superiores a los riesgos. En los estudios clínicos pivotaes, la mayoría de los pacientes que sufrieron IC o disfunción cardíaca asintomática mejoraron con el tratamiento habitual de la IC, consistente en un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un bloqueador del receptor de la angiotensina (BRA) y un betabloqueador. La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos que mostraban signos de estar beneficiándose clínicamente de Trazimera® prosiguieron el tratamiento con Trazimera® sin nuevos efectos cardíacos. Carcinoma de mama metastásico (CMM): Trazimera® y antraciclinas no deben administrarse concomitantemente a pacientes con CMM. Carcinoma de mama temprano (CMT): en pacientes con CMT, la evaluación del estado cardíaco como la realizada inicialmente debe repetirse cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses tras su finalización hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Trazimera®. Se recomienda que los pacientes que reciban quimioterapia con antraciclinas permanezcan en observación y se evalúe su estado una

vez al año hasta transcurridos 5 años desde la última administración de Trazimera® o durante más tiempo en presencia de un descenso continuo de la FEVI. Se excluyó de los estudios clínicos con Trazimera® como tratamiento adyuvante del carcinoma de mama a los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (IM), angina de pecho que requiriese medicación, ICC (NYHA II - IV) en el pasado o en ese momento, otro tipo de miocardiopatía, arritmia cardíaca que requiriese medicación, valvulopatía clínicamente importante, hipertensión mal controlada (aptos los pacientes con hipertensión controlada con medicación estándar) o derrame pericárdico con efectos hemodinámicos. Tratamiento adyuvante: Trazimera® y antraciclinas no deben administrarse concomitantemente en el tratamiento adyuvante. En pacientes con CMT se ha observado un aumento de la incidencia de episodios cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando Trazimera® se administró tras quimioterapia con antraciclinas en comparación con la administración con un régimen de docetaxel y carboplatino sin antraciclinas. La incidencia fue más pronunciada cuando Trazimera® se administró concomitantemente con taxanos que cuando se administró de forma secuencial con taxanos. Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los episodios cardíacos sintomáticos se produjeron en los primeros 18 meses. Los factores de riesgo de episodio cardíaco identificados en cuatro estudios de uso adyuvante a gran escala fueron: edad avanzada (>50 años), cifras basales de FEVI bajas y en descenso (<55%), cifras de FEVI bajas antes o después de iniciarse la administración del paclitaxel, tratamiento con Trazimera® y uso previo o concomitante de fármacos antihipertensivos. En pacientes tratados con Trazimera® después de finalizada la quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunción cardíaca se asoció con una dosis acumulativa alta de antraciclinas antes de comenzar la administración de Trazimera® y un índice de masa corporal (IMC) >25 kg/m². Tratamiento neoadyuvante-adyuvante: en pacientes con CMT aptos para tratamiento neoadyuvante-adyuvante, el uso concomitante de Trazimera® y antraciclinas exige especial precaución y debe estar limitado a los pacientes que no hayan recibido antes quimioterapia. La dosis acumulativa máxima de los regímenes antraciclínicos de dosis bajas no debe sobrepasar los 180 mg/m² (doxorubicina) o 360 mg/m² (epirubicina). Si un paciente ha recibido concomitantemente antraciclinas en dosis bajas y Trazimera® como tratamiento neoadyuvante, no se le debe administrar ninguna nueva quimioterapia citotóxica tras la cirugía. La experiencia clínica en el uso neoadyuvante-adyuvante se limita a pacientes mayores de 65 años. Alcohol bencílico: Cada vial de 440 mg de Trazimera® se reconstituye con 20 mL de BWFI, que contiene alcohol bencílico al 1.1% como conservante (no suministrado). En pacientes con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico, reconstituir con 20 mL de agua estéril para inyección (SWFI) sin conservante

Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más serias y/o comunes notificadas con el uso de trastuzumab hasta la fecha son: disfunción cardíaca, reacciones relacionadas con la infusión,

hematotoxicidad (en particular, neutropenia), infecciones y reacciones adversas pulmonares.

Lista tabulada de reacciones adversas

En la Tabla 1, se presentan las reacciones adversas que se han notificado en relación con la administración intravenosa de trastuzumab solo o en combinación con quimioterapia, en estudios pivotaes y en el escenario poscomercialización.

Todos los términos incluidos se basan en el porcentaje más alto observado en los estudios pivotaes.

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas con la monoterapia intravenosa de trastuzumab o en combinación con quimioterapia en los estudios pivotaes (N = 8386) y poscomercialización

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Infección Nasofaringitis Sepsis neutropénica Cistitis Herpes zóster Gripe Sinusitis Infección de la piel Rinitis Infección de las vías respiratorias superiores Infección del tracto urinario Erisipela Celulitis Faringitis Sepsis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	Progresión de la neoplasia maligna Progresión de la neoplasia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril Anemia Neutropenia Disminución del recuento de glóbulos blancos/leucopenia Trombocitopenia Hipoprotrombinemia Trombocitopenia inmune
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad *Reacción anafiláctica *Shock anafiláctico
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución de peso/Pérdida de peso Anorexia Hipercalemia

Trastornos psiquiátricos	Insomnio Ansiedad Depresión Pensamiento anormal
Trastornos del sistema nervioso	¹ Temblor Mareos Cefalea Parestesia Disgeusia Neuropatía periférica Hipertonía Somnolencia Ataxia Paresia Edema cerebral
Trastornos oculares	Conjuntivitis Aumento del lagrimeo Sequedad ocular Papiledema Hemorragia retiniana
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera
Trastornos cardiacos	¹ Disminución de la presión arterial ¹ Aumento de la presión arterial ¹ Latidos cardiacos irregulares ¹ Palpitaciones ¹ Flutter cardiaco Disminución de la fracción de eyección* ⁺ Insuficiencia cardiaca (congestiva) ⁺ ¹ Taquiarritmia supraventricular Miocardiopatía Derrame pericárdico Shock cardiogénico Pericarditis Bradicardia Ritmo de galope
Trastornos vasculares	Sofocos ⁺ ¹ Hipotensión Vasodilatación
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	⁺ ¹ Sibilancia ⁺ Disnea Tos Epistaxis Rinorrea ⁺ Neumonía Asma Trastorno pulmonar ⁺ Derrame pleural Neumonitis ⁺ Fibrosis pulmonar ⁺ Dificultad respiratoria

	+Insuficiencia respiratoria +Infiltración pulmonar +Edema pulmonar agudo +Síndrome de dificultad respiratoria aguda +Broncoespasmo +Hipoxia +Disminución de la saturación de oxígeno Edema laríngeo Ortopnea Edema pulmonar Enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Vómitos Náuseas 1Hinchazón labial Dolor abdominal Dispepsia Estreñimiento Estomatitis Pancreatitis Hemorroides Sequedad bucal
Trastornos hepatobiliares	Lesión hepatocelular Hepatitis Sensibilidad hepática Ictericia Insuficiencia hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema Rash 1Hinchazón facial Alopecia Trastorno de las uñas Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar Acné Sequedad cutánea Equimosis Hiperhidrosis Erupción maculopapular Prurito Onicoclasia Dermatitis Urticaria Angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia 1Tensión muscular Mialgia Artritis Dolor de espalda Dolor óseo Espasmos musculares Dolor de cuello

	Dolor en las extremidades
Trastornos renales y urinarios	Trastorno renal Glomerulonefritis membranosa Glomerulonefropatía Insuficiencia renal
Embarazo, puerperio y afecciones perinatales	Oligohidramnios Hipoplasia renal Hipoplasia pulmonar
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas	Inflamación mamaria/mastitis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Astenia Dolor torácico Escalofríos Fatiga Síntomas similares a la gripe Reacción relacionada con la infusión Dolor Fiebre Inflamación de las mucosas Edema periférico Malestar general Edema
Lesiones, intoxicación y complicaciones procedimentales	Contusión

+ Denota reacciones adversas que se han informado en relación con un resultado fatal.

1 Denota reacciones adversas que se informan mayormente asociadas con reacciones relacionadas con la infusión. Los porcentajes específicos de estos no están disponibles.

* Observado con la terapia de combinación seguida de antraciclinas y combinada con taxanos.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Disfunción cardíaca

La insuficiencia cardíaca congestiva (Clase NYHA II - IV) es una reacción adversa común asociada con el uso de trastuzumab y se ha relacionado con un resultado fatal. Se han observado signos y síntomas de disfunción cardíaca, tales como disnea, ortopnea, aumento de la tos, edema pulmonar, galope S3 o disminución de la fracción de eyección ventricular, en pacientes tratados con trastuzumab.

En 3 estudios pivotaes de trastuzumab adyuvante administrado en combinación con quimioterapia, la incidencia de disfunción cardíaca de grado 3/4 (específicamente insuficiencia cardíaca congestiva sintomática) fue similar en pacientes a quienes se les administró quimioterapia sola (es decir, no recibieron trastuzumab) y en pacientes a quienes se les administró trastuzumab secuencialmente después de un taxano (0,3% a 0,4%). La tasa fue más alta en pacientes a quienes se les administró trastuzumab de forma simultánea con un taxano (2,0%). En el escenario neoadyuvante, la experiencia

de la administración simultánea de trastuzumab y un régimen de dosis bajas de antraciclina es limitada.

Cuando se administró trastuzumab después de la finalización de la quimioterapia adyuvante, se observó insuficiencia cardíaca de Clase NYHA III-IV en el 0,6% de los pacientes en el grupo de un año después de una mediana de seguimiento de 12 meses. En el estudio BO16348, después de una mediana de seguimiento de 8 años, la incidencia de ICC severa (Clase NYHA III y IV) en el grupo de tratamiento de 1 año con trastuzumab fue de 0,8%, y la tasa de disfunción ventricular izquierda leve sintomática y asintomática fue del 4,6%.

La reversibilidad de ICC severa (definida como una secuencia de al menos dos valores consecutivos de FEVI $\geq 50\%$ después del evento) fue evidente para el 71,4% de los pacientes tratados con trastuzumab. Se demostró la reversibilidad de la disfunción ventricular izquierda leve sintomática y asintomática para el 79,5% de los pacientes. Aproximadamente el 17% de los eventos relacionados con disfunción cardíaca ocurrieron después de la finalización del tratamiento con trastuzumab.

En los estudios pivotaes en metastásis de trastuzumab intravenoso, la incidencia de disfunción cardíaca varió entre el 9% y el 12%, cuando este se combinó con paclitaxel, en comparación con 1% a 4% para paclitaxel solo. Para el caso de la monoterapia, la tasa fue de 6% a 9%. La tasa más alta de disfunción cardíaca se observó en pacientes que recibían trastuzumab de manera simultánea con antraciclina/ciclofosfamida (27%), y fue significativamente más alta que para antraciclina/ciclofosfamida sola (7% a 10%). En un ensayo posterior, con monitoreo prospectivo de la función cardíaca, la incidencia de ICC sintomática fue del 2,2% en pacientes que recibían trastuzumab y docetaxel, en comparación con el 0% en pacientes que recibían docetaxel solo. La mayoría de las pacientes (79%) que desarrollaron disfunción cardíaca en estos ensayos presentaron una mejoría después de recibir tratamiento estándar para la ICC.

Reacciones a la infusión, reacciones similares a las alérgicas e hipersensibilidad

Se estima que aproximadamente el 40% de los pacientes tratados con trastuzumab presentarán algún tipo de reacción relacionada con la infusión. Sin embargo, la mayoría de las reacciones relacionadas con la infusión son leves a moderadas intensidad (sistema de calificación de NCI-CTC) y tienden a presentarse de forma más precoz en el tratamiento, es decir, durante la primera, segunda o tercera infusión, y a disminuir en frecuencia en las infusiones posteriores. Las reacciones incluyen escalofríos, fiebre, disnea, hipotensión, sibilancia, broncoespasmo, taquicardia, disminución de la saturación de oxígeno, dificultad respiratoria, rash, náuseas, vómitos y cefalea. La tasa de reacciones relacionadas con la infusión de todos los grados varió entre los estudios, según la indicación, la metodología de recolección de datos y de acuerdo a si se administraba trastuzumab de manera simultánea con quimioterapia o como monoterapia.

metabolitos importantes 6- α hidroxil- paclitaxel, POH y doxorrubicinol, DOL) no se vio alterada ante la presencia de trastuzumab (dosis de carga I.V. de 8 mg/kg o 4 mg/kg seguida de 6 mg/kg cada 3 semanas o de 2 mg/kg semanal, por vía intravenosa, respectivamente).

Sin embargo, trastuzumab puede elevar la exposición general de un metabolito de doxorrubicina (7-deoxi-13 dihidro-doxorrubicinona, D7D). La bioactividad de D7D y el efecto clínico del aumento de este metabolito no fue clara.

Los datos del estudio JP16003, un estudio de un solo grupo de trastuzumab (dosis de carga I.V. de 4 mg/kg y de 2 mg/kg I.V. semanal) y de docetaxel (60 mg/m² I.V.) en mujeres japonesas con CMM HER2 positivo, indicaron que la administración concomitante de trastuzumab no tuvo efecto sobre la farmacocinética de una dosis única de docetaxel. El estudio JP19959 fue un subestudio de BO18255 (ToGA) realizado en pacientes japoneses de sexo masculino y femenino con cáncer gástrico avanzado para estudiar la farmacocinética de capecitabina y cisplatino, administrados con o sin trastuzumab. Los resultados de este subestudio indicaron que la exposición de los metabolitos bioactivos (p. ej., 5-FU) de capecitabina no se vio afectada por la administración simultánea de cisplatino o por el uso simultáneo de cisplatino más trastuzumab. Sin embargo, capecitabina sola mostró concentraciones más altas y una vida media más larga al combinarse con trastuzumab. Los datos también indicaron que la farmacocinética de cisplatino no se vio afectada por la administración simultánea de capecitabina o por el uso simultáneo de capecitabina más trastuzumab.

Los datos farmacocinéticos del estudio H4613g/GO01305 en pacientes con cáncer HER2 positivo inoperable, metastásico o localmente avanzado, indicaron que trastuzumab no tuvo efectos sobre la PK de carboplatino.

Efecto de agentes antineoplásicos sobre la farmacocinética de trastuzumab
Mediante la comparación de concentraciones séricas de trastuzumab simuladas después de la monoterapia con trastuzumab (carga de 4 mg/kg /2 mg/kg I.V semanal) y de concentraciones séricas observadas en mujeres japonesas con CMM HER2 positivo (estudio JP16003), no se halló evidencia de un efecto PK de la administración simultánea de docetaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab.

La comparación de los resultados PK de dos estudios Fase II (BO15935 y M77004) y un estudio Fase III (H0648g), en el que se trató a los pacientes de manera concomitante con trastuzumab y paclitaxel, y dos estudios Fase II en los que se administró trastuzumab como monoterapia (W016229 y MO16982), a mujeres con CMM positivo para HER2, indica que las concentraciones séricas mínimas de trastuzumab, individuales y promedio, variaron dentro de los estudios, y entre estos, pero no hubo un efecto claro de la administración concomitante de paclitaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab. La comparación de los datos de PK de trastuzumab del estudio M77004,

en el que se trató a mujeres con CMM HER2 positivo de manera concomitante con trastuzumab, paclitaxel y doxorubicina con los datos de PK de trastuzumab en los estudios donde se administró trastuzumab como monoterapia (H0649g) o en combinación con antraciclina más ciclofosfamida o paclitaxel (estudio H0648g), no indicó ningún efecto de doxorubicina y paclitaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab.

Los datos farmacocinéticos del estudio H4613g/GO01305 indicaron que carboplatino no tuvo efecto alguno sobre la PK de trastuzumab.

La administración de anastrozol concomitante no pareció influir sobre la farmacocinética de trastuzumab.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Cáncer de mama metastásico

Esquema cada tres semanas

La dosis de carga inicial recomendada es de 8 mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento recomendada en intervalos cada tres semanas es de 6 mg/kg de peso corporal, comenzando tres semanas después de la dosis de carga.

Esquema semanal

La dosis de carga inicial recomendada de Trazimera® es de 4 mg/kg de peso corporal.

La dosis de mantenimiento semanal recomendada de Trazimera® es de 2 mg/kg de peso corporal, comenzando una semana después de la dosis de carga.

Administración en combinación con paclitaxel o docetaxel

En los estudios pivotaes (H0648g, M77001), se administró paclitaxel o docetaxel el día siguiente a la primera dosis de trastuzumab e inmediatamente después de las dosis posteriores de trastuzumab si la dosis precedente de trastuzumab era bien tolerada.

Administración en combinación con un inhibidor de la aromatasa

En el estudio pivotal (BO16216), se administró trastuzumab y anastrozol desde el día 1. No hubo restricciones en los tiempos relativos de trastuzumab y anastrozol en la administración.

Cáncer de mama precoz

Cronograma cada tres semanas y semanal

Como régimen cada tres semanas, la dosis de carga inicial recomendada de Trazimera® es de 8 mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento recomendada de Trazimera® en intervalos cada tres semanas es de 6 mg/kg de peso corporal, comenzando tres semanas después de la dosis de carga.

Como régimen semanal (dosis de carga inicial de 4 mg/kg seguida de 2 mg/kg por semana) de manera concomitante con paclitaxel, luego de la quimioterapia con doxorubicina y ciclofosfamida.

Consulte la sección 5.1 para conocer la dosificación de combinación con quimioterapia.

Cáncer gástrico metastásico

Cronograma cada tres semanas

La dosis de carga inicial recomendada es de 8 mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento recomendada en intervalos cada tres semanas es de 6 mg/kg de peso corporal, comenzando tres semanas después de la dosis de carga.

Cáncer de mama y cáncer gástrico

Duración del tratamiento

Los pacientes con CMM o CGM deben recibir tratamiento con Trazimera® hasta la progresión de la enfermedad. Las pacientes con CMP deben recibir tratamiento con Trazimera® durante 1 año o hasta la recurrencia de la enfermedad, lo que ocurra primero; no se recomienda la prolongación del tratamiento en el CMP por más de un año.

Reducción de la dosis

No se realizaron reducciones en la dosis de trastuzumab durante los ensayos clínicos. Los pacientes pueden continuar con el tratamiento durante periodos de mielosupresión reversible, inducida por quimioterapia, pero deben monitorearse cuidadosamente para detectar complicaciones de neutropenia durante este periodo. Consulte la etiqueta del producto de paclitaxel, docetaxel o inhibidor de aromatasa para conocer la información sobre reducción o retrasos de dosis.

Si el porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) disminuye ≥ 10 puntos con respecto al periodo inicial Y hasta por debajo del 50%, el tratamiento debe ser suspendido y repetir la evaluación de la FEVI en el plazo de aproximadamente 3 semanas. Si la FEVI no mejora, o ha disminuido aún más, o si se ha desarrollado insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) sintomática, se debe considerar seriamente la interrupción del tratamiento con Trazimera®, a menos que se considere que los beneficios para el paciente superan los riesgos. Todos estos pacientes deben derivarse a un cardiólogo para evaluación y seguimiento.

Dosis omitidas

Si el paciente ha omitido una dosis de Trazimera® durante una semana o menos, entonces se le debe administrar la dosis de mantenimiento usual (régimen semanal: 2 mg/kg; régimen cada tres semanas: 6 mg/kg) lo antes posible. No esperar hasta el siguiente ciclo planificado. Las dosis de mantenimiento posteriores se deben administrar 7 días o 21 días después, de acuerdo con los cronogramas semanales o cada tres semanas, respectivamente.

Si el paciente ha omitido una dosis de Trazimera® por más de una semana, se debe administrar una repetición de la dosis de carga de Trazimera® durante aproximadamente 90 minutos (régimen semanal: 4 mg/kg; régimen cada tres semanas: 8 mg/kg), lo antes posible. Las dosis de mantenimiento posteriores de Trazimera® (régimen semanal: 2 mg/kg; régimen cada tres semanas: 6 mg/kg, respectivamente) se deben administrar 7 días o 21 días después, de acuerdo con los cronogramas semanales o cada tres semanas, respectivamente.

Poblaciones especiales

No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos específicos en pacientes ancianos ni en pacientes con insuficiencia renal o hepática. En un análisis farmacocinético poblacional, la edad y la insuficiencia renal no mostraron afectar la disposición de trastuzumab.

Población Pediátrica

No existe una administración relevante de Trazimera® en la población pediátrica.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto CDSv1.0_11May2017_v1.0
- Información Para Prescribir CDSv1.0_11May2017_v1.0

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información así:

Composición:

- Cada vial contiene 150mg de Trastuzumab
- Cada vial contiene 440mg de Trastuzumab

Forma farmacéutica: Polvo para concentrado para solución para infusión

Indicaciones:

1. Cáncer de mama

- **Cáncer de mama metastásico (CMM):**

Trastuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes con CMM con sobre expresión de HER2:

- En monoterapia en los que hayan recibido previamente uno o más regímenes de quimioterapia como tratamiento del cáncer metastásico
 - En combinación con paclitaxel o docetaxel en los que no hayan recibido previamente quimioterapia como tratamiento del cáncer metastásico
 - En combinación con un inhibidor de la aromatasa para el tratamiento de pacientes con cmm conreceptores hormonales.
- Cáncer de mama precoz (CMP):

Trastuzumab está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama precoz (CMP) HER2- positivo:

- Después de la cirugía, la quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y la radioterapia (si procede).
- Después de la quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel.
- En combinación con quimioterapia adyuvante con docetaxel y carboplatino.
- En combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de tratamiento adyuvante con herceptin, en el cáncerdemamalocalmenteavanzado, incluidoelcáncer de mamainflamatorio, o en caso de tumores > 2 cm de diámetro.

2. Cáncer gástrico avanzado:

Trastuzumab en combinación con capecitabina o con 5-fluorouracilo y un compuesto de platino por vía intravenosa (I.V.) está indicado en pacientes con adenocarcinoma avanzado de estómago o de la unión gastroesofágica HER2-positivo que no han recibido previamente tratamiento antineoplásico de la enfermedad metastásica.

Contraindicaciones: Trazimera® está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a trastuzumab, a las proteínas murinas o a alguno de los excipientes. Disnea severa en reposo debido a complicaciones de neoplasia maligna avanzada o que requieren terapia con oxígeno suplementario.

Precauciones y advertencias:

El tratamiento con Trazimera® debe iniciarse únicamente bajo la supervisión de un médico especializado en el tratamiento de pacientes oncológicos. Reacciones relacionadas con la infusión: tras la administración de la formulación I.V. de

Trazimera® se han observado reacciones relacionadas con la infusión (RRI). La premedicación puede contribuir a reducir las RRI. RRI graves descritas tras la administración I.V. de Trazimera® han sido: disnea, hipotensión, sibilancias, broncospasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida y dificultad respiratoria. Se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles RRI. La interrupción de la infusión I.V. puede ayudar a controlar dichos síntomas; una vez que remitan, puede reanudarse la infusión. Como tratamiento de estos síntomas pueden administrarse analgésicos o antipiréticos, como la meperidina y el paracetamol, o antihistamínicos, como la difenhidramina. Con medidas de apoyo como la administración de oxígeno, beta-agonistas o corticosteroides se han tratado con éxito reacciones graves. En raras ocasiones, estas reacciones han tenido un desenlace fatal. Los pacientes con disnea en reposo a causa de complicaciones neoplásicas o de comorbilidad pueden correr un mayor riesgo de sufrir una reacción fatal a la infusión. El tratamiento de estos pacientes exige una precaución extrema, y conviene sopesar sus riesgos y beneficios individualmente. Reacciones pulmonares: se han descrito episodios pulmonares graves tras la comercialización de Trazimera®. Estos episodios han tenido ocasionalmente un desenlace fatal y pueden producirse como parte de una RRI o presentarse con algún retardo. Se han notificado asimismo casos de enfermedad pulmonar intersticial manifestada como infiltración pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo o insuficiencia respiratoria. Entre los factores de riesgo asociados a enfermedad pulmonar intersticial se halla el uso previo o concomitante con otras terapias antineoplásicas que se sabe comportan dicho riesgo, como son los taxanos, la gemcitabina, la vinorelbina y la radioterapia. Los pacientes con disnea en reposo a causa de complicaciones neoplásicas o de comorbilidad pueden correr un mayor riesgo de sufrir un episodio pulmonar. Por consiguiente, no se debe administrar Trazimera® a estos pacientes. Disfunción cardíaca: consideraciones generales: los pacientes tratados con Trazimera® pueden correr un mayor riesgo de sufrir insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (Clase II-IV de la clasificación de la New York Heart Association [NYHA]) o disfunción cardíaca asintomática. Episodios tales se han observado en pacientes tratados con Trazimera® en monoterapia o en combinación con taxanos después de una quimioterapia que contenía antraciclinas (doxorubicina o epirubicina). La intensidad puede ser moderada o grave, y se ha asociado con el fallecimiento del paciente afectado. El tratamiento de pacientes con un riesgo cardíaco incrementado (por ejemplo, hipertensión, enfermedad de las arterias coronarias documentada, ICC, disfunción diastólica, edad elevada) exige precaución especial. Trastuzumab puede persistir en la circulación hasta por un plazo de 7 meses después de la suspensión del tratamiento. Los pacientes que reciben antraciclinas después de retirado Trazimera® también pueden correr un mayor riesgo de disfunción cardíaca. En la medida de lo posible, los médicos deben evitar las antraciclinas hasta por un

plazo de 7 meses después de suspender la administración de trastuzumab. Si se administran antraciclinas, debe vigilarse estrechamente la función cardíaca del paciente. Los pacientes candidatos al tratamiento con Trazimera®, sobre todo los que hayan recibido previamente antraciclinas, deben someterse a un reconocimiento médico del estado cardíaco que comprenda anamnesis, exploración física, electrocardiografía (ECG), ecocardiografía y/o ventriculografía isotópica (MUGA). El seguimiento clínico puede facilitar la identificación de los pacientes con disfunción cardíaca, incluidos los signos y síntomas de ICC. La evaluación del estado cardíaco como la realizada inicialmente debe repetirse cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses tras su finalización hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Trazimera®. Si la FEVI cae en 10 puntos del valor basal y por debajo del 50%, se debe detener la administración de Trazimera® y repetir la determinación de la FEVI dentro de las 3 semanas siguientes, aproximadamente. Si entretanto no ha mejorado la FEVI o incluso ha disminuido aún más, se considerará decididamente la conveniencia de retirar Trazimera®, salvo si se estima que los beneficios para el paciente sobrepasan a los riesgos. La realización de controles clínicos más frecuentes (por ejemplo, cada 6-8 semanas) puede beneficiar a los pacientes con una disfunción cardíaca asintomática. En el caso de que la función ventricular experimente un descenso continuado, aunque el paciente se mantenga asintomático, el médico debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento si no ha observado ningún beneficio clínico de Trazimera®. No se han realizado estudios prospectivos sobre la seguridad de continuar o reanudar la administración de Trazimera® en pacientes que hayan sufrido disfunción cardíaca. Si se presenta insuficiencia cardíaca sintomática durante el tratamiento con Trazimera, se la debe tratar con los medicamentos habituales contra la insuficiencia cardíaca (IC). La retirada de Trazimera® debe considerarse muy firmemente en presencia de IC clínicamente importante, salvo que los beneficios para el paciente se estimen superiores a los riesgos. En los estudios clínicos pivotales, la mayoría de los pacientes que sufrieron IC o disfunción cardíaca asintomática mejoraron con el tratamiento habitual de la IC, consistente en un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un bloqueador del receptor de la angiotensina (BRA) y un betabloqueador. La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos que mostraban signos de estar beneficiándose clínicamente de Trazimera® prosiguieron el tratamiento con Trazimera® sin nuevos efectos cardíacos. Carcinoma de mama metastásico (CMM): Trazimera® y antraciclinas no deben administrarse concomitantemente a pacientes con CMM. Carcinoma de mama temprano (CMT): en pacientes con CMT, la evaluación del estado cardíaco como la realizada inicialmente debe repetirse cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses tras su finalización hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Trazimera®. Se recomienda que los pacientes que reciban quimioterapia con antraciclinas permanezcan en observación y se evalúe su estado una vez al año hasta

transcurridos 5 años desde la última administración de Trazimera® o durante más tiempo en presencia de un descenso continuo de la FEVI. Se excluyó de los estudios clínicos con Trazimera® como tratamiento adyuvante del carcinoma de mama a los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (IM), angina de pecho que requiriese medicación, ICC (NYHA II - IV) en el pasado o en ese momento, otro tipo de miocardiopatía, arritmia cardíaca que requiriese medicación, valvulopatía clínicamente importante, hipertensión mal controlada (aptos los pacientes con hipertensión controlada con medicación estándar) o derrame pericárdico con efectos hemodinámicos. Tratamiento adyuvante: Trazimera® y antraciclinas no deben administrarse concomitantemente en el tratamiento adyuvante. En pacientes con CMT se ha observado un aumento de la incidencia de episodios cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando Trazimera® se administró tras quimioterapia con antraciclinas en comparación con la administración con un régimen de docetaxel y carboplatino sin antraciclinas. La incidencia fue más pronunciada cuando Trazimera® se administró concomitantemente con taxanos que cuando se administró de forma secuencial con taxanos. Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los episodios cardíacos sintomáticos se produjeron en los primeros 18 meses. Los factores de riesgo de episodio cardíaco identificados en cuatro estudios de uso adyuvante a gran escala fueron: edad avanzada (>50 años), cifras basales de FEVI bajas y en descenso (<55%), cifras de FEVI bajas antes o después de iniciarse la administración del paclitaxel, tratamiento con Trazimera® y uso previo o concomitante de fármacos antihipertensivos. En pacientes tratados con Trazimera® después de finalizada la quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunción cardíaca se asoció con una dosis acumulativa alta de antraciclinas antes de comenzar la administración de Trazimera® y un índice de masa corporal (IMC) >25 kg/m². Tratamiento neoadyuvante-adyuvante: en pacientes con CMT aptos para tratamiento neoadyuvante-adyuvante, el uso concomitante de Trazimera® y antraciclinas exige especial precaución y debe estar limitado a los pacientes que no hayan recibido antes quimioterapia. La dosis acumulativa máxima de los regímenes antraciclínicos de dosis bajas no debe sobrepasar los 180 mg/m² (doxorubicina) o 360 mg/m² (epirubicina). Si un paciente ha recibido concomitantemente antraciclinas en dosis bajas y Trazimera® como tratamiento neoadyuvante, no se le debe administrar ninguna nueva quimioterapia citotóxica tras la cirugía. La experiencia clínica en el uso neoadyuvante-adyuvante se limita a pacientes mayores de 65 años. Alcohol bencílico: Cada vial de 440 mg de Trazimera® se reconstituye con 20 mL de BWFI, que contiene alcohol bencílico al 1.1% como conservante (no suministrado). En pacientes con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico, reconstituir con 20 mL de agua estéril para inyección (SWFI) sin conservante

Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de seguridad

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Acta No. 08 de 2018 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



Las reacciones adversas más serias y/o comunes notificadas con el uso de trastuzumab hasta la fecha son: disfunción cardíaca, reacciones relacionadas con la infusión, hematotoxicidad (en particular, neutropenia), infecciones y reacciones adversas pulmonares.

Lista tabulada de reacciones adversas

En la Tabla 1, se presentan las reacciones adversas que se han notificado en relación con la administración intravenosa de trastuzumab solo o en combinación con quimioterapia, en estudios pivotaes y en el escenario poscomercialización. Todos los términos incluidos se basan en el porcentaje más alto observado en los estudios pivotaes.

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas con la monoterapia intravenosa de trastuzumab o en combinación con quimioterapia en los estudios pivotaes (N = 8386) y poscomercialización

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Infección Nasofaringitis Sepsis neutropénica Cistitis Herpes zóster Gripe Sinusitis Infección de la piel Rinitis Infección de las vías respiratorias superiores Infección del tracto urinario Erisipela Celulitis Faringitis Sepsis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	Progresión de la neoplasia maligna Progresión de la neoplasia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril Anemia Neutropenia Disminución del recuento de glóbulos blancos/leucopenia Trombocitopenia Hipoprotrombinemia Trombocitopenia inmune
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad *Reacción anafiláctica *Shock anafiláctico
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución de peso/Pérdida de peso

	Anorexia Hipercalcemia
Trastornos psiquiátricos	Insomnio Ansiedad Depresión Pensamiento anormal
Trastornos del sistema nervioso	¹Temblor Mareos Cefalea Parestesia Disgeusia Neuropatía periférica Hipertonía Somnolencia Ataxia Paresia Edema cerebral
Trastornos oculares	Conjuntivitis Aumento del lagrimeo Sequedad ocular Papiledema Hemorragia retiniana
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera
Trastornos cardíacos	¹Disminución de la presión arterial ¹Aumento de la presión arterial ¹Latidos cardíacos irregulares ¹Palpitaciones ¹Flutter cardíaco Disminución de la fracción de eyección* *Insuficiencia cardíaca (congestiva) *¹Taquiarritmia supraventricular Miocardiopatía Derrame pericárdico Shock cardíaco Pericarditis Bradicardia Ritmo de galope
Trastornos vasculares	Sofocos *¹Hipotensión Vasodilatación
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	+¹Sibilancia *Disnea Tos Epistaxis Rinorrea *Neumonía Asma Trastorno pulmonar *Derrame pleural

	Neumonitis *Fibrosis pulmonar *Dificultad respiratoria *Insuficiencia respiratoria *Infiltración pulmonar *Edema pulmonar agudo *Síndrome de dificultad respiratoria aguda *Broncoespasmo *Hipoxia *Disminución de la saturación de oxígeno Edema laríngeo Ortopnea Edema pulmonar Enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Vómitos Náuseas ¹Hinchazón labial Dolor abdominal Dispepsia Estreñimiento Estomatitis Pancreatitis Hemorroides Sequedad bucal
Trastornos hepatobiliares	Lesión hepatocelular Hepatitis Sensibilidad hepática Ictericia Insuficiencia hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema Rash ¹Hinchazón facial Alopecia Trastorno de las uñas Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar Acné Sequedad cutánea Equimosis Hiperhidrosis Erupción maculopapular Prurito Onicoclasia Dermatitis Urticaria Angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia ¹Tensión muscular Mialgia Artritis Dolor de espalda

	Dolor óseo Espasmos musculares Dolor de cuello Dolor en las extremidades
Trastornos renales y urinarios	Trastorno renal Glomerulonefritis membranosa Glomerulonefropatía Insuficiencia renal
Embarazo, puerperio y afecciones perinatales	Oligohidramnios Hipoplasia renal Hipoplasia pulmonar
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas	Inflamación mamaria/mastitis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Astenia Dolor torácico Escalofríos Fatiga Síntomas similares a la gripe Reacción relacionada con la infusión Dolor Fiebre Inflamación de las mucosas Edema periférico Malestar general Edema
Lesiones, intoxicación y complicaciones procedimentales	Contusión

+ Denota reacciones adversas que se han informado en relación con un resultado fatal.

1 Denota reacciones adversas que se informan mayormente asociadas con reacciones relacionadas con la infusión. Los porcentajes específicos de estos no están disponibles.

*** Observado con la terapia de combinación seguida de antraciclinas y combinada con taxanos.**

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Disfunción cardíaca

La insuficiencia cardíaca congestiva (Clase NYHA II - IV) es una reacción adversa común asociada con el uso de trastuzumab y se ha relacionado con un resultado fatal. Se han observado signos y síntomas de disfunción cardíaca, tales como disnea, ortopnea, aumento de la tos, edema pulmonar, galope S3 o disminución de la fracción de eyección ventricular, en pacientes tratados con trastuzumab.

En 3 estudios pivotaes de trastuzumab adyuvante administrado en combinación con quimioterapia, la incidencia de disfunción cardíaca de grado 3/4 (específicamente insuficiencia cardíaca congestiva sintomática) fue similar en pacientes a quienes se les administró quimioterapia sola (es decir, no recibieron

posteriores. Las reacciones incluyen escalofríos, fiebre, disnea, hipotensión, sibilancia, broncoespasmo, taquicardia, disminución de la saturación de oxígeno, dificultad respiratoria, rash, náuseas, vómitos y cefalea. La tasa de reacciones relacionadas con la infusión de todos los grados varió entre los estudios, según la indicación, la metodología de recolección de datos y de acuerdo a si se administraba trastuzumab de manera simultánea con quimioterapia o como monoterapia.

Pueden ocurrir reacciones anafilácticas severas que requieran una intervención adicional inmediata, generalmente durante la primera o segunda infusión de trastuzumab y se han asociado con un resultado fatal.

Se han observado reacciones anafilactoides en casos aislados.

Hematotoxicidad

Ocurre muy frecuentemente neutropenia febril, leucopenia, anemia, trombocitopenia y neutropenia. Se desconoce la frecuencia de presentación de hipoprotrombinemia. El riesgo de neutropenia puede verse levemente aumentado cuando se administra trastuzumab con docetaxel, luego de una terapia con antraciclina.

Eventos pulmonares

Las reacciones adversas pulmonares severas ocurren en relación con la administración de trastuzumab y se han asociado con un resultado fatal. Estas incluyen, entre otras: infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria.

Inmunogenicidad

En el escenario del tratamiento neoadyuvante-adyuvante de CMP, el 8,1% (24/296) de los pacientes tratados con trastuzumab intravenoso desarrollaron anticuerpos contra trastuzumab (independientemente de la presencia de anticuerpos en el periodo inicial). Se detectaron anticuerpos neutralizantes antitrastuzumab en muestras posteriores al valor de referencia en 2 de 24 pacientes que recibieron trastuzumab intravenoso.

Se desconoce la importancia clínica de estos anticuerpos; no obstante, la farmacocinética, la eficacia (determinada por la Respuesta completa patológica [pCR, por sus siglas en inglés]) y las seguridades determinadas mediante la ocurrencia de reacciones relacionadas con la administración (ARR, por sus siglas en inglés) de trastuzumab intravenoso no parecieron verse afectadas de manera adversa por estos anticuerpos.

No se cuenta con datos de inmunogenicidad para trastuzumab en cáncer gástrico.

Estudios Clínicos Comparativos de Trazimera®

Los resultados del programa de ensayo clínico de Trazimera® respaldan los perfiles de seguridad comparables para Trazimera® y Herceptin®.

Interacciones: No se han realizado estudios formales sobre interacciones medicamentosas. No se han observado interacciones significativas clínicamente entre trastuzumab y los medicamentos concomitantes administrados en ensayos clínicos.

Efecto de trastuzumab sobre la farmacocinética de otros agentes antineoplásicos
Los datos farmacocinéticos de los estudios BO15935 y M77004 en mujeres con CMM HER2 positivo indicaron que la exposición a paclitaxel y doxorubicina (y sus metabolitos importantes 6- α hidroxil- paclitaxel, POH y doxorubicinol, DOL) no se vio alterada ante la presencia de trastuzumab (dosis de carga I.V. de 8 mg/kg o 4 mg/kg seguida de 6 mg/kg cada 3 semanas o de 2 mg/kg semanal, por vía intravenosa, respectivamente).

Sin embargo, trastuzumab puede elevar la exposición general de un metabolito de doxorrubicina (7-deoxi-13 dihidro-doxorrubicinona, D7D). La bioactividad de D7D y el efecto clínico del aumento de este metabolito no fue clara.

Los datos del estudio JP16003, un estudio de un solo grupo de trastuzumab (dosis de carga I.V. de 4 mg/kg y de 2 mg/kg I.V. semanal) y de docetaxel (60 mg/m² I.V.) en mujeres japonesas con CMM HER2 positivo, indicaron que la administración concomitante de trastuzumab no tuvo efecto sobre la farmacocinética de una dosis única de docetaxel. El estudio JP19959 fue un subestudio de BO18255 (ToGA) realizado en pacientes japoneses de sexo masculino y femenino con cáncer gástrico avanzado para estudiar la farmacocinética de capecitabina y cisplatino, administrados con o sin trastuzumab. Los resultados de este subestudio indicaron que la exposición de los metabolitos bioactivos (p. ej., 5-FU) de capecitabina no se vio afectada por la administración simultánea de cisplatino o por el uso simultáneo de cisplatino más trastuzumab. Sin embargo, capecitabina sola mostró concentraciones más altas y una vida media más larga al combinarse con trastuzumab. Los datos también indicaron que la farmacocinética de cisplatino no se vio afectada por la administración simultánea de capecitabina o por el uso simultáneo de capecitabina más trastuzumab.

Los datos farmacocinéticos del estudio H4613g/GO01305 en pacientes con cáncer HER2 positivo inoperable, metastásico o localmente avanzado, indicaron que trastuzumab no tuvo efectos sobre la PK de carboplatino.

Efecto de agentes antineoplásicos sobre la farmacocinética de trastuzumab

Mediante la comparación de concentraciones séricas de trastuzumab simuladas después de la monoterapia con trastuzumab (carga de 4 mg/kg /2 mg/kg I.V semanal) y de concentraciones séricas observadas en mujeres japonesas con CMM HER2 positivo (estudio JP16003), no se halló evidencia de un efecto PK de la administración simultánea de docetaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab.

La comparación de los resultados PK de dos estudios Fase II (BO15935 y M77004) y un estudio Fase III (H0648g), en el que se trató a los pacientes de manera concomitante con trastuzumab y paclitaxel, y dos estudios Fase II en los que se administró trastuzumab como monoterapia (W016229 y MO16982), a mujeres con CMM positivo para HER2, indica que las concentraciones séricas mínimas de trastuzumab, individuales y promedio, variaron dentro de los estudios, y entre estos, pero no hubo un efecto claro de la administración concomitante de paclitaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab. La comparación de los datos de PK de trastuzumab del estudio M77004, en el que se trató a mujeres con CMM HER2 positivo de manera concomitante con trastuzumab, paclitaxel y doxorubicina con los datos de PK de trastuzumab en los estudios donde se administró trastuzumab como monoterapia (H0649g) o en combinación con antraciclina más ciclofosfamida o paclitaxel (estudio H0648g), no indicó ningún efecto de doxorubicina y paclitaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab.

Los datos farmacocinéticos del estudio H4613g/GO01305 indicaron que carboplatino no tuvo efecto alguno sobre la PK de trastuzumab. La administración de anastrozol concomitante no pareció influir sobre la farmacocinética de trastuzumab.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:
Cáncer de mama metastásico
Esquema cada tres semanas

La dosis de carga inicial recomendada es de 8 mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento recomendada en intervalos cada tres semanas es de 6 mg/kg de peso corporal, comenzando tres semanas después de la dosis de carga.

Esquema semanal

La dosis de carga inicial recomendada de Trazimera® es de 4 mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento semanal recomendada de Trazimera® es de 2 mg/kg de peso corporal, comenzando una semana después de la dosis de carga.

Administración en combinación con paclitaxel o docetaxel

En los estudios pivotaes (H0648g, M77001), se administró paclitaxel o docetaxel el día siguiente a la primera dosis de trastuzumab e inmediatamente después de las dosis posteriores de trastuzumab si la dosis precedente de trastuzumab era bien tolerada.

Administración en combinación con un inhibidor de la aromatasa

En el estudio pivotal (BO16216), se administró trastuzumab y anastrozol desde el día 1. No hubo restricciones en los tiempos relativos de trastuzumab y anastrozol en la administración.

Cáncer de mama precoz

Cronograma cada tres semanas y semanal

Como régimen cada tres semanas, la dosis de carga inicial recomendada de Trazimera® es de 8 mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento recomendada de Trazimera® en intervalos cada tres semanas es de 6 mg/kg de peso corporal, comenzando tres semanas después de la dosis de carga.

Como régimen semanal (dosis de carga inicial de 4 mg/kg seguida de 2 mg/kg por semana) de manera concomitante con paclitaxel, luego de la quimioterapia con doxorubicina y ciclofosfamida.

Consulte la sección 5.1 para conocer la dosificación de combinación con quimioterapia.

Cáncer gástrico metastásico

Cronograma cada tres semanas

La dosis de carga inicial recomendada es de 8 mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento recomendada en intervalos cada tres semanas es de 6 mg/kg de peso corporal, comenzando tres semanas después de la dosis de carga.

Cáncer de mama y cáncer gástrico

Duración del tratamiento

Los pacientes con CMM o CGM deben recibir tratamiento con Trazimera® hasta la progresión de la enfermedad. Las pacientes con CMP deben recibir tratamiento con Trazimera® durante 1 año o hasta la recurrencia de la enfermedad, lo que ocurra primero; no se recomienda la prolongación del tratamiento en el CMP por más de un año.

Reducción de la dosis

No se realizaron reducciones en la dosis de trastuzumab durante los ensayos clínicos. Los pacientes pueden continuar con el tratamiento durante periodos de mielosupresión reversible, inducida por quimioterapia, pero deben monitorearse cuidadosamente para detectar complicaciones de neutropenia durante este periodo. Consulte la etiqueta del producto de paclitaxel, docetaxel o inhibidor de aromatasa para conocer la información sobre reducción o retrasos de dosis.

Si el porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) disminuye ≥ 10 puntos con respecto al periodo inicial Y hasta por debajo del 50%, el tratamiento debe ser suspendido y repetir la evaluación de la FEVI en el plazo de aproximadamente 3 semanas. Si la FEVI no mejora, o ha disminuido aún más, o si se ha desarrollado insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) sintomática, se debe considerar seriamente la interrupción del tratamiento con Trazimera®, a menos que se considere que los beneficios para el paciente superan los riesgos. Todos estos pacientes deben derivarse a un cardiólogo para evaluación y seguimiento.

Dosis omitidas

Si el paciente ha omitido una dosis de Trazimera® durante una semana o menos, entonces se le debe administrar la dosis de mantenimiento usual (régimen semanal: 2 mg/kg; régimen cada tres semanas: 6 mg/kg) lo antes posible. No esperar hasta el siguiente ciclo planificado. Las dosis de mantenimiento posteriores se deben administrar 7 días o 21 días después, de acuerdo con los cronogramas semanales o cada tres semanas, respectivamente.

Si el paciente ha omitido una dosis de Trazimera® por más de una semana, se debe administrar una repetición de la dosis de carga de Trazimera® durante aproximadamente 90 minutos (régimen semanal: 4 mg/kg; régimen cada tres semanas: 8 mg/kg), lo antes posible. Las dosis de mantenimiento posteriores de Trazimera® (régimen semanal: 2 mg/kg; régimen cada tres semanas: 6 mg/kg, respectivamente) se deben administrar 7 días o 21 días después, de acuerdo con los cronogramas semanales o cada tres semanas, respectivamente.

Poblaciones especiales

No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos específicos en pacientes ancianos ni en pacientes con insuficiencia renal o hepática. En un análisis farmacocinético poblacional, la edad y la insuficiencia renal no mostraron afectar la disposición de trastuzumab

Población Pediátrica

No existe una administración relevante de Trazimera® en la población pediátrica.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Plan de gestión del riesgo presentado bajo radicado de la referencia.

Por último, la Sala considera que el inserto y la información para prescribir deben ajustarse a la información conceptuada y presentarlos junto con la solicitud de registro sanitario.

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

**3.2.2.2. RIXATHON® 100mg (100 mg/10 mL SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSION)
RIXATHON® 500mg (500 mg/50 mL SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSION)**

Expediente : 20145203
Radicado : 20181097193
Fecha : 17/05/2018
Interesado : Novartis de Colombia S.A.
Fabricante : Lek Pharmaceuticals d.d. Ljubljana

Composición:

- Cada vial por 10mL contiene 100mg de Rituximab
- Cada vial por 50mL contiene 500mg de Rituximab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones:)

Rixathon se puede usar para el tratamiento de varias afecciones en adultos. Su médico podría recetarle Rixathon para el tratamiento de:

a) Linfoma no Hodgkin

Es una enfermedad del tejido linfático (parte del sistema inmune) que afecta un tipo de glóbulo blanco llamado linfocitos B. Rixathon puede administrarse solo o con otros medicamentos llamados “quimioterapia”. En pacientes en los que el tratamiento funciona, Rixathon puede usarse como un tratamiento de mantenimiento durante 2 años luego de completar el tratamiento inicial.

b) Leucemia linfocítica crónica

La leucemia linfocítica crónica (CLL) es la forma más común de leucemia en adultos. La CLL afecta a un linfocito particular, la célula B, que se origina a partir de la médula ósea y se desarrolla en los nodos linfáticos. Los pacientes con CLL tienen demasiados linfocitos anormales, que se acumulan principalmente en la médula ósea y sangre. La proliferación de estos linfocitos B anormales es la causa de los síntomas que puede experimentar. El Rixathon en combinación con la quimioterapia destruye estas células que son eliminadas gradualmente del organismo mediante procesos biológicos.

c) Artritis reumatoide:

El Rixathon se usa para el tratamiento de la artritis reumatoide. La artritis reumatoide es una enfermedad de las articulaciones. Los linfocitos B están involucrados en la causa de algunos de los síntomas que usted experimenta. El Rixathon se usa para tratar la artritis reumatoide en personas que ya han intentado con otros medicamentos que han dejado de funcionar, no han funcionado bien o han causado efectos secundarios. El Rixathon generalmente se toma junto con otro medicamento llamado metotrexato.

Rixathon ralentiza el daño a sus articulaciones causado por la artritis reumatoide y mejora su habilidad para realizar las actividades diarias normales.

Las mejores respuestas al Rixathon se observan en aquellos que obtienen un análisis de sangre positivo para el factor reumatoide (RF) o proteína citrulinada anticíclica (anti CCP). Ambos exámenes comúnmente dan positivo para artritis reumatoide y ayudan a confirmar el diagnóstico.

d) Poliangitis granulomatosa o poliangitis microscópica

El Rixathon se usa para inducir la remisión en la poliangitis granulomatosa (anteriormente llamada granulomatosis de Wegener) o poliangitis microscópica, tomado en combinación con corticosteroides. La poliangitis granulomatosa y la poliangitis microscópica son dos formas de inflamación de los vasos sanguíneos que principalmente afecta a los pulmones y riñones pero puede afectar a otros órganos también. Los linfocitos B están involucrados con la causa de estas afecciones

Contraindicaciones:

No tome Rixathon si

- Es alérgico al rituximab, otras proteínas similares al rituximab, o cualquier otro ingrediente de este medicamento (listado en la sección 6)
- Tiene una infección activa grave en el momento
- Tiene un sistema inmune débil.
- Tiene una falla cardíaca grave o una enfermedad cardíaca grave no controlada y tiene artritis reumatoide, poliangitis granulomatosa o poliangitis microscópica.

No tome Rixathon si alguna de las situaciones anteriores se aplican en su caso. Si no está seguro, hable con su médico, personal de enfermería o farmacéutico antes de que le administren Rixathon

Precauciones y advertencias:

Hable con su médico, personal de enfermería o farmacéutico antes de que le administren Rixathon si:

- alguna vez tuvo, o puede tener ahora, una infección por hepatitis. Esto es

porque en algunos casos, Rixathon podría causar que la hepatitis B vuelva a activarse, lo que puede ser mortal en algunos casos raros. Los pacientes que alguna vez han tenido infección por hepatitis B serán revisados cuidadosamente por su médico para detectar señales de esta infección.

- si alguna vez ha tenido problemas cardíacos (como angina, palpitaciones o insuficiencia cardíaca) o problemas de respiración.

Si alguna de las situaciones anteriores se aplica en su caso (o no está seguro), hable con su médico, personal de enfermería o farmacéutico antes de que le administren Rixathon. Su médico tal vez deba brindarle cuidados especiales durante su tratamiento con Rixathon.

Si padece de artritis reumatoide, poliangitis granulomatosa o poliangitis microscópica también dígaselo a su médico

- si cree que puede tener una infección, incluso una leve como un resfriado. Las células afectadas por Rixathon ayudan a combatir la infección y debe esperar hasta que la infección haya pasado antes de recibir Rixathon. También cuénteles a su médico si tuvo muchas infecciones en el pasado o sufre de infecciones graves.
- Si cree que puede necesitar vacunas en el futuro cercano, incluidas las vacunas necesarias para viajar a otros países. Algunas vacunas no deben administrarse en el mismo momento que Rixathon o en los meses posteriores al uso de Rixathon. Su médico verificará si debe recibir alguna vacuna antes de recibir Rixathon.

Niños y adolescentes

Hable con su médico, personal de enfermería o farmacéutico antes de recibir este medicamento si usted, o su hijo/a, son menores de 18 años. Esto es porque no existe mucha información sobre el uso de rituximab en niños y jóvenes.

Reacciones Adversas:

Como todos los medicamentos, este puede producir efectos secundarios, aunque no afecten a todas las personas.

La mayoría de los efectos secundarios son leves a moderados pero algunos pueden ser graves y requerir tratamiento. En ocasiones raras, algunas de estas reacciones han sido fatales.

Reacciones a la infusión

Durante o dentro de las 2 primeras horas a partir de la primera infusión puede experimentar fiebre, escalofríos y temblores. Con menor frecuencia, algunos pacientes pueden experimentar dolor en el lugar de aplicación de la infusión, ampollas, picazón, náuseas, cansancio, dolor de cabeza, dificultades respiratorias, hinchazón de la lengua o garganta, picazón o goteo nasal, vómitos, sofocación o palpitaciones, ataque

cardíaco o número bajo de plaquetas. Si padece de enfermedad cardíaca o angina, estas reacciones podrían empeorar. Infórmele a la persona que le administra la infusión de inmediato si desarrolla alguno de estos síntomas, ya que tal vez sea necesario ralentizar o detener la administración de la infusión. Tal vez requiera tratamiento adicional como un antihistamínico o paracetamol. Cuando se detengan los síntomas, o mejore, se puede continuar con la infusión. Es menos probable que se produzcan estas reacciones después de la segunda infusión. Su médico puede decidir detener su tratamiento con Rixathon si estas reacciones son graves.

Infecciones

Infórmele a su médico de inmediato si tiene señales de una infección incluidos:

- Fiebre, tos, dolor de garganta, dolor ardiente al circular orina o sensación de debilidad o malestar general
- Pérdida de memoria, dificultar para pensar, dificultar para caminar o pérdida de visión: pueden deberse a una infección cerebral grave muy rara, que ha sido fatal (leucoencefalopatía multifocal progresiva o LMP).

Es posible que desarrolle infecciones con mayor facilidad durante su tratamiento con Rixathon. A menudo son resfriados, pero ha habido casos de neumonía o infecciones urinarias.

Si está recibiendo tratamiento para artritis reumatoide, también encontrará esta información en la Tarjeta de alerta para el paciente que le ha dado su médico. Es importante que conserve esta Tarjeta de alerta y se la muestre a su pareja o cuidador.

Reacciones cutáneas

En raras ocasiones, pueden producirse afecciones cutáneas graves con formación de ampollas que pueden ser letales. Puede aparecer enrojecimiento, a menudo asociado con las ampollas, en la piel o en la mucosa, como el interior de la boca, las áreas genitales o los párpados, y puede desarrollarse fiebre. Informe de inmediato a su médico si tiene cualquiera de estos síntomas.

Estos efectos secundarios son los siguientes:

a) Si recibe tratamiento para linfoma de Hodgkin o leucemia linfocítica crónica

Efectos secundarios muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- infecciones virales o bacterianas, bronquitis
- baja cantidad de glóbulos blancos, con o sin fiebre o glóbulos llamados “plaquetas”
- sentir ganas de vomitar (náuseas)
- zonas sin cabello en la cabeza, escalofríos, dolor de cabeza

- disminución de la inmunidad, debido a niveles más bajos de anticuerpos llamados "inmunoglobulina" (IgG) en la sangre que ayudan a proteger de la infección

Efectos secundarios frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- infecciones de la sangre (sepsis), neumonía, herpes zóster, resfrío, infecciones de los bronquios, infecciones micóticas, infecciones de origen desconocido, inflamación sinusal, hepatitis B
- baja cantidad de glóbulos rojos (anemia), baja cantidad de todos los glóbulos
- reacciones alérgicas (hipersensibilidad)
- nivel elevado de azúcar en sangre, pérdida de peso, hinchazón en el rostro y cuerpo, niveles altos de la enzima “LDH” en la sangre, niveles bajos de calcio en sangre
- sensación anormal en la piel: como entumecimiento, hormigueo, picazón, ardor, sensación de movimiento bajo la piel, tacto reducido
- sensación de inquietud, problemas para quedarse dormido
- enrojecimiento intenso en el rostro y otras áreas de la piel
- como consecuencia de la dilatación de los vasos sanguíneos
- sensación de mareo o ansiedad
- aumento de la producción de lagrimas, problemas en el conducto lagrimal, ojo inflamado (conjuntivitis)
- zumbido en los oídos, dolor de oídos
- problemas cardíacos, como ataque cardíaco, ritmo cardíaco
- inestable o acelerado
- presión arterial alta o baja (sobre todo presión arterial baja al permanecer de pie)
- contracción de los músculos en las vías respiratorias que causa silbido (bronco espasmos), inflamación, irritación de los pulmones, garganta o senos, falta de aire, goteo nasal
- descomponerse (vomitar), diarrea, dolor estomacal, irritación o úlceras en la garganta y boca, problemas para tragar, constipación, indigestión
- trastornos alimenticios, no comer demasiado, que provocan pérdida de peso
- urticaria, aumento de la sudoración, sudores nocturnos
- problemas musculares: como músculos comprimidos, dolor en las articulaciones o músculos, dolor en la espalda y cuello
- molestia general o sensación de incomodidad o cansancio, temblores, síntomas de gripe
- insuficiencia orgánica múltiple.

Efectos secundarios poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- problemas con la coagulación de la sangre, disminución en la producción de glóbulos rojos y aumento de la destrucción de glóbulos rojos (anemia hemolítica)

- aplástica), nódulos linfáticos hinchados o inflamados
- estado anímico bajo y falta de interés o goce al realizar actividades, nerviosismo
- problemas con el gusto, como cambios en el gusto de las comidas
- problemas cardíacos, como frecuencia cardíaca reducida o dolor en el pecho (angina)
- asma, poco oxígeno en los órganos
- hinchazón estomacal.

Efectos secundarios muy raros (pueden afectar a 1 de cada 10.000 personas):

- aumento a corto plazo de la cantidad de algunos tipos de anticuerpos en la sangre (llamados inmunoglobulinas, IgM), alteraciones químicas en la sangre causadas por la descomposición de células cancerígenas que mueren
- daño neurológico en los brazos y piernas, parálisis facial
- insuficiencia cardíaca
- inflamación de los vasos sanguíneos incluyendo los que producen síntomas cutáneos
- insuficiencia respiratoria
- daño en la pared intestinal (perforación)
- problemas cutáneos graves que causan ampollas y pueden ser letales. Puede aparecer enrojecimiento, a menudo asociado con las ampollas, en la piel o en la mucosa, como el interior de la boca, las áreas genitales o los párpados, y puede desarrollarse fiebre.
- insuficiencia renal
- pérdida grave de visión

Desconocidos (no se sabe con qué frecuencia ocurren estos efectos secundarios):

- una reducción en los glóbulos blancos que no sucede de inmediato
- número reducido de plaquetas justo después de la infusión; esto se puede revertir, pero puede ser fatal en casos raros
- pérdida de audición, pérdida de otros sentidos

b) Si recibe tratamiento por artritis reumatoide

Efectos secundarios muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Infecciones como neumonía (bacteriana)
- Dolor al circular agua (infección en el tracto urinario)
- Reacciones alérgicas que seguramente ocurren durante una infusión, pero pueden ocurrir hasta 24 horas después de la infusión
- Cambios en la presión arterial, náusea, sarpullido, fiebre, picazón, goteo nasal o nariz tapada y estornudo, temblor, pulso cardíaco acelerado, y cansancio
- Dolor de cabeza

- Cambios en las pruebas de laboratorio realizados por su médico. Estos incluyen una disminución en la cantidad de algunas proteínas específicas en la sangre (inmunoglobulinas) que ayudan a proteger contra la infección.

Efectos secundarios frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Infecciones como inflamación de los bronquios (bronquitis)
- Sensación de saciedad, dolor punzante detrás de la nariz, mejillas y ojos (sinusitis), dolor abdominal, vómitos y diarrea, problemas de respiración
- Infección micótica en los pies (pie de atleta)
- Niveles altos de colesterol en la sangre
- Sensaciones anormales en la piel, como entumecimiento, hormigueo, picazón o ardor, ciática, migraña, mareos
- Caída del cabello
- Ansiedad, depresión
- Indigestión, diarrea, reflujo ácido, irritación o ulceración en la garganta y boca
- Dolor en el estómago, espalda, músculos o articulaciones

Efectos secundarios poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Retención de líquidos excesiva en el rostro y cuerpo
- Inflamación, irritación u opresión en los pulmones y la garganta, tos
- Reacciones cutáneas incluida la urticaria, picazón y sarpullido
- Reacciones alérgicas incluidas la sibilancia o falta de aire, hinchazón del rostro y lengua, colapso

Efectos secundarios muy raros (pueden afectar a 1 de cada 10.000 personas):

- Un complejo de síntomas que se producen después de algunas semanas luego de una infusión de rituximab, incluidas las reacciones alérgicas como sarpullido, picazón, dolor de las articulaciones, glándulas linfáticas hinchadas y fiebre
- Afecciones cutáneas graves con formación de ampollas que pueden ser letales. Puede aparecer enrojecimiento, a menudo asociado con las ampollas, en la piel o en la mucosa, como el interior de la boca, las áreas genitales o los párpados, y puede desarrollarse fiebre.

c) Si recibe tratamiento para la poliangitis granulomatosa o poliangitis microscópica

Efectos secundarios muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- infecciones, como infecciones respiratorias, infecciones del tracto urinario (dolor

- cuando circula agua), resfriados e infecciones de herpes
- reacciones alérgicas que son más propensas a producirse durante una infusión, pero pueden producirse hasta 24 horas después de la infusión
 - diarrea
 - tos o falta de aire
 - sangrados nasales
 - presión arterial elevada
 - dolor en las articulaciones o espalda
 - contracción muscular o temblores
 - mareos
 - estremecimiento (temblores, a menudo en las manos)
 - dificultad para dormir (insomnio)
 - hinchazón de las manos o tobillos

Otros efectos secundarios raramente informados debido al rituximab incluyen la disminución del número de glóbulos blancos en sangre (neutrófilos) que ayudan a combatir la infección. Algunas infecciones pueden ser graves

Efectos secundarios frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- indigestión
- Estreñimiento
- sarpullidos en la piel, incluido el acné o granos
- enrojecimiento de la piel
- nariz tapada
- músculos comprimidos o adoloridos
- dolor en los músculos o en las manos o pies
- nivel bajo de glóbulos rojos (anemia)
- cantidad baja de plaquetas en sangre
- aumento de la cantidad de potasio en la sangre
- cambios en el ritmo cardíaco, o latidos más rápidos que lo normal

Efectos secundarios muy raros (pueden afectar a 1 de cada 10.000 personas):

- afecciones cutáneas graves con formación de ampollas que pueden ser letales. Puede aparecer enrojecimiento, a menudo asociado con las ampollas, en la piel o en la mucosa, como el interior de la boca, las áreas genitales o los párpados, y puede desarrollarse fiebre.
- reaparición de una infección previa de hepatitis B

El Rixathon también puede ocasionar cambios en las pruebas de laboratorio llevadas a cabo por su médico. Si toma Rixathon con otros medicamentos, algunos de los efectos secundarios pueden deberse a otros medicamentos.

Informes de efectos secundarios

Si tiene algún efecto secundario, hable con su médico, farmacéutico o personal de enfermería. Esto incluye cualquier efecto secundario que no esté incluido en este prospecto. También puede informar efectos secundarios directamente a través del sistema nacional de informes indicado en el Apéndice V. Al informar los efectos secundarios, usted puede ayudar a brindar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Interacciones:

Informe a su médico, personal de enfermería o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye medicamentos obtenidos sin receta y medicamentos a base de hierbas. Esto se debe a que el Rixathon puede afectar la forma en que funcionan otros medicamentos. Además, algunos otros medicamentos pueden afectar la forma en que funciona Rixathon.

En particular, informe al doctor:

- si toma algún medicamento para la presión arterial alta. Tal vez le pidan que no tome estos otros medicamentos 12 horas antes de recibir Rixathon. Esto se debe a que algunas personas experimentan un descenso en la presión arterial mientras reciben Rixathon.
- si alguna vez ha tomado medicamentos que afectan su sistema inmune, como quimioterapia o medicamentos inmunosupresores.

Si alguna de las situaciones anteriores se aplica en su caso (o no está seguro), hable con su médico, personal de enfermería o farmacéutico antes de que le administren Rixathon.

Vía de administración: Infusión intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Rixathon le será administrado por un médico o personal de enfermería que tiene experiencia en el uso de este tratamiento. Lo examinarán atentamente mientras recibe este medicamento. Esto se realiza en caso de que sufra efectos secundarios.

Siempre recibirá Rixathon por goteo (infusión intravenosa).

Medicamentos administrados antes de cada dosis de Rixathon

Antes de recibir Rixathon recibirá otros medicamentos (premedicación) para prevenir o reducir los posibles efectos secundarios.

En qué cantidad y con qué frecuencia recibirá su tratamiento

- Si es tratado para linfoma no Hodking
- Si recibe Rixathon solo

Recibirá Rixathon una vez por semana durante 4 semanas. Es posible que reciba ciclos repetidos de tratamiento con Rixathon.

- Si recibe Rixathon con quimioterapia
Se le administrará Rixathon el mismo día que su quimioterapia. Generalmente se administra cada 3 semanas hasta 8 veces.
- Si responde bien al tratamiento, puede recibir Rixathon como tratamiento de mantenimiento cada 2 o 3 meses durante dos años. Su doctor puede modificar esto, según cómo responda al medicamento.

b) Si recibe tratamiento para leucemia linfocítica crónica

Cuando es tratado con Rixathon en combinación con quimioterapia, usted recibirá infusiones de Rixathon el día 0 del ciclo 1 y luego el día 1 de cada ciclo durante 6 ciclos en total. Cada ciclo tiene una duración de 28 días. La quimioterapia debe administrarse después de la infusión de Rixathon. Su médico decidirá si usted debe recibir terapia de respaldo concomitante.

c) Si recibe tratamiento por artritis reumatoide

Cada ciclo de tratamiento se compone de dos infusiones separadas administradas con 2 semanas de separación. Es posible que reciba ciclos repetidos de tratamiento con Rixathon. Según los síntomas de su enfermedad, su médico decidirá cuándo debe recibir más Rixathon. Puede ser meses más tarde.

d) Si recibe tratamiento para la poliangitis granulomatosa o poliangitis microscópica

El tratamiento con Rixathon usa cuatro infusiones separadas administradas en intervalos semanales. Generalmente se administrarán corticosteroides por inyección antes de iniciar el tratamiento con Rixathon. Su médico puede iniciar en cualquier momento la administración de corticosteroides por vía oral para tratar su afección.

Si tiene alguna otra pregunta respecto del uso de este medicamento, consulte con su médico, farmacéutico o personal de enfermería.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante Radicado No. 20181097193 (Folio 9443)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que en cuanto a los aspectos de calidad, se deben aclarar los ítems relacionados y detallados en el acto administrativo.

En cuanto al inserto, la Sala considera que el mismo debe estar en una terminología adecuada.

En cuanto al Plan de gestión de riesgo versión 1.8.2., debe retirar lo relacionado con el programa de fidelización. Adicionalmente, deben allegar al grupo de Farmacovigilancia los estudios en curso.GP13-301 y GP13-302.

**3.2.2.3. ENOXAPARINA SODICA INYECTABLE 20mg/0,2mL
ENOXAPARINA SODICA INYECTABLE 40mg/0,4mL
ENOXAPARINA SODICA INYECTABLE 60mg/0,6mL
ENOXAPARINA SODICA INYECTABLE 80mg/0,8mL**

Expediente : 20114969
Radicado : 2016130207 / 2017180875/20181083991
Fecha : 30/04/2018
Interesado : Proclin Pharma S.A
Fabricante : Gland Pharma Limited

Composición:

- Cada jeringa precargada contiene: - Enoxaparina sódica: 20 mg (equivalente a 2.000 UI) - Agua para preparaciones inyectables c.s.p. 0,2 mL
- Cada jeringa precargada contiene: - Enoxaparina sódica: 40 mg (equivalente a 4.000 UI) - Agua para preparaciones inyectables c.s.p. 0,4 mL
- Cada jeringa precargada contiene: - Enoxaparina sódica: 60 mg (equivalente a 6.000 UI) - Agua para preparaciones inyectables c.s.p. 0,6 mL
- Cada jeringa precargada contiene: - Enoxaparina sódica: 80 mg (equivalente a 8.000 UI) - Agua para preparaciones inyectables c.s.p. 0,8 mL

Forma Farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Enoxaparina sódica es una heparina de bajo peso molecular [LMWH] indicada en:

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

Contraindicaciones:

1. Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica, a la heparina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
2. Hipersensibilidad a la heparina o sus derivadas incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular o productos de cerdo
3. Trombocitopenia con una prueba in vitro positiva para anticuerpo anti-plaquetario en presencia de enoxaparina sódica

4. Hemorragias intensas activas o condiciones de alto riesgo de hemorragia incontrolada, incluyendo ictus hemorrágico reciente.
5. Historia de trombocitopenia o trombosis secundaria a la enoxaparina.
6. Endocarditis séptica.

Precauciones y Advertencias:

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

plaquetarios o anticoagulantes, y por las punciones neuroaxiales traumáticas o repetidas o en pacientes con un historial de cirugía espinal o deformidad espinal.

- Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado al uso concomitante de enoxaparina sódica y la anestesia/analgesia epidural o espinal, se deberá considerar el perfil farmacocinético del fármaco. La inserción y retirada del catéter se realizará mejor cuando el efecto anticoagulante de la enoxaparina sea bajo; sin embargo, no se conoce el tiempo exacto para alcanzar un efecto anticoagulante lo suficientemente bajo.

- A la hora de decidir el intervalo de tiempo que debe transcurrir entre la administración de enoxaparina y la inserción o retirada de un catéter espinal/ epidural, deben tenerse en cuenta las características del paciente y del producto, debiendo de transcurrir al menos 2 horas después de la administración de enoxaparina a dosis más bajas (20 mg una vez al día, 30 mg una vez o dos veces al día o 40 mg una vez al día), y al menos 24 horas después de la administración a dosis superiores (0,75 mg/kg dos veces al día, 1 mg/kg dos veces al día, o 1,5 mg/kg una vez al día). Los niveles Anti-Xa aún son detectables en estos puntos de tiempo, y este retraso no es una garantía de que el hematoma neuroaxial será evitado. Los pacientes que reciban la dosis de 0,75 mg/kg dos veces al día o la dosis de 1 mg/kg dos veces al día no deben recibir la segunda dosis de enoxaparina en el régimen "dos veces al día" para permitir un retraso mayor antes de la inserción o retirada del catéter.

Igualmente, aunque no se puede realizar una recomendación específica para programar una dosis posterior de enoxaparina después de la retirada del catéter, se debe considerar el retraso de la siguiente dosis durante al menos 4 horas, basándose en una evaluación del riesgo-beneficio considerando tanto el riesgo para trombosis como el riesgo de sangrado, en el contexto del procedimiento y los factores de riesgo del paciente. Para pacientes con aclaramiento de creatinina.

- Si bajo criterio médico se decide administrar tratamiento anticoagulante durante un procedimiento anestésico espinal/epidural o punción lumbar, se debe controlar de forma frecuente al paciente para detectar precozmente cualquier signo o síntoma de déficit neurológico, como dolor lumbar, déficit sensorial y motor (entumecimiento y debilidad de extremidades inferiores) y trastornos funcionales del intestino o vejiga. El personal de enfermería debe ser entrenado para detectar tales signos y síntomas. Asimismo, se advertirá a los pacientes que informen inmediatamente al médico o personal de enfermería si experimentan cualquiera de los síntomas antes descritos.

- Si se sospecha la aparición de algún signo o síntoma sugestivo de hematoma espinal o epidural deben realizarse las pruebas diagnósticas con carácter de urgencia e instaurar el tratamiento adecuado, incluyendo la descompresión medular.

- Hemorragia en pacientes de edad avanzada En pacientes de edad avanzada, no se observó aumento de la tendencia a la hemorragia, a las dosis usadas en la profilaxis. En pacientes de edad avanzada (especialmente los pacientes con edad igual o mayor de 80 años) puede aumentar el riesgo de complicaciones hemorrágicas a la dosis terapéutica. Se recomienda una cuidadosa monitorización clínica.

-Insuficiencia renal En pacientes con insuficiencia renal, existe un aumento de la exposición a la Enoxaparina sódica, con la consecuente elevación del riesgo de hemorragia. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina 30 kg/m2) y no existe ningún consenso para el ajuste de la dosis. Estos pacientes deben ser observados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de tromboembolismo.

-Procedimientos de revascularización coronaria percutánea para minimizar el riesgo de hemorragia después de la instrumentación vascular durante el tratamiento de la angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q y en infarto agudo miocardio con elevación del segmento ST, se han de respetar de forma exacta los intervalos posológicos de tiempo recomendados para Enoxaparina sódica.

Es importante conseguir la Hemostasis en el lugar de la punción tras llevar a cabo la ICP. En caso de utilizar un dispositivo de cierre, se puede quitar la guía inmediatamente. Si se emplea un método de compresión manual, debe quitarse la guía 6 horas después de la última inyección de Enoxaparina endovenoso/SC. Si el tratamiento con Enoxaparina continúa, la siguiente dosis programada no debe administrarse antes de 6 a 8 horas después de la retirada de la guía. La zona donde se ha realizado el proceso debe observarse para detectar signos de hemorragia o formación de hematomas.

-Válvulas protésicas cardíacas

El uso de Enoxaparina sódica como tromboprofilaxis en pacientes con prótesis valvulares cardíacas no ha sido suficientemente estudiado. Se han notificado casos aislados de trombosis en prótesis valvulares cardíacas en pacientes en los que se administró enoxaparina como profilaxis. Ciertos factores confusos, incluyendo

patologías de base y falta de datos clínicos limitan la evaluación de estos casos. Algunos de estos casos se dieron en embarazadas en las que las trombosis condujeron a un desenlace fatal tanto para la madre como para el feto. Las mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas pueden tener un mayor riesgo de tromboembolismo.

-Mujeres embarazadas con válvulas protésicas cardíacas el uso de Enoxaparina sódica como trombopprofilaxis en mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas no ha sido suficientemente estudiado. En un ensayo clínico en el que se administró enoxaparina sódica (1 mg/kg dos veces al día) a 8 mujeres embarazadas con válvulas protésicas cardíacas para reducir el riesgo de tromboembolismo, 2 de ellas desarrollaron coágulos que bloquearon la válvula que condujeron al desenlace fatal tanto para la madre como para el feto. Se han notificado casos aislados en post-comercialización de trombosis en mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas en los que se administró enoxaparina como trombopprofilaxis. Las mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas pueden tener un mayor riesgo de tromboembolismo.

-Pruebas de laboratorio:

En las dosis empleadas para la profilaxis del tromboembolismo venoso, la enoxaparina sódica no modifica de forma significativa las pruebas de tiempo de sangrado y coagulación sanguínea global, ni afecta a la agregación plaquetaria o la unión de fibrinógeno a plaquetas. A dosis más elevadas, pueden aparecer incrementos en el tiempo de tromboplastina parcial activada (PTT) y en el tiempo de coagulación activado (ACT). Los aumentos de PTT y ACT no se correlacionan de forma lineal con el incremento de actividad antitrombótica de enoxaparina sódica y por tanto no son adecuados ni fiables para la monitorización de la actividad de Enoxaparina sódica.

-Monitorización del recuento de plaquetas Con las heparinas de bajo peso molecular también existe el riesgo de trombocitopenia inducida por la heparina y mediada por anticuerpos. Estas trombopenias aparecen habitualmente entre el día 5 y 21 después del comienzo del tratamiento con enoxaparina. Por lo tanto, es recomendable efectuar un recuento de plaquetas antes del comienzo de la terapia y después regularmente a lo largo del tratamiento con enoxaparina. En la práctica, ante cualquier descenso significativo (30 a 50 % del valor inicial) del recuento de plaquetas el tratamiento con enoxaparina debe interrumpirse inmediatamente e instaurarse otra terapia de sustitución.

En pacientes con historia de trombocitopenia tras un tratamiento con heparina, con o sin trombosis, la enoxaparina debe ser utilizada con extrema precaución.

El riesgo de trombocitopenia inducida por heparina puede durar varios años. Si se sospecha de trombocitopenia inducida por heparina, un test in vitro de agregación plaquetaria tiene un valor predictivo limitado. La decisión de utilizar enoxaparina en tales casos debe realizarse consultando con un experto en el campo.

Se ha evaluado la enoxaparina en más de 15.000 pacientes que recibieron enoxaparina en ensayos clínicos.

Estos incluyeron 1.776 para profilaxis de trombosis venosa profunda sometidos a cirugía ortopédica o abdominal en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas, 1.169 para la profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes no quirúrgicos con patología aguda y movilidad gravemente restringida, 559 para el tratamiento de la trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar, 1.578 para el tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q y 10.176 para el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. El régimen posológico de enoxaparina sódica administrado en estos ensayos clínicos varía dependiendo de las indicaciones. La dosis de enoxaparina sódica fue de 40 mg SC una vez al día para la profilaxis de la trombosis venosa profunda después de cirugía o pacientes no quirúrgicos con patología aguda y movilidad gravemente restringida. En el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) con o sin embolismo pulmonar (EP), los pacientes que recibían enoxaparina fueron tratados con una dosis de 1 mg/kg SC cada 12 horas o con una dosis de 1,5 mg/kg SC una vez al día. En los estudios clínicos para el tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q, la dosis fue de 1 mg/kg SC cada 12 horas y en el estudio clínico para el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, el régimen posológico de enoxaparina sódica fue de 30 mg IV en bolo, seguido de 1 mg/kg SC cada 12 horas.

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

Las frecuencias se definen de la siguiente forma: muy frecuentes ($> 1/10$); frecuentes ($> 1/100$ a $1/1.000$ a $1/10.000$ a 2 g/dL o transfusión de 2 o más unidades de productos sanguíneos. Las reacciones adversas postcomercialización están designadas con una frecuencia “no conocida”.

Hemorragias:

En estudios clínicos, las hemorragias fueron la reacción más frecuentemente notificada.

Éstas incluyeron hemorragias mayores, notificadas como máximo en el 4,2 % de los pacientes (pacientes quirúrgicos). Algunos de estos casos tuvieron un desenlace fatal.

Al igual que otros anticoagulantes, la hemorragia puede suceder en presencia de factores de riesgo asociados tales como: lesiones orgánicas susceptibles de sangrar, procesos invasivos o algunas asociaciones medicamentosas que afectan la hemostasia.

Trastornos vasculares:

Profilaxis en pacientes quirúrgicos:

Muy frecuentes: Hemorragia*.

Raras: Hemorragia retroperitoneal

Profilaxis en Pacientes no quirúrgicos: Frecuentes: Hemorragia

Tratamiento en pacientes TVP con o sin EP:

Muy frecuentes: Hemorragia*.

Poco frecuentes: Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal.

Tratamiento en pacientes con angina inestable e infarto de miocardio (IM) sin onda Q:

Frecuentes: Hemorragia*.

Raras: Hemorragia retroperitoneal.

Tratamiento en pacientes con IAMEST agudo: Frecuentes: Hemorragia*. Poco

Frecuentes: Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal.

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

En pacientes quirúrgicos, las complicaciones hemorrágicas se consideraron mayores:

(1) si la hemorragia causó un evento clínico significativo, o (2) si estaban acompañadas por una disminución de la hemoglobina > 2 g/dL o transfusión de 2 o más unidades de productos sanguíneos. Las hemorragias retroperitoneales e intracraneales siempre se consideraron como mayores.

Poco frecuentes: Dermatitis bullosa.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes:

Hematoma en el punto de inyección, dolor en el punto de inyección, otras reacciones en el punto de inyección*

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

Exploraciones complementarias:

Raras: Hipercalemia.

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

** Niveles de transaminasas > 3 veces del límite superior de normalidad.

Experiencia post-comercialización:

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

Trastornos del sistema inmunológico.

Reacción anafilactoide/anafiláctica incluyendo shock.

Trastornos del sistema nervioso

Dolor de cabeza.

Trastornos vasculares

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

Trastornos de la sangre y del tejido linfático:

Anemia hemorrágica

Casos de trombocitopenia inmunoalérgica con trombosis; en algunos de ellos la trombosis se complicó con infartos de órganos o isquemia de las extremidades.

Eosinofilia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Vasculitis cutánea, necrosis cutánea normalmente sobrevenida en el punto de inyección (estos fenómenos habitualmente son precedidos por la aparición de púrpura o de placas eritomatosas, infiltradas y dolorosas).

Se debe suspender el tratamiento con enoxaparina sódica:

- Nódulos en el lugar de inyección (nódulos inflamados, que no consisten en un enquistamiento de enoxaparina).

Estos problemas desaparecen en unos días y no debe interrumpirse el tratamiento por ellos.

Alopecia.

Trastornos hepatobiliares:

- Lesión hepática hepatocelular
- Lesión hepática colestásica.

Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo:

- Osteoporosis después del tratamiento a largo plazo (mayor de 3 meses).

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

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

Sustancias que interfieren los mecanismos de la coagulación:

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

Inhibidores de la agregación plaquetaria:

- Ticlopidina, dipiridamol, sulfpirazona.
- Dextrano 40 (vía parenteral), clopidogrel.
- Otros agentes antiplaquetarios como son los antagonistas IIa/IIIa Si la asociación de estos medicamentos y enoxaparina sódica es necesaria se recomienda proceder a una estrecha monitorización clínica y de laboratorio.

Interacciones:

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

Sustancias que interfieren los mecanismos de la coagulación:

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

Inhibidores de la agregación plaquetaria:

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

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

Dosificación y Grupo Etario:

Advertencia: Las diferentes heparinas de bajo peso molecular no son necesariamente equivalentes. En consecuencia, se debe respetar la dosificación y el modo de empleo específico de cada una de estas especialidades farmacéuticas. Un miligramo de enoxaparina tiene una actividad anti-Xa de 100 UI, aproximadamente.

Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa:

1. En pacientes quirúrgicos: En pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo (por ejemplo en cirugía abdominal), la posología recomendada de Enoxaparina es de 20 mg (2.000 UI) una vez al día, en inyección subcutánea. La primera inyección se efectuará alrededor de 2 horas antes de la intervención. En los pacientes de alto riesgo tromboembólico (por ejemplo en cirugía ortopédica), la posología recomendada de Enoxaparina administrada por inyección subcutánea será de 40 mg (4.000 UI) una vez al día, administrando la primera inyección 12 horas antes de la intervención, la duración de la profilaxis coincidirá con la duración del riesgo tromboembólico venoso, según la estimación del médico. Los datos clínicos apoyan su utilización durante un periodo máximo de 4 semanas.

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

2. En pacientes no quirúrgicos: En pacientes de riesgo moderado la posología será de 20 mg (2.000 UI) una vez al día, en inyección subcutánea, y en pacientes de riesgo elevado de 40 mg (4.000 UI) una vez al día en inyección subcutánea.

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

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

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

– En los pacientes sometidos a sesiones de hemodiálisis repetidas, la prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea se obtiene inyectando una dosis de 0,6 a 1 mg/kg (60 - 100 UI/kg) en la línea arterial del circuito de diálisis, al comienzo de la sesión [0,8 a 1 mg (80- 100 UI/kg) para los casos de flujos bajos, unipunción, o diálisis superior a 4 horas]. En general, para un paciente tipo de unos 60 kg de peso, una dosis de 40 mg (4.000 UI) es eficaz y bien tolerada. En caso de aparición de anillos

de fibrina, se practicará una nueva inyección de 0,5 a 1 mg/kg (50 - 100 UI/kg), en función del tiempo que reste hasta el final de la diálisis.

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

Tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida (con o sin embolia pulmonar): La administración de Enoxaparina sódica debe realizarse por vía subcutánea, inyectando o bien una vez al día 1,5 mg/kg de peso o bien 1 mg/kg de peso (100 UI/kg) dos veces al día, tanto en los pacientes hospitalizados como ambulatorios, la terapia con Warfarina sódica debe iniciarse cuando sea apropiado (usualmente dentro de las 72 horas de iniciado Enoxaparina sódica). En pacientes con trastornos tromboembólicos complicados se recomienda la dosis de 1 mg/kg de peso dos veces al día.

La duración del tratamiento es, generalmente, de 10 días. Salvo contraindicación expresa, debe iniciarse tratamiento anticoagulante por vía oral lo antes posible y continuar el tratamiento con Enoxaparina hasta que se haya alcanzado el efecto anticoagulante terapéutico (2 a 3 de INR).

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

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

Tratamiento Infarto de Miocardio Agudo con elevación del segmento ST:

La dosis recomendada de Enoxaparina sódica es un único bolo de 30 mg administrado por vía endovenosa más una dosis de 1 mg/kg por vía subcutánea (SC), seguido de la administración de 1 mg/kg por vía subcutánea cada 12 horas (un máximo de 100 mg sólo para cada una de las dos primeras dosis SC, seguido de 1 mg/kg SC para las dosis siguientes). Para la dosificación en pacientes de edad igual o superior a 75 años, ver la sección de Pacientes de edad avanzada en Observaciones generales. Todos los

pacientes deben recibir aspirina tan pronto como se detecta que tienen STEMI, y deben ser mantenidos con 75 a 325 mg una vez al día, a menos que esté contraindicado.

Cuándo se administre conjuntamente con un trombolítico (fibrino específico o no-fibrino específico), Enoxaparina sódica deberá ser administrado entre 15 minutos antes y 30 minutos después de la administración del trombolítico.

Enoxaparina sódica puede administrarse de forma concomitante con ácido acetilsalicílico (aspirina).

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

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

Observaciones generales:

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

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

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

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

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

Insuficiencia renal:

- En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina $<30\text{m/min}$) se requiere un ajuste posológico, según se indica a continuación, ya que la exposición a la Enoxaparina se incrementa significativamente en estos pacientes.

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

Tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida:

- Posología estándar:
1,5 mg/kg SC una vez al día.
1 mg/kg SC dos veces al día.
- Insuficiencia renal grave:
1 mg/kg SC una vez al día.
1 mg/kg SC una vez al día

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

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

Tratamiento del IAMEST agudo en pacientes < 75 años:

- Posología estándar: 30 mg bolo endovenoso más una dosis de 1 mg/kg SC seguido de 1 mg/kg SC dos veces al día (máximo 100 mg para cada una de las dos primeras dosis SC)
- Insuficiencia renal grave: 30 mg bolo endovenoso más una dosis de 1 mg/kg SC seguido de 1 mg/kg SC una vez al día (máximo 100 mg sólo para la primera dosis SC).

Tratamiento del IAMEST agudo en pacientes ≥ 75 años

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

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

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

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

- Insuficiencia renal leve o moderada Aunque no se necesita ningún ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) o leve (aclaramiento de creatinina 50 - 80 ml/min), se recomienda una monitorización clínica cuidadosa.
- Anestesia espinal/epidural Para pacientes que estén recibiendo anestesia espinal/epidural: Anestesia espinal/epidural.

Forma de Administración:

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

-Técnica para la inyección subcutánea: La inyección debe ser administrada preferiblemente cuando el paciente esté acostado. Enoxaparina sódica se administra por inyección subcutánea profunda. Cuando se usan jeringas precargadas de 20 mg y 40 mg no expulse la burbuja de aire de la jeringa previamente a la inyección, para evitar la pérdida de fármaco.

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

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

- Técnica de Inyección para bolo intravenoso (sólo para la indicación de IAMEST agudo): Enoxaparina sódica debe ser administrada a través de una línea intravenosa. No debe ser mezclado ni co-administrado con otros fármacos. Para evitar la posible mezcla de Enoxaparina sódica con otros medicamentos, el acceso intravenoso escogido debe ser limpiado con una cantidad suficiente de solución salina o de dextrosa de forma previa y posteriormente a la administración del bolo de Enoxaparina sódica para así limpiar el puerto del fármaco. Enoxaparina sódica puede ser administrado con seguridad en una solución salina normal (0,9%) o 5% dextrosa en agua.
- Para el bolus inicial de 30 mg, utilizando una jeringa precargada y graduada de Enoxaparina sódica, desechar el volumen sobrante de manera que queden únicamente 30 mg (0,3 ml) en la jeringa. Entonces la dosis de 30 mg puede inyectarse directamente en la línea intravenosa.
- Para pacientes sometidos a una Intervención Coronaria Percutánea (ICP), si la última dosis SC fue administrada en el periodo anterior a las 8 horas previas al inflado de globo, debe ser administrado un bolo vía endovenosa de 0,3 mg/kg.

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

Para obtener una solución de 3 mg/ml, utilizando una jeringa precargada de 60 mg de enoxaparina sódica, se recomienda utilizar una bolsa de infusión de 50 ml (i.e. usando o una solución salina normal (0,9%) o 5% de dextrosa en agua) de la siguiente manera: Extraer 30 ml de la bolsa de perfusión con una jeringa y deséchelo. Inyecte la totalidad del contenido de la jeringa de 60 mg de enoxaparina sódica en los restantes 20 ml de la bolsa. Agitar suavemente el contenido de la bolsa. Extraiga con una jeringa el volumen requerido de solución diluida en la línea intravenosa.

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

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

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

No debe ser administrado vía intramuscular.

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

Vía de Administración: Subcutánea / Intravascular durante hemodiálisis

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos recurso de reposición contra la Resolución No. 2018010140 del 12 de marzo de 2018, emitida con base en el concepto del Acta No. 05 de 2017 Numeral 3.2.2.1., en donde se solicita sea revocada dicha resolución, con el fin de continuar con la aprobación de la Evaluación Farmacológica

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 05 de 2017, numeral 3.2.2.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Indicaciones:

Enoxaparina sódica es una heparina de bajo peso molecular [LMWH] indicada en:

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

Contraindicaciones:)

1. Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica, a la heparina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
2. Hipersensibilidad a la heparina o sus derivadas incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular o productos de cerdo
3. Trombocitopenia con una prueba in vitro positiva para anticuerpo anti-plaquetario en presencia de enoxaparina sódica
4. Hemorragias intensas activas o condiciones de alto riesgo de hemorragia incontrolada, incluyendo ictus hemorrágico reciente.
5. Historia de trombocitopenia o trombosis secundaria a la enoxaparina.

6. Endocarditis séptica.

Precauciones y Advertencias:

- 1. No administrar por vía intramuscular.**

2. Hemorragias:

Como con cualquier otro anticoagulante, puede producirse sangrado en cualquier parte del cuerpo. En caso de sangrado, debe investigarse el origen de la hemorragia e instaurarse el tratamiento adecuado.

- 3. No intercambiar Enoxaparina sódica con otras heparinas de bajo peso molecular dado que difieren en su proceso de fabricación, pesos moleculares, actividades antiXa específicas, unidades y dosis, y consecuentemente, en su farmacocinética y actividades biológicas asociadas (por ej. actividad anti-IIa, e interacciones plaquetarias). Se requiere, por lo tanto, especial atención y cumplimiento de las instrucciones específicas de uso proporcionadas por el laboratorio.**

- 4. Al igual que otros anticoagulantes, la inyección de enoxaparina debe usarse con extrema precaución en las situaciones con aumento de riesgo de hemorragia, tales como alteraciones de la coagulación, insuficiencia hepática, historia de úlcera péptica, hipertensión arterial grave no controlada, retinopatía hipertensiva o diabética, anestesia espinal o epidural, permanencia de catéteres intratecales o postoperatorio inmediato oftalmológico o neurológico, uso concomitante de medicación que tenga efecto sobre la homeostasis.**

- 5. Anestesia espinal/epidural:** En pacientes sometidos a anestesia espinal/epidural o a punción lumbar, la administración de enoxaparina sódica con fines profilácticos se ha asociado raramente a la aparición de hematomas neuroaxiales, con el resultado final de parálisis prolongada o permanente. Este riesgo se incrementa por el uso de enoxaparina sódica a dosis elevadas, por el uso de catéteres epidurales o espinales postoperatorios, la administración concomitante de medicamentos con efecto sobre la coagulación como antiinflamatorios no esteroídicos (AINES), antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes, y por las punciones neuroaxiales traumáticas o repetidas o en pacientes con un historial de cirugía espinal o deformidad espinal.

- Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado al uso concomitante de enoxaparina sódica y la anestesia/analgesia epidural o espinal, se deberá considerar el perfil farmacocinético del fármaco. La inserción y retirada del catéter se realizará mejor cuando el efecto anticoagulante de la enoxaparina sea bajo; sin embargo, no se conoce el tiempo exacto para alcanzar un efecto anticoagulante lo suficientemente bajo.

- A la hora de decidir el intervalo de tiempo que debe transcurrir entre la administración de enoxaparina y la inserción o retirada de un catéter espinal/epidural, deben tenerse en cuenta las características del paciente y del producto, debiendo de transcurrir al menos 2 horas después de la administración de enoxaparina a dosis más bajas (20 mg una vez al día, 30 mg una vez o dos veces al día o 40 mg una vez al día), y al menos 24 horas después de la administración a dosis superiores (0,75 mg/kg dos veces al día, 1 mg/kg dos veces al día, o 1,5 mg/kg una vez al día). Los niveles Anti-Xa aún son detectables en estos puntos de tiempo, y este retraso no es una garantía de que el hematoma neuroaxial será evitado. Los pacientes que reciban la dosis de 0,75 mg/kg dos veces al día o la dosis de 1 mg/kg dos veces al día no deben recibir la segunda dosis de enoxaparina en el régimen "dos veces al día" para permitir un retraso mayor antes de la inserción o retirada del catéter.

Igualmente, aunque no se puede realizar una recomendación específica para programar una dosis posterior de enoxaparina después de la retirada del catéter, se debe considerar el retraso de la siguiente dosis durante al menos 4 horas, basándose en una evaluación del riesgo-beneficio considerando tanto el riesgo para trombosis como el riesgo de sangrado, en el contexto del procedimiento y los factores de riesgo del paciente. Para pacientes con aclaramiento de creatinina.

- Si bajo criterio médico se decide administrar tratamiento anticoagulante durante un procedimiento anestésico espinal/epidural o punción lumbar, se debe controlar de forma frecuente al paciente para detectar precozmente cualquier signo o síntoma de déficit neurológico, como dolor lumbar, déficit sensorial y motor (entumecimiento y debilidad de extremidades inferiores) y trastornos funcionales del intestino o vejiga. El personal de enfermería debe ser entrenado para detectar tales signos y síntomas. Asimismo, se advertirá a los pacientes que informen inmediatamente al médico o personal de enfermería si experimentan cualquiera de los síntomas antes descritos.

- Si se sospecha la aparición de algún signo o síntoma sugestivo de hematoma espinal o epidural deben realizarse las pruebas diagnósticas con carácter de urgencia e instaurar el tratamiento adecuado, incluyendo la descompresión medular.

- Hemorragia en pacientes de edad avanzada En pacientes de edad avanzada, no se observó aumento de la tendencia a la hemorragia, a las dosis usadas en la profilaxis. En pacientes de edad avanzada (especialmente los pacientes con edad igual o mayor de 80 años) puede aumentar el riesgo de complicaciones

que condujeron al desenlace fatal tanto para la madre como para el feto. Se han notificado casos aislados en post-comercialización de trombosis en mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas en los que se administró enoxaparina como trombo profilaxis. Las mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas pueden tener un mayor riesgo de tromboembolismo.

-Pruebas de laboratorio:

En las dosis empleadas para la profilaxis del tromboembolismo venoso, la enoxaparina sódica no modifica de forma significativa las pruebas de tiempo de sangrado y coagulación sanguínea global, ni afecta a la agregación plaquetaria o la unión de fibrinógeno a plaquetas. A dosis más elevadas, pueden aparecer incrementos en el tiempo de tromboplastina parcial activada (PTT) y en el tiempo de coagulación activado (ACT). Los aumentos de PTT y ACT no se correlacionan de forma lineal con el incremento de actividad antitrombótica de enoxaparina sódica y por tanto no son adecuados ni fiables para la monitorización de la actividad de Enoxaparina sódica.

-Monitorización del recuento de plaquetas Con las heparinas de bajo peso molecular también existe el riesgo de trombocitopenia inducida por la heparina y mediada por anticuerpos. Estas trombopenias aparecen habitualmente entre el día 5 y 21 después del comienzo del tratamiento con enoxaparina. Por lo tanto, es recomendable efectuar un recuento de plaquetas antes del comienzo de la terapia y después regularmente a lo largo del tratamiento con enoxaparina. En la práctica, ante cualquier descenso significativo (30 a 50 % del valor inicial) del recuento de plaquetas el tratamiento con enoxaparina debe interrumpirse inmediatamente e instaurarse otra terapia de sustitución.

En pacientes con historia de trombocitopenia tras un tratamiento con heparina, con o sin trombosis, la enoxaparina debe ser utilizada con extrema precaución.

El riesgo de trombocitopenia inducida por heparina puede durar varios años. Si se sospecha de trombocitopenia inducida por heparina, un test in vitro de agregación plaquetaria tiene un valor predictivo limitado. La decisión de utilizar enoxaparina en tales casos debe realizarse consultando con un experto en el campo.

Se ha evaluado la enoxaparina en más de 15.000 pacientes que recibieron enoxaparina en ensayos clínicos.

Estos incluyeron 1.776 para profilaxis de trombosis venosa profunda sometidos a cirugía ortopédica o abdominal en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas, 1.169 para la profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes no quirúrgicos con patología aguda y movilidad gravemente

restringida, 559 para el tratamiento de la trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar, 1.578 para el tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q y 10.176 para el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. El régimen posológico de enoxaparina sódica administrado en estos ensayos clínicos varió dependiendo de las indicaciones. La dosis de enoxaparina sódica fue de 40 mg SC una vez al día para la profilaxis de la trombosis venosa profunda después de cirugía o pacientes no quirúrgicos con patología aguda y movilidad gravemente restringida. En el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) con o sin embolismo pulmonar (EP), los pacientes que recibían enoxaparina fueron tratados con una dosis de 1 mg/kg SC cada 12 horas o con una dosis de 1,5 mg/kg SC una vez al día. En los estudios clínicos para el tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q, la dosis fue de 1 mg/kg SC cada 12 horas y en el estudio clínico para el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, el régimen posológico de enoxaparina sódica fue de 30 mg IV en bolo, seguido de 1 mg/kg SC cada 12 horas.

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

Las frecuencias se definen de la siguiente forma: muy frecuentes ($> 1/10$); frecuentes ($> 1/100$ a $1/1.000$ a $1/10.000$ a 2 g/dL o transfusión de 2 o más unidades de productos sanguíneos. Las reacciones adversas postcomercialización están designadas con una frecuencia “no conocida”.

Hemorragias:

En estudios clínicos, las hemorragias fueron la reacción más frecuentemente notificada.

Éstas incluyeron hemorragias mayores, notificadas como máximo en el 4,2 % de los pacientes (pacientes quirúrgicos). Algunos de estos casos tuvieron un desenlace fatal.

Al igual que otros anticoagulantes, la hemorragia puede suceder en presencia de factores de riesgo asociados tales como: lesiones orgánicas susceptibles de sangrar, procesos invasivos o algunas asociaciones medicamentosas que afectan la hemostasia.

Trastornos vasculares:

Profilaxis en pacientes quirúrgicos:

Muy frecuentes: Hemorragia*.

Raras: Hemorragia retroperitoneal

Profilaxis en Pacientes no quirúrgicos: Frecuentes: Hemorragia

Tratamiento en pacientes TVP con o sin EP:

Muy frecuentes: Hemorragia*.

Poco frecuentes: Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal.

Tratamiento en pacientes con angina inestable e infarto de miocardio (IM) sin onda Q:

Frecuentes: Hemorragia*.

Raras: Hemorragia retroperitoneal.

Tratamiento en pacientes con IAMEST agudo: Frecuentes: Hemorragia*. Poco

Frecuentes: Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal.

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

En pacientes quirúrgicos, las complicaciones hemorrágicas se consideraron mayores: (1) si la hemorragia causó un evento clínico significativo, o (2) si estaban acompañadas por una disminución de la hemoglobina > 2 g/dL o transfusión de 2 o más unidades de productos sanguíneos. Las hemorragias retroperitoneales e intracraneales siempre se consideraron como mayores.

Trombocitopenia y trombocitosis:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Profilaxis en pacientes quirúrgicos:

Muy frecuentes: Trombocitosis*.

Frecuentes:

Trombocitopenia.

Profilaxis en pacientes no quirúrgicos: Poco frecuentes: Trombocitopenia.

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

Frecuentes: Trombocitopenia.

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

Poco frecuentes: Trombocitopenia.

Tratamiento en pacientes con IAMEST agudo:

Frecuentes: Trombocitosis*,

Trombocitopenia.

Muy raras: Trombocitopenia, Inmunoalérgica.

*** Incremento de plaquetas > 400 g/L**

Otras reacciones adversas clínicamente relevantes:

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

Todas las indicaciones:

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

Trastornos hepatobiliares: Muy frecuentes: Aumento de enzimas hepáticas (principalmente transaminasas).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: Urticaria, prurito, eritema.

Poco frecuentes: Dermatitis bullosa.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes:

Hematoma en el punto de inyección, dolor en el punto de inyección, otras reacciones en el punto de inyección*

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

Exploraciones complementarias:

Raras: Hipercaliemia.

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

** Niveles de transaminasas > 3 veces del límite superior de normalidad.

Experiencia post-comercialización:

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

Trastornos del sistema inmunológico.

Reacción anafilactoide/anafiláctica incluyendo shock.

Trastornos del sistema nervioso

Dolor de cabeza.

Trastornos vasculares

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

Trastornos de la sangre y del tejido linfático:
Anemia hemorrágica

Casos de trombocitopenia inmunoalérgica con trombosis; en algunos de ellos la trombosis se complicó con infartos de órganos o isquemia de las extremidades. Eosinofilia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Vasculitis cutánea, necrosis cutánea normalmente sobrevenida en el punto de inyección (estos fenómenos habitualmente son precedidos por la aparición de púrpura o de placas eritomasas, infiltradas y dolorosas).

Se debe suspender el tratamiento con enoxaparina sódica:
- Nódulos en el lugar de inyección (nódulos inflamados, que no consisten en un enquistamiento de enoxaparina).
Estos problemas desaparecen en unos días y no debe interrumpirse el tratamiento por ellos.

Alopecia.

Trastornos hepatobiliares:

- Lesión hepática hepatocelular
- Lesión hepática colestásica.

Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo:

- Osteoporosis después del tratamiento a largo plazo (mayor de 3 meses).

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

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

Sustancias que interfieren los mecanismos de la coagulación:

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

Inhibidores de la agregación plaquetaria:

- Ticlopidina, dipyridamol, sulfpirazona.
- Dextrano 40 (vía parenteral), clopidogrel.
- Otros agentes antiplaquetarios como son los antagonistas IIa/IIIa Si la asociación de estos medicamentos y enoxaparina sódica es necesaria se recomienda proceder a una estrecha monitorización clínica y de laboratorio.

Interacciones:

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

Sustancias que interfieren los mecanismos de la coagulación:

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

Inhibidores de la agregación plaquetaria:

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

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

Dosificación y Grupo Etario:

Advertencia: Las diferentes heparinas de bajo peso molecular no son necesariamente equivalentes. En consecuencia, se debe respetar la dosificación y el modo de empleo específico de cada una de estas especialidades farmacéuticas. Un miligramo de enoxaparina tiene una actividad anti-Xa de 100 UI, aproximadamente.

Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa:

1. En pacientes quirúrgicos: En pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo (por ejemplo en cirugía abdominal), la posología recomendada de Enoxaparina es de 20 mg (2.000 UI) una vez al día, en inyección subcutánea. La primera inyección se efectuará alrededor de 2 horas antes de la intervención. En los pacientes de alto riesgo tromboembólico (por ejemplo en cirugía ortopédica), la posología recomendada de Enoxaparina administrada por inyección subcutánea será de 40 mg (4.000 UI) una vez al día, administrando la primera inyección 12 horas antes de la intervención, la duración de la profilaxis coincidirá con la duración del riesgo tromboembólico venoso, según la estimación del médico. Los datos clínicos apoyan su utilización durante un periodo máximo de 4 semanas.

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

2. En pacientes no quirúrgicos: En pacientes de riesgo moderado la posología será de 20 mg (2.000 UI) una vez al día, en inyección subcutánea, y en pacientes de riesgo elevado de 40 mg (4.000 UI) una vez al día en inyección subcutánea.

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

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

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

– En los pacientes sometidos a sesiones de hemodiálisis repetidas, la prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea se obtiene inyectando una dosis de 0,6 a 1 mg/kg (60 - 100 UI/kg) en la línea arterial del circuito de diálisis, al comienzo de la sesión [0,8 a 1 mg (80- 100 UI/kg) para los casos de flujos bajos, unipunción, o diálisis superior a 4 horas]. En general, para un paciente tipo de unos 60 kg de peso, una dosis de 40 mg (4.000 UI) es eficaz y bien tolerada. En caso de aparición de anillos de fibrina, se practicará una nueva

inyección de 0,5 a 1 mg/kg (50 - 100 UI/kg), en función del tiempo que reste hasta el final de la diálisis.

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

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

La administración de Enoxaparina sódica debe realizarse por vía subcutánea, inyectando o bien una vez al día 1,5 mg/kg de peso o bien 1 mg/kg de peso (100 UI/kg) dos veces al día, tanto en los pacientes hospitalizados como ambulatorios, la terapia con Warfarina sódica debe iniciarse cuando sea apropiado (usualmente dentro de las 72 horas de iniciado Enoxaparina sódica). En pacientes con trastornos tromboembólicos complicados se recomienda la dosis de 1 mg/kg de peso dos veces al día.

La duración del tratamiento es, generalmente, de 10 días. Salvo contraindicación expresa, debe iniciarse tratamiento anticoagulante por vía oral lo antes posible y continuar el tratamiento con Enoxaparina hasta que se haya alcanzado el efecto anticoagulante terapéutico (2 a 3 de INR).

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

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

Tratamiento Infarto de Miocardio Agudo con elevación del segmento ST:

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

Cuándo se administre conjuntamente con un trombolítico (fibrino específico o no-fibrino específico), Enoxaparina sódica deberá ser administrado entre 15 minutos antes y 30 minutos después de la administración del trombolítico.

Enoxaparina sódica puede administrarse de forma concomitante con ácido acetilsalicílico (aspirina).

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

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

Observaciones generales:

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

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

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

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

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

Insuficiencia renal:

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

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

Tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida:

- Posología estándar:
1,5 mg/kg SC una vez al día.
1 mg/kg SC dos veces al día.
- Insuficiencia renal grave:
1 mg/kg SC una vez al día.
1 mg/kg SC una vez al día

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

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

Tratamiento del IAMEST agudo en pacientes < 75 años:

- Posología estándar: 30 mg bolo endovenoso más una dosis de 1 mg/kg SC seguido de 1 mg/kg SC dos veces al día (máximo 100 mg para cada una de las dos primeras dosis SC)
- Insuficiencia renal grave: 30 mg bolo endovenoso más una dosis de 1 mg/kg SC seguido de 1 mg/kg SC una vez al día (máximo 100 mg sólo para la primera dosis SC).

Tratamiento del IAMEST agudo en pacientes ≥ 75 años

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

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

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

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

- Insuficiencia renal leve o moderada Aunque no se necesita ningún ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de

creatinina 30-50 ml/min) o leve (aclaramiento de creatinina 50 - 80 ml/min), se recomienda una monitorización clínica cuidadosa.

- **Anestesia espinal/epidural** Para pacientes que estén recibiendo anestesia espinal/epidural: Anestesia espinal/epidural.

Forma de Administración:

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

-Técnica para la inyección subcutánea: La inyección debe ser administrada preferiblemente cuando el paciente esté acostado. Enoxaparina sódica se administra por inyección subcutánea profunda. Cuando se usan jeringas precargadas de 20 mg y 40 mg no expulse la burbuja de aire de la jeringa previamente a la inyección, para evitar la pérdida de fármaco.

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

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

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

- Para el bolus inicial de 30 mg, utilizando una jeringa precargada y graduada de Enoxaparina sódica, desechar el volumen sobrante de manera que queden

únicamente 30 mg (0,3 ml) en la jeringa. Entonces la dosis de 30 mg puede inyectarse directamente en la línea intravenosa.

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

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

Para obtener una solución de 3 mg/ml, utilizando una jeringa precargada de 60 mg de enoxaparina sódica, se recomienda utilizar una bolsa de infusión de 50 ml (i.e. usando o una solución salina normal (0,9%) o 5% de dextrosa en agua) de la siguiente manera: Extraer 30 ml de la bolsa de perfusión con una jeringa y deséchelo. Inyecte la totalidad del contenido de la jeringa de 60 mg de enoxaparina sódica en los restantes 20 ml de la bolsa. Agitar suavemente el contenido de la bolsa. Extraiga con una jeringa el volumen requerido de solución diluida en la línea intravenosa.

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

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

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

Antecedentes o sospecha de trombocitopenia inducida por heparina mediada inmunológicamente (TIH). Hemorragia activa o incremento del riesgo de sangrado debido a alteraciones de la hemostasia.

Trastorno grave de la función hepática o pancreática.
Daños o intervenciones quirúrgicas en el sistema nervioso central, ojos y oídos que hayan tenido lugar en los últimos 2 meses.

Coagulación Intravascular Diseminada (CID) atribuible a una trombocitopenia inducida por heparina.

Endocarditis bacteriana aguda y endocarditis lenta.

Lesiones orgánicas susceptibles de sangrar (ej.: úlcera péptica activa, accidente cerebrovascular hemorrágico, aneurismas o neoplasias cerebrales).

Precauciones y Advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo

No administrar por vía intramuscular.

Debido al riesgo de hematoma durante la administración de bemiparina, debería evitarse la inyección intramuscular de otros agentes.

Cuando se administran dosis de bemiparina 2500 UI en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 80 ml/min) no parece necesario un ajuste de dosis, aunque se debe tener precaución debido a que los datos disponibles son limitados. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) puede verse afectada la farmacocinética de bemiparina. Se recomienda un control clínico regular en esta población.

Cuando se administran dosis de bemiparina 3500 UI en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), la farmacocinética de bemiparina podría verse afectada. Se recomienda un control clínico regular en esta población. Debe realizarse una valoración cuidadosa del riesgo de hemorragias y trombosis en estos pacientes antes de iniciar el tratamiento.

En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina 30-80 ml/min) no parece necesario realizar un ajuste de la dosis, aunque se recomienda un seguimiento clínico cuidadoso

Se recomienda tener precaución en los casos de insuficiencia hepática, hipertensión arterial no controlada, antecedentes de úlcera gastroduodenal, trombocitopenia, nefrolitiasis y/o uretrolitiasis, enfermedad vascular de coroides y retina, o cualquier otra lesión orgánica susceptible de sangrar, o en pacientes sometidos a anestesia espinal o epidural y/o punción lumbar.

Bemiparina, al igual que otras HBPM, puede suprimir la secreción suprarrenal de la aldosterona ocasionando una hiperpotasemia, especialmente en pacientes con diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, antecedentes de acidosis metabólica, niveles elevados de potasio en plasma o aquellos que estén recibiendo fármacos ahorradores de potasio. El riesgo de hiperpotasemia parece aumentar con la duración de la terapia pero es normalmente reversible. Deben medirse los electrolitos séricos en pacientes de riesgo antes de comenzar la terapia con bemiparina y controlarlos regularmente a partir de ese momento especialmente si el tratamiento se prolonga más de 7 días.

Se han comunicado casos de trombocitopenia transitoria leve (tipo I) al inicio del tratamiento con heparina con recuento de plaquetas entre 100.000/mm³ y 150.000/mm³ debido a una activación plaquetaria temporal. Por regla general no se producen complicaciones y el tratamiento puede continuar.

En raras ocasiones se han observado casos de trombocitopenia grave mediada por anticuerpos (tipo II) con recuentos de plaquetas claramente inferiores a 100.000/mm³. Estos efectos suelen aparecer entre el 5º y el 21º día de tratamiento, aunque pueden manifestarse mucho antes si hay antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina.

Por ello, antes de comenzar la administración de bemiparina, se recomienda efectuar un recuento de plaquetas en el primer día de tratamiento y posteriormente de forma regular cada 3 ó 4 días, y al final del tratamiento. En la práctica, el tratamiento deberá interrumpirse de forma inmediata y se iniciará una terapia alternativa, si se observa una reducción significativa de las plaquetas (30-50%) asociada con resultados positivos o desconocidos del test in-vitro de anticuerpos plaquetarios en presencia de bemiparina, otras HBPM y/o heparinas.

Se han descrito con bemiparina, al igual que con otras heparinas, algunos casos de necrosis cutánea, precedida, a veces, por púrpura o lesiones eritematosas dolorosas. En tales casos se aconseja suspender inmediatamente el tratamiento.

En pacientes sometidos a anestesia epidural o espinal o a punción lumbar, la administración de heparina con fines profilácticos se ha asociado muy raramente a la aparición de hematomas epidurales o espinales, con el resultado final de parálisis prolongada o permanente. Este riesgo se incrementa por el uso de catéteres epidurales o espinales para anestesia, la administración concomitante de medicamentos con acción sobre la coagulación como antiinflamatorios no esteroideos (AINES), antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes, y por las punciones traumáticas o repetidas.

A la hora de decidir el intervalo de tiempo que debe transcurrir entre la administración de heparina a dosis profilácticas y la inserción o retirada de un catéter espinal o epidural, deben tenerse en cuenta las características del paciente y del producto. La siguiente dosis de bemiparina deberá ser administrada al menos 4 horas después de la extracción del catéter. La siguiente dosis deberá retrasarse hasta que la intervención quirúrgica haya finalizado.

Si bajo criterio médico se decide administrar tratamiento anticoagulante durante un procedimiento anestésico espinal o epidural debe extremarse la vigilancia del paciente y realizar controles frecuentes, para detectar precozmente cualquier signo o síntoma de déficit neurológico, como dolor de espalda, déficit sensorial y motor (entumecimiento y debilidad de extremidades inferiores) y trastornos funcionales del intestino o vejiga. El personal de enfermería debe ser entrenado para detectar tales signos y síntomas. Así mismo, se advertirá a los pacientes de que informen inmediatamente al médico o personal de enfermería si experimentan cualquiera de los síntomas antes descritos.

Si se sospecha la aparición de algún signo o síntoma sugestivo de hematoma espinal o epidural, deben realizarse las pruebas diagnósticas con carácter de urgencia e iniciar un tratamiento urgente, incluyendo la descompresión medular.

Reacciones Adversas:

La reacción adversa más frecuente es hematoma y/o equimosis en el lugar de la inyección, que ocurre aproximadamente en el 15% de los pacientes que reciben Hibor.

La aparición de osteoporosis se ha asociado con tratamientos a largo plazo con heparinas.

Las reacciones adversas se indican por clasificación de órganos y sistemas y frecuencia:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

La frecuencia de reacciones adversas comunicadas con bemiparina es similar a las comunicadas con otras HBPMs y se cita a continuación.

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Complicaciones hemorrágicas (piel, mucosas, heridas, tracto gastrointestinal y urogenital)	Trombocitopenia transitoria leve (tipo I) (ver sección 4.4)	Trombocitopenia grave (tipo II) (ver sección 4.4)	
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones alérgicas cutáneas (urticaria, prurito).	Reacciones anafilácticas (náuseas, vómitos, fiebre, disnea, broncoespasmo, edema de glotis, hipotensión, urticaria, prurito)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					Hipopotasemia (ver sección 4.4)
Trastornos hepatobiliares		Elevación moderada y transitoria de los niveles de transaminasas (Aspartato aminotransferasa: AST, Alanino aminotransferasa: ALT) y gamma-glutamyl transpeptidasa (GGT)			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				Necrosis cutánea en el lugar de la inyección (ver sección 4.4)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Equimosis, hematoma, y dolor en el lugar de la inyección			Hematomas espinales y epidurales tras anestesia epidural o espinal y punción lumbar. Estos hematomas han causado diferentes grados de déficit neurológico, incluyendo parálisis prolongada o permanente (ver sección 4.4)	

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

Interacciones: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones de bemiparina sódica con otros fármacos, por lo que la información de este apartado se deriva de los datos disponibles para otras heparinas de bajo peso molecular.

No se recomienda la administración concomitante de bemiparina con los siguientes fármacos:

Antagonistas de la vitamina K y otros anticoagulantes, ácido acetilsalicílico, otros salicilatos y antiinflamatorios no esteroideos, ticlopidina, clopidogrel y otros agentes antiagregantes plaquetarios, glucocorticoides sistémicos y dextrano.

Todos estos fármacos potencian el efecto farmacológico de bemiparina, ya que interfieren con los mecanismos de la coagulación y/o la función plaquetar, con el consiguiente incremento del riesgo de sangrado. Cuando sea imprescindible dicha asociación, deberá realizarse un cuidadoso control analítico y clínico.

Los fármacos que incrementan la concentración de potasio sérico sólo se deberían tomar bajo supervisión médica especial.

La interacción de la heparina con la nitroglicerina intravenosa (que puede resultar en un descenso de su eficacia), no debe descartarse en el caso de la bemiparina.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:
Posología y forma de administración

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

Posología

Adultos

Cirugía general con riesgo moderado de tromboembolismo venoso:

El día de la intervención, se administrarán 2.500 UI anti-Xa por vía subcutánea (sc), 2 horas antes de la cirugía o 6 horas después. Los días siguientes, se administrarán 2.500 UI anti-Xa vía sc, cada 24 horas.

Cirugía ortopédica con alto riesgo de tromboembolismo venoso:

El día de la intervención, se administrarán 3.500 UI anti-Xa vía sc, 2 horas antes de la cirugía o 6 horas después. Los días siguientes, se administrarán 3.500 UI anti-Xa vía sc, cada 24 horas.

El tratamiento profiláctico debe seguirse según criterio del médico, durante el periodo de riesgo o hasta la completa movilización del paciente. Como norma general, se considera necesario mantener el tratamiento profiláctico al menos durante 7 a 10 días después de la intervención y hasta que el riesgo de tromboembolismo haya disminuido.

Prevención de la enfermedad tromboembólica en pacientes no quirúrgicos:

La posología recomendada de bemiparina es de 2.500 UI/día o de 3.500 UI/día vía sc, según que el conjunto de factores de riesgo que presente el paciente lo definan como de moderado o de alto riesgo tromboembólico.

El tratamiento profiláctico debe continuarse, según criterio del médico, durante el periodo de riesgo o hasta la completa movilización del paciente.

Prevención secundaria de la recurrencia de tromboembolismo venoso en pacientes con trombosis venosa profunda y factores de riesgo transitorios:

En pacientes que hayan recibido tratamiento anticoagulante por una trombosis venosa profunda con o sin embolia pulmonar, como alternativa terapéutica a la administración de anticoagulantes orales o en casos de contraindicación de su uso, se podrá administrar Hibor® a la dosis fija de 3.500 UI/día, hasta un periodo máximo de 3 meses de duración.

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

En los pacientes sometidos a sesiones de hemodiálisis repetidas, de no más de 4 horas de duración y sin riesgo hemorrágico, la prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea se obtiene inyectando una única dosis en forma de bolus en la línea arterial del circuito de diálisis al comienzo de la sesión de diálisis. Para pacientes con peso inferior a 60 kg, la dosis a administrar será de 2.500 UI, mientras que para pesos superiores a 60 kg, la dosis a administrar será de 3.500 UI.

Población pediátrica

Hibor no está recomendado para uso en niños menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Ancianos

No se requiere ajuste de dosis, a menos que la función renal esté alterada

Insuficiencia renal

Para dosis diarias de bemiparina 2500 UI en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 80 ml/min): los limitados datos disponibles sugieren que no es necesario un ajuste de la dosis (ver sección 5.2). Se recomienda un seguimiento clínico cuidadoso. Debe considerarse la medida de los niveles anti-Xa sobre las 4 horas tras la administración de la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave.

Para dosis diarias de bemiparina 3500 UI:

En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina 30-80 ml/min) no se requiere ajuste de dosis. Sin embargo, se recomienda un seguimiento clínico cuidadoso.

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) la farmacocinética de bemiparina puede verse afectada. El médico debe evaluar de manera individual el riesgo trombótico y hemorrágico en estos pacientes. En algunos casos, puede ser necesario ajustar la dosis. De acuerdo a los datos farmacocinéticos disponibles limitados se recomienda una reducción de la dosis diaria de hasta 2500 UI s.c. Se recomienda un seguimiento clínico cuidadoso. Debe considerarse realizar una medida de los niveles anti-Xa sobre las 4 horas de la administración de una dosis.

Insuficiencia hepática: No hay datos suficientes para recomendar un ajuste de la dosis de bemiparina en este grupo de pacientes.

Forma de administración.

Técnica de la inyección subcutánea:

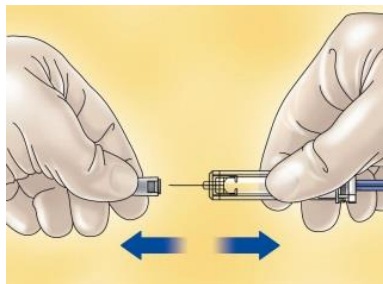
Debe seguir estos pasos:

Lávese bien las manos. El paciente debe estar sentado o tumbado en una posición cómoda en el momento de la administración de Hibor.

La administración de Hibor® por vía subcutánea se realiza inyectando la jeringa en el tejido celular subcutáneo de la cintura abdominal anterolateral o posterolateral, a 5 centímetros del ombligo y de cualquier cicatriz o moratón. Limpie bien la piel de esa zona.

Utilice cada día sitios diferentes para la inyección, por ejemplo, primero en el lado izquierdo y la próxima vez en el derecho.

Quite el capuchón que tapa la aguja de la jeringa de Hibor®.



Para mantener la aguja estéril, asegúrese de que no toca nada.
La jeringa precargada ya está lista para su uso.
Antes de la inyección, las jeringas no deben ser purgadas, porque puede perder medicamento.



Coja la jeringa con una mano y con la otra, usando los dedos índice y pulgar, coja un pellizco de la zona de piel que había limpiado para formar un pliegue.
Introduzca la aguja entera en el pliegue de piel manteniendo la jeringa lo más erguida posible sobre la superficie del cuerpo, en un ángulo de 90°.
Empuje el vástago asegurándose de que mantiene el pliegue de piel en la misma posición hasta que el vástago esté abajo del todo.



Retire la jeringa del lugar de la inyección manteniendo el dedo sobre el vástago del émbolo y la jeringa erguida. Suelte el pliegue de piel.



Para jeringas con dispositivo de seguridad: Oriente la aguja lejos de usted y de cualquiera que se encuentre presente, active el sistema de seguridad presionando firmemente sobre el vástago del émbolo. La funda protectora cubrirá automáticamente la aguja y se percibirá un clic audible que confirmará la activación del protector.



Deseche inmediatamente la jeringa arrojándola al contenedor de objetos punzantes más cercano (la aguja hacia dentro), cierre bien el contenedor con la tapa y póngalo fuera del alcance de los niños.



Advertencias:

El sistema de seguridad sólo puede activarse una vez que se ha vaciado la jeringa. La activación del sistema de seguridad sólo debe efectuarse tras retirar la aguja de la piel del paciente.

No reutilice la protección de la aguja tras la inyección. La activación del sistema de seguridad puede salpicar una mínima cantidad de líquido. Para su máxima seguridad, active el sistema de seguridad orientándolo hacia abajo y lejos de usted y de cualquiera que esté presente.

No frote la piel donde se ha puesto la inyección. Esto ayudará a evitar que salgan moratones.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia:

- Evaluación Farmacológica
- Inserto Versión Abril 2018
- Información Para Prescribir Versión 12/2015

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que en cuanto a lo relacionado con calidad, se deben aclarar los aspectos que se relacionaran y detallaran en el acto administrativo.

En cuanto a la seguridad y eficacia, la Sala considera que el interesado debe allegar información relacionada con la inmunogenicidad del producto de la referencia.

Adicionalmente, debe aclarar en el inserto lo relacionado con reportar los eventos adversos a la agencia española y al INVIMA.

En cuanto al plan de gestión del riesgo, una vez revisada la versión 1.1., se considera que cumple con lo requerido para el producto de la referencia y se solicita informar al grupo de Farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presentan durante la comercialización del producto.

**3.2.3.2. HIBOR 5000 U.I. ®
HIBOR 7500 U.I. ®
HIBOR 10000 U.I. ®**

Expediente : 19992122
Radicado : 20181089479/20181113308
Fecha : 08/05/2018
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.
Fabricante : Rovi Contract Manufacturing, S.L

Composición:

- Cada Jeringa Prellenada por 0.2mL contiene 5000 UI de Bemiparina Sódica
- Cada Jeringa Prellenada por 0.2mL contiene 7500 UI de Bemiparina Sódica
- Cada Jeringa Prellenada por 0.2mL contiene 10000 UI de Bemiparina Sódica

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Hibor se utiliza para prevenir coágulos de sangre (por ejemplo, en venas de las piernas y/o de los pulmones) que puedan aparecer en pacientes sometidos a cirugía general y ortopédica, en pacientes no sometidos a intervención quirúrgica pero que tengan riesgo elevado o moderado de sufrir coágulos y en pacientes que ya han sufrido coágulos anteriormente y que tengan factores de riesgo transitorios.

También se utiliza para prevenir la formación de coágulos en el circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a bemiparina sódica, heparina, sustancias de origen porcino o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Antecedentes o sospecha de trombocitopenia inducida por heparina mediada inmunológicamente (TIH)
- Hemorragia activa o incremento del riesgo de sangrado debido a alteraciones de la hemostasia.
- Trastorno grave de la función hepática o pancreática.
- Daños o intervenciones quirúrgicas en el sistema nervioso central, ojos y oídos que hayan tenido lugar en los últimos 2 meses.
- Coagulación Intravascular Diseminada (CID) atribuible a una trombocitopenia inducida por heparina.
- Endocarditis bacteriana aguda y endocarditis lenta.
- Lesiones orgánicas susceptibles de sangrar (ej.: úlcera péptica activa, accidente cerebrovascular hemorrágico, aneurismas o neoplasias cerebrales).

Precauciones y Advertencias:

No administrar por vía intramuscular.

Debido al riesgo de hematoma durante la administración de bemiparina, debería evitarse la inyección intramuscular de otros agentes.

Cuando se administran dosis de bemiparina 2500 UI en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 80 ml/min) no parece necesario un ajuste de dosis, aunque se debe tener precaución debido a que los datos disponibles son limitados. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) puede verse afectada la farmacocinética de bemiparina. Se recomienda un control clínico regular en esta población.

Cuando se administran dosis de bemiparina 3500 UI en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), la farmacocinética de bemiparina

podría verse afectada. Se recomienda un control clínico regular en esta población. Debe realizarse una valoración cuidadosa del riesgo de hemorragias y trombosis en estos pacientes antes de iniciar el tratamiento.

En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina 30-80 ml/min) no parece necesario realizar un ajuste de la dosis, aunque se recomienda un seguimiento clínico cuidadoso

Se recomienda tener precaución en los casos de insuficiencia hepática, hipertensión arterial no controlada, antecedentes de úlcera gastroduodenal, trombocitopenia, nefrolitiasis y/o uretrolitiasis, enfermedad vascular de coroides y retina, o cualquier otra lesión orgánica susceptible de sangrar, o en pacientes sometidos a anestesia espinal o epidural y/o punción lumbar.

Bemiparina, al igual que otras HBPM, puede suprimir la secreción suprarrenal de la aldosterona ocasionando una hiperpotasemia, especialmente en pacientes con diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, antecedentes de acidosis metabólica, niveles elevados de potasio en plasma o aquellos que estén recibiendo fármacos ahorradores de potasio. El riesgo de hiperpotasemia parece aumentar con la duración de la terapia pero es normalmente reversible. Deben medirse los electrolitos séricos en pacientes de riesgo antes de comenzar la terapia con bemiparina y controlarlos regularmente a partir de ese momento especialmente si el tratamiento se prolonga más de 7 días.

Se han comunicado casos de trombocitopenia transitoria leve (tipo I) al inicio del tratamiento con heparina con recuento de plaquetas entre 100.000/mm³ y 150.000/mm³ debido a una activación plaquetaria temporal. Por regla general no se producen complicaciones y el tratamiento puede continuar.

En raras ocasiones se han observado casos de trombocitopenia grave mediada por anticuerpos (tipo II) con recuentos de plaquetas claramente inferiores a 100.000/mm³. Estos efectos suelen aparecer entre el 5º y el 21º día de tratamiento, aunque pueden manifestarse mucho antes si hay antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina.

Por ello, antes de comenzar la administración de bemiparina, se recomienda efectuar un recuento de plaquetas en el primer día de tratamiento y posteriormente de forma regular cada 3 ó 4 días, y al final del tratamiento. En la práctica, el tratamiento deberá interrumpirse de forma inmediata y se iniciará una terapia alternativa, si se observa una reducción significativa de las plaquetas (30-50%) asociada con resultados positivos o desconocidos del test in-vitro de anticuerpos plaquetarios en presencia de bemiparina, otras HBPM y/o heparinas.

Se han descrito con bemiparina, al igual que con otras heparinas, algunos casos de necrosis cutánea, precedida, a veces, por púrpura o lesiones eritematosas dolorosas. En tales casos se aconseja suspender inmediatamente el tratamiento.

En pacientes sometidos a anestesia epidural o espinal o a punción lumbar, la administración de heparina con fines profilácticos se ha asociado muy raramente a la aparición de hematomas epidurales o espinales, con el resultado final de parálisis prolongada o permanente. Este riesgo se incrementa por el uso de catéteres epidurales o espinales para anestesia, la administración concomitante de medicamentos con acción sobre la coagulación como antiinflamatorios no esteroideos (AINES), antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes, y por las punciones traumáticas o repetidas.

A la hora de decidir el intervalo de tiempo que debe transcurrir entre la administración de heparina a dosis profilácticas y la inserción o retirada de un catéter espinal o epidural, deben tenerse en cuenta las características del paciente y del producto. La siguiente dosis de bemiparina deberá ser administrada al menos 4 horas después de la extracción del catéter. La siguiente dosis deberá retrasarse hasta que la intervención quirúrgica haya finalizado.

Si bajo criterio médico se decide administrar tratamiento anticoagulante durante un procedimiento anestésico espinal o epidural debe extremarse la vigilancia del paciente y realizar controles frecuentes, para detectar precozmente cualquier signo o síntoma de déficit neurológico, como dolor de espalda, déficit sensorial y motor (entumecimiento y debilidad de extremidades inferiores) y trastornos funcionales del intestino o vejiga. El personal de enfermería debe ser entrenado para detectar tales signos y síntomas. Así mismo, se advertirá a los pacientes de que informen inmediatamente al médico o personal de enfermería si experimentan cualquiera de los síntomas antes descritos.

Si se sospecha la aparición de algún signo o síntoma sugestivo de hematoma espinal o epidural, deben realizarse las pruebas diagnósticas con carácter de urgencia e iniciar un tratamiento urgente, incluyendo la descompresión medular.

Reacciones Adversas: La reacción adversa más frecuente es hematoma y/o equimosis en el lugar de la inyección, que ocurre aproximadamente en el 15% de los pacientes que reciben Hibor.

La aparición de osteoporosis se ha asociado con tratamientos a largo plazo con heparinas.

Las reacciones adversas se indican por clasificación de órganos y sistemas y frecuencia:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

- Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

La frecuencia de reacciones adversas comunicadas con bemiparina es similar a las comunicadas con otras HBPMs y se cita a continuación.

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Complicaciones hemorrágicas (piel, mucosas, heridas, tracto gastrointestinal y urogenital)	Trombocitopenia transitoria leve (tipo I) (ver sección 4.4)	Trombocitopenia grave (tipo II) (ver sección 4.4)	
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones alérgicas cutáneas (urticaria, prurito).	Reacciones anafilácticas (náuseas, vómitos, fiebre, disnea, broncoespasmo, edema de glotis, hipotensión, urticaria, prurito)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					Hipertensión (ver sección 4.4)
Trastornos hepatobiliares		Elevación moderada y transitoria de los niveles de transaminasas (Aspartato aminotransferasa: AST, Alanino aminotransferasa: ALT) y gamma-glutamilo transaminasa (GGT)			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				Necrosis cutánea en el lugar de la inyección (ver sección 4.4)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Equimosis, hematoma, y dolor en el lugar de la inyección			Hematomas espinales y epidurales tras anestesia epidural o espinal y punción lumbar. Estos hematomas han causado diferentes grados de déficit neurológico, incluyendo parálisis prolongada o permanente (ver sección 4.4)	

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones de bemiparina sódica con otros fármacos, por lo que la información de este apartado se deriva de los datos disponibles para otras heparinas de bajo peso molecular.

No se recomienda la administración concomitante de bemiparina con los siguientes fármacos:

Antagonistas de la vitamina K y otros anticoagulantes, ácido acetilsalicílico, otros salicilatos y antiinflamatorios no esteroideos, ticlopidina, clopidogrel y otros agentes antiagregantes plaquetarios, glucocorticoides sistémicos y dextrano.

Todos estos fármacos potencian el efecto farmacológico de bemiparina, ya que interfieren con los mecanismos de la coagulación y/o la función plaquetar, con el consiguiente incremento del riesgo de sangrado. Cuando sea imprescindible dicha asociación, deberá realizarse un cuidadoso control analítico y clínico.

Los fármacos que incrementan la concentración de potasio sérico sólo se deberían tomar bajo supervisión médica especial.

La interacción de la heparina con la nitroglicerina intravenosa (que puede resultar en un descenso de su eficacia), no debe descartarse en el caso de la bemiparina

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

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

Posología

Adultos

Cirugía general con riesgo moderado de tromboembolismo venoso:

El día de la intervención, se administrarán 2.500 UI anti-Xa por vía subcutánea (sc), 2 horas antes de la cirugía o 6 horas después. Los días siguientes, se administrarán 2.500 UI anti-Xa vía sc, cada 24 horas.

Cirugía ortopédica con alto riesgo de tromboembolismo venoso:

El día de la intervención, se administrarán 3.500 UI anti-Xa vía sc, 2 horas antes de la cirugía o 6 horas después. Los días siguientes, se administrarán 3.500 UI anti-Xa vía sc, cada 24 horas.

El tratamiento profiláctico debe seguirse según criterio del médico, durante el periodo de riesgo o hasta la completa movilización del paciente. Como norma general, se considera necesario mantener el tratamiento profiláctico al menos durante 7 a 10 días después de la intervención y hasta que el riesgo de tromboembolismo haya disminuido.

Prevención de la enfermedad tromboembólica en pacientes no quirúrgicos:

La posología recomendada de bemiparina es de 2.500 UI/día o de 3.500 UI/día vía sc, según que el conjunto de factores de riesgo que presente el paciente lo definan como de moderado o de alto riesgo tromboembólico.

El tratamiento profiláctico debe continuarse, según criterio del médico, durante el periodo de riesgo o hasta la completa movilización del paciente.

Prevención secundaria de la recurrencia de tromboembolismo venoso en pacientes con trombosis venosa profunda y factores de riesgo transitorios:

En pacientes que hayan recibido tratamiento anticoagulante por una trombosis venosa profunda con o sin embolia pulmonar, como alternativa terapéutica a la administración de anticoagulantes orales o en casos de contraindicación de su uso, se podrá administrar Hibor a la dosis fija de 3.500 UI/día, hasta un periodo máximo de 3 meses de duración.

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

En los pacientes sometidos a sesiones de hemodiálisis repetidas, de no más de 4 horas de duración y sin riesgo hemorrágico, la prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea se obtiene inyectando una única dosis en forma de bolus en la línea arterial del circuito de diálisis al comienzo de la sesión de diálisis. Para pacientes con peso inferior a 60 kg, la dosis a administrar será de 2.500 UI, mientras que para pesos superiores a 60 kg, la dosis a administrar será de 3.500 UI.

Población pediátrica

Hibor no está recomendado para uso en niños menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Ancianos

No se requiere ajuste de dosis, a menos que la función renal esté alterada (Ver secciones: 4.2 Posología y forma de administración, Insuficiencia renal; 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo; 5.2 Propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia renal

(Ver secciones 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo y 5.2 Propiedades farmacocinéticas).

- Para dosis diarias de bemiparina 2500 UI en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 80 ml/min): los limitados datos disponibles sugieren que no es necesario un ajuste de la dosis (ver sección 5.2). Se recomienda un seguimiento clínico cuidadoso. Debe considerarse la medida de los niveles anti-Xa sobre las 4 horas tras la administración de la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave.
- Para dosis diarias de bemiparina 3500 UI:
 - En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina 30-80 ml/min) no se requiere ajuste de dosis. Sin embargo, se recomienda un seguimiento clínico cuidadoso.
 - En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) la farmacocinética de bemiparina puede verse afectada. El médico debe evaluar de manera individual el riesgo trombótico y hemorrágico en estos pacientes. En algunos casos, puede ser necesario ajustar la dosis. De acuerdo a los datos farmacocinéticos disponibles limitados (ver sección 5.2) se recomienda una reducción de la dosis diaria de hasta 2500 UI s.c. Se recomienda un seguimiento clínico cuidadoso. Debe considerarse realizar una medida de los niveles anti-Xa sobre las 4 horas de la administración de una dosis.

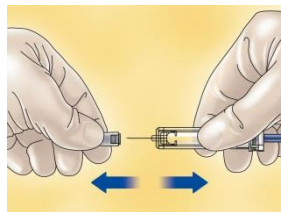
Insuficiencia hepática: No hay datos suficientes para recomendar un ajuste de la dosis de bemiparina en este grupo de pacientes.

Forma de administración.

Técnica de la inyección subcutánea:

Debe seguir estos pasos:

- Lávese bien las manos. El paciente debe estar sentado o tumbado en una posición cómoda en el momento de la administración de Hibor.
- La administración de Hibor por vía subcutánea se realiza inyectando la jeringa en el tejido celular subcutáneo de la cintura abdominal anterolateral o posterolateral, a 5 centímetros del ombligo y de cualquier cicatriz o moratón. Limpie bien la piel de esa zona.
- Utilice cada día sitios diferentes para la inyección, por ejemplo, primero en el lado izquierdo y la próxima vez en el derecho.
- Quite el capuchón que tapa la aguja de la jeringa de Hibor.



- Para mantener la aguja estéril, asegúrese de que no toca nada.
- La jeringa precargada ya está lista para su uso.
- Antes de la inyección, las jeringas no deben ser purgadas, porque puede perder medicamento.



- Coja la jeringa con una mano y con la otra, usando los dedos índice y pulgar, coja un pellizco de la zona de piel que había limpiado para formar un pliegue.
- Introduzca la aguja entera en el pliegue de piel manteniendo la jeringa lo más erguida posible sobre la superficie del cuerpo, en un ángulo de 90°.
- Empuje el vástago asegurándose de que mantiene el pliegue de piel en la misma posición hasta que el vástago esté abajo del todo.



- Retire la jeringa del lugar de la inyección manteniendo el dedo sobre el vástago del émbolo y la jeringa erguida. Suelte el pliegue de piel.



- Para jeringas con dispositivo de seguridad: Oriente la aguja lejos de usted y de cualquiera que se encuentre presente, active el sistema de seguridad presionando firmemente sobre el vástago del émbolo. La funda protectora cubrirá automáticamente la aguja y se percibirá un clic audible que confirmará la

activación del protector.



- Deseche inmediatamente la jeringa arrojándola al contenedor de objetos punzantes más cercano (la aguja hacia dentro), cierre bien el contenedor con la tapa y póngalo fuera del alcance de los niños.



Advertencias:

- El sistema de seguridad sólo puede activarse una vez que se ha vaciado la jeringa.
- La activación del sistema de seguridad sólo debe efectuarse tras retirar la aguja de la piel del paciente.
- No reutilice la protección de la aguja tras la inyección.
- La activación del sistema de seguridad puede salpicar una mínima cantidad de líquido. Para su máxima seguridad, active el sistema de seguridad orientándolo hacia abajo y lejos de usted y de cualquiera que esté presente.
- No frote la piel donde se ha puesto la inyección. Esto ayudará a evitar que salgan moratones.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia:

- Evaluación Farmacológica
- Inserto Versión Abril 2018
- Resumen de las Características del Producto Versión 12/2015

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que en cuanto a lo relacionado con calidad, se

deben aclarar los aspectos que se relacionaran y detallaran en el acto administrativo.

En cuanto a la seguridad y eficacia, la Sala considera que el interesado debe allegar información relacionada con la inmunogenicidad del producto de la referencia.

Adicionalmente, debe aclarar en el inserto lo relacionado con reportar los eventos adversos a la agencia española y al INVIMA.

En cuanto al plan de gestión del riesgo, una vez revisada la versión 1.1., se considera que cumple con lo requerido para el producto de la referencia y se solicita informar al grupo de Farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presentan durante la comercialización del producto.

3.2.3.3. SURVANTA® 8mL

Expediente : 44762
 Radicado : 20181088555
 Fecha : 07/05/2018
 Interesado : AbbVie S.A.S.
 Fabricante : AbbVie Inc.

Composición: Cada Vial por 8mL contiene 200mg de Fosfatidilcolina Disaturada (88 a 124 mg)-Acidos Grasos Libres (11,2 a 28,0 mg)-Triglicéridos (4,0 a 14,0 mg) : Fosfolípidos Totales (25mg/mL)

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Coadyuvante en la prevención y tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria del neonato prematuro (enfermedad de membrana hialina.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes

Precauciones y Advertencias:
 Advertencias

Beractant está previsto sólo para administración intratraqueal.

Beractant puede afectar rápidamente la oxigenación y el compliance pulmonar. Por consiguiente, su uso debe restringirse al ambiente clínico altamente supervisado donde

haya disponibilidad inmediata de clínicos experimentados en intubación, manejo del ventilador y cuidado general del infante prematuro. Los infantes que reciben beractant deben ser controlados frecuentemente a través de mediciones transcutáneas o arteriales del oxígeno sistémico y del dióxido de carbono.

Durante el procedimiento de dosificado, se han reportado episodios transitorios de bradicardia y reducida saturación de oxígeno.

Si ocurre esto, se debe suspender el procedimiento de dosificado e iniciar medidas adecuadas para aliviar la condición. Después de la estabilización del paciente se debe reiniciar el procedimiento de dosificación.

Precauciones

Generales

Pueden ocurrir transitoriamente después de la administración estertores y sonidos de respiración húmeda. No es necesaria la succión endotraqueal ni otra acción correctiva, a menos que haya signos bien definidos de obstrucción de las vías aéreas.

Se observó incrementada probabilidad de sepsis hospitalaria post-tratamiento, en los infantes tratados con beractant, en los estudios clínicos controlados (Tabla 3). El riesgo incrementado de sepsis entre los infantes tratados con beractant no estuvo asociado con incrementada mortalidad entre estos infantes. Los organismos desencadenantes fueron similares en los infantes tratados y en los tomados como control. No hubo diferencia significativa entre los grupos en la tasa de infecciones post-tratamiento además de la sepsis.

No se evaluó el uso del beractant en infantes menores de 600 g de peso al nacer o con peso al nacer mayor de 1.750 g, en los estudios controlados. No existe experiencia controlada con el uso del beractant en conjunción con terapias experimentales para el SIR (por ejemplo, alta frecuencia de ventilación u oxigenación extracorpórea de membrana).

No se dispone de información sobre los efectos de dosis diferentes a 100 mg de fosfolípidos/Kg, los efectos de más de 4 dosis, los efectos de un dosificado más frecuente de cada 6 horas, ni los efectos de la administración después de las primeras 48 horas de nacidos.

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Se administró beractant en dosis hasta de 500 mg de fosfolípidos/Kg/día vía subcutánea, a ratas recién nacidas, por 5 días. Las ratas se reprodujeron normalmente y no hubo efectos adversos observables en sus crías.

Los estudios de mutagenicidad fueron negativos. No se han efectuado estudios de carcinogenicidad con el beractant.

Reacciones Adversas:

Las experiencias adversas reportadas más usualmente estuvieron asociadas con el procedimiento de dosificado.

En los estudios clínicos controlados multidosis, cada dosis del beractant se dividió en 4 cuartos de dosis. Cada cuarto de dosis se instiló a través de un catéter insertado en el tubo endotraqueal, desconectando brevemente la sonda endotraqueal del ventilador. Ocurrió bradicardia transitoria con el 11,9% de las dosis. Se observó desaturación de oxígeno con el 9,8% de las dosis.

Ocurrieron otras reacciones durante el procedimiento de dosificado con menos del 1% de las dosis que incluyeron: reflujo por la sonda endotraqueal, palidez, vasoconstricción, hipotensión, bloqueo de la sonda endotraqueal, hipertensión, hipocapnia, hipercapnia y apnea. No ocurrieron muertes durante el procedimiento de dosificado y todas las reacciones se resolvieron con tratamiento sintomático.

Un estudio clínico comparó el régimen de administración de dividir la dosis en cuartos, como se anotó anteriormente, con la administración de dos mitades de la dosis, con interrupción de la ventilación, como se describió anteriormente y la administración de dos mitades de dosis, acompañada por el paso a través del catéter de una válvula de succión neonatal en la sonda endotraqueal, sin interrumpir la ventilación. Con la primera dosis se observó reflujo por la sonda endotraqueal, que fue significativamente menor en el grupo con el régimen del cuarto de dosis ($p = 0,007$) que en el grupo con ventilación ininterrumpida. Con la primera dosis hubo significativamente menos desaturación de oxígeno en el grupo con ventilación ininterrumpida ($p = 0,008$), que en el otro grupo que recibió dos mitades de la dosis. No hubo diferencias en estos eventos después de la dosis subsecuente y tampoco se observaron diferencias en la frecuencia cardíaca después de algunas dosis (ver los 'Procedimientos de dosificado').

La ocurrencia de enfermedades concomitantes, común en infantes prematuros, se evaluó en los estudios controlados. Las tasas en todos los estudios controlados aparecen en la tabla 3.

Tabla 3:

Todos los estudios controlados			
Evento simultáneo	Beractant (%)	Control (%)	Valor 'p' (*)

▪ Conducto arterioso evidente	46,9	47,1	0,814
▪ Hemorragia intracraneana	48,1	45,2	0,241
▪ Hemorragia intracraneana severa	24,1	23,3	0,693
▪ Fugas pulmonares de aire	10,9	24,7	<0,001
▪ Enfisema pulmonar intersticial	20,2	38,4	<0,001
▪ Enterocolitis necrosante	6,1	5,3	0,427
▪ Apnea	65,4	59,6	0,283
▪ Apnea severa	46,1	42,5	0,114
▪ Sepsis post-tratamiento	20,7	16,1	0,019
▪ Infección post-tratamiento	10,2	9,1	0,345
▪ Hemorragia pulmonar	7,2	5,3	0,166
(*) Valor 'p' comparando los grupos en los estudios controlados			

Cuando se combinaron todos los estudios controlados, no hubo diferencia en la hemorragia intracraneana. No obstante, en uno de los estudios unidos de salvamento y en uno de los estudios multidos de prevención, la tasa de hemorragia intracraneana fue significativamente más alta en los pacientes con beractant que en los pacientes control (63,3% frente al 30,8%, $P = 0,001$ y 48,8% frente a 34,2%, $P = 0,047$, respectivamente). La tasa en un tratamiento IND, que involucró aproximadamente 8.100 infantes, fue inferior que la observada en los estudios controlados.

En los estudios clínicos controlados, no hubo efecto del beractant sobre los resultados de las pruebas usuales de laboratorio: recuento de leucocitos, valores del sodio, potasio, bilirrubina y creatinina en suero.

Se analizaron más de 4.300 muestras de suero, tomadas antes y después del tratamiento, de aproximadamente 1.500 pacientes, con el inmunoanálisis Western Blot para anticuerpos de las proteínas SP-B y SP-C asociadas al tensioactivo. No se detectaron anticuerpos IgG ni IgM.

Se sabe que ocurren otras complicaciones diferentes en infantes prematuros. Se reportaron las condiciones siguientes en los estudios clínicos controlados. Las tasas de las complicaciones no fueron diferentes en los infantes tratados ni en los controles y ninguna de las complicaciones se atribuyó al beractant.

Reacciones adversas	
SISTEMA CORPORAL	Reacción observada
Sistema respiratorio	▪ Consolidación pulmonar
	▪ Sangre de la sonda endotraqueal
	▪ Deterioro después del destete
	▪ Descompensación respiratoria
	▪ Estenosis subglótica
	▪ Diafragma paralizado
	▪ Insuficiencia respiratoria
SISTEMA cardiovascular	▪ Hipotensión
	▪ Hipertensión
	▪ Taquicardia
	▪ Taquicardia ventricular
	▪ Trombosis aórtica
	▪ Insuficiencia cardíaca
	▪ Paro cardiorrespiratorio
	▪ Aumento del pulso apical
	▪ Circulación fetal persistente
	▪ Embolismo por aire
	▪ Retorno venoso pulmonar anómalo total
Sistema Gastrointestinal	▪ Distensión abdominal
	▪ Hemorragia
	▪ Perforaciones intestinales
	▪ Vólvulo (contorsión anormal del intestino)
	▪ Infarto del intestino
	▪ Intolerancia de la alimentación
	▪ Insuficiencia hepática
SISTEMA Renal	▪ Úlcera producida por estrés
	▪ Insuficiencia renal
Sistema hematológico	▪ Hematuria
	▪ Coagulopatía
Sistema nervioso central	▪ Trombocitopenia
	▪ Coagulación intravascular diseminada
Sistema nervioso central	▪ Convulsiones

SISTEMA CORPORAL	Reacción observada
Sistemas endocrino y metabólico	▪ Hemorragia adrenal
	▪ Secreción inadecuada de ADH
	▪ Hiperfosfatemia
Sistema músculo-esquelético	▪ Hernia inguinal
Efectos sistémicos	▪ Fiebre
	▪ Deterioro

Interacciones: No aplica

Vía de administración: Intratraqueal

Dosificación y Grupo etario:
Posología y modo de administración

Producto destinado sólo para administración intratraqueal.

El beractant debe ser administrado por clínicos o bajo la supervisión de clínicos experimentados en intubación, manejo del ventilador y cuidado general de infantes prematuros.

Pueden ocurrir mejorías marcadas en la oxigenación durante los minutos de administración del beractant. Por consiguiente, son esenciales la observación y el control clínico cuidadoso y frecuente de la oxigenación sistémica, para evitar la hiperoxia.

Se recomienda la revisión de los materiales de instrucción audiovisual que describen la posología y los procedimientos de administración, antes de aplicar el beractant. Por requisición están disponibles estos materiales.

Posología

Cada dosis de beractant corresponde a 100 mg de fosfolípidos/Kg de peso al nacer (4 mL/Kg). La carta de dosificación del Beractant muestra la dosificación total para un rango de peso de los infantes al nacer.

Carta de dosificación del beractant			
Peso (gramos)	Dosis total (mL)	Peso (gramos)	Dosis total (mL)
600 - 650	2,6	1301 - 1350	5,4
651 - 700	2,8	1351 - 1400	5,6
701 - 750	3,0	1401 - 1450	5,8
751 - 800	3,2	1451 - 1500	6,0
801 - 850	3,4	1501 - 1550	6,2
851 - 900	3,6	1551 - 1600	6,4
901 - 950	3,8	1601 - 1650	6,6
951 - 1000	4,0	1651 - 1700	6,8
1001 - 1050	4,2	1701 - 1750	7,0
1051 - 1100	4,4	1751 - 1800	7,2
1101 - 1150	4,6	1801 - 1850	7,4
1151 - 1200	4,8	1851 - 1900	7,6
1201 - 1250	5,0	1901 - 1950	7,8
1251 - 1300	5,2	1951 - 2000	8,0

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia:

- Evaluación Farmacológica
- Inserto Versión CCDS 01101207 (Folio 1252 – 1266)
- Información Para Prescribir Versión CCDS 01101207 (Folio 1267 - 1283)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que en cuanto a lo relacionado con calidad, se deben aclarar los aspectos que se relacionaran y detallaran en el acto administrativo.

Adicionalmente, debe aclarar en la información farmacológica el nombre o marca del producto con el que será comercializado en el país.

Adicionalmente, la Sala solicita se allegue un plan de gestión del riesgo que contemple todos los aspectos fundamentales para la evaluación; incluir dentro de

los riesgos fraudulencia y medidas de minimización establecidas para el mismo, dadas las situaciones presentadas en el país con el producto. Caracterizar los “problemas de seguridad” como riesgos identificados o potenciales con sus respectivas medidas de minimización del riesgo.

3.2.3.4. GREEN VIII LYOPHILIZED 250 UI

Expediente : 20028525
Radicado : 20181089765
Fecha : 08/05/2018
Interesado : Sociedad inversiones farmedicall
Fabricante : Green Croos Corporation

Composición: Cada vial contiene 250 UI de Factor VIII Antihemofílico

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para inyección

Indicaciones: Tratamiento de la hemofilia A con suministros de factor viii de coagulación de la sangre.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes. Adminístrese con precaución durante el embarazo, úsese bajo estricta vigilancia médica. Palpitaciones o cianosis si la infusión es administrada muy rápido. Los pacientes deben observarse cercanamente para signos o síntomas de trombosis intravascular o coagulación por la inyección de una gran cantidad. No use si el precipitado se observa después de la reconstitución y ni en combinación con otras preparaciones. Úsese dentro de una hora de la reconstitución.

Precauciones y Advertencias:

Green-viii inj., preparado a partir de plasma humano y con base científica actual, el riesgo de virus de infección por virus transmitidos por la sangre u otros patógenos (teóricamente cjd) no puede ser completamente eliminado en consecuencia, se recomiendan las vacunas adecuadas, como la hepatitis a, etc con hemofilia o paciente con inmunodeficiencia y el médico debe controlar regularmente la posibilidad de infección del paciente, además, como el riesgo de transmisión de infección viral no puede ser completamente eliminado debido al hecho de que la materia prima proviene del plasma humano, la explicación debe ser dado al paciente después de una revisión exhaustiva de la necesidad del uso, el uso mínimo debe ser considerado.

Precauciones Especiales

- a) pacientes con deficiencia de IgA (este producto puede causar anafilaxia en pacientes con anti-IgA)

- b) pacientes con anemia hemolítica o anemia por pérdida de sangre (la infección por parvovirus humano b19 puede ocurrir. en caso de infección b19, síntomas sistémicos críticos con fiebre y anemia aguda severa puede ocurrir.
- c) pacientes con incompetencia o inmunodeficiencia inmunológica (parvovirus humano b19) infección puede ocurrir. En caso de infección, puede producirse anemia continua).

Precauciones Generales

- d) el riesgo de hepatitis A Y B no se puede excluir. Los pacientes deben con enfermedad hepaticadeben ser controlados con un tratamiento adecuado.
- e) pueden aparecer síntomas anafilácticos. En consecuencia, se deben tomar precauciones antes de la próxima administración.
- f) los pacientes deben ser observados de cerca en busca de signos o síntomas de formación de inhibidores de la coagulación administración repetida.
- g) desde green-viii inj. Contiene fibrinógeno en su composición, la densidad del fibrinógeno podría ser extremadamente elevado.
- h) la anemia hemolítica puede ocurrir ocasionalmente cuando se administra a pacientes con tipo sangre A, B o AB
- i) el proceso de fraccionamiento de plasma actual no puede eliminar completamente o inactivar virus (humanos parvovirus b19, etc.). En consecuencia, existe la posibilidad de infección por virus de la administración de este producto. Se deben tomar precauciones especiales después de la administración.
- j) aunque se prepara un plan de seguridad para la prevención de la propagación de la infección, el riesgo de la infección no puede descartarse por completo ya que este producto se originó a partir de sangre humana. Esta debe ser explicada a los pacientes.

Reacciones Adversas:

Reacciones de hipersensibilidad, anafilaxia, shock

Interacciones:

Las interacciones con otras drogas no han sido evaluadas

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

- 1) Reconstituir green-viii inj. con agua para inyección 10 ml / 250 UI y 20 ml / 500 UI
- 2) Después de la reconstitución, inyecte 250 - 2,000 UI / 1-tiempo por vía intravenosa o por goteo-infusión.
- 3) La tasa de infusión no debe exceder los 5 ml / min.
- 4) Cada dosis se determina por el peso corporal, la edad y el estado de los pacientes

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia:

- Evaluación Farmacológica
- Inserto allegado bajo radicado No. 20181089765 (Folio 451 – 452)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que en cuanto a lo relacionado con calidad, se deben aclarar los aspectos que se relacionaran y detallaran en el acto administrativo.

La Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de los laboratorios de Microbiología de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías, Productos Biológicos los cuales serán especificados en el acto administrativo.

La Sala considera se allegue información actualizada de seguridad y eficacia que permita demostrar que el balance riesgo beneficio del producto se mantiene, en el que se incluya información de inmunogenicidad.

En cuanto al plan de gestión del riesgo el interesado debe incluir anemia hemofílica como riesgo, su respectiva caracterización y la información que se tenga sobre la incidencia.

La Sala llama la atención respecto a la presentación, organización y traducción de la información presentada.

3.2.3.5. NEURONOX® 100 UI

Expediente : 20049559
Radicado : 20181096862
Fecha : 17/05/2018
Interesado : Humax Pharmaceutical S.A
Fabricante : Medytonx Inc.

Composición: Cada vial contiene 100UI de Toxina Botulínica Tipo A Purificada Del Clostridium Botulinum (Cepa Hall)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones: Tratamiento de la hiperactividad muscular en las siguientes patologías:

Oftalmología: Blefaroespasma esencial benigno o asociado a distonía, estrabismo y distonía focal.

Neurología: Coadyuvante o alternativo en parálisis cerebral, tremor esencial que no ha respondido a otros tratamientos orales, espasticidad, distonías, mioclonías que cursen con fenómenos distónicos, espasmo hemifacial, cefalea tensional, torticollis espasmódica.

Urología: Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga.

Otorrinolaringología: Temblor palatal esencial, disfonía espasmódica.

Dermatología: Hiperhidrosis refractaria a tratamientos convencionales.

Traumatología/ortopedia: Coadyuvante en padecimientos espásticos, de cuello y espina dorsal asociado a contracturas patológicas que no han respondido a ninguna otra medida terapéutica.

Bruxismo temporo – maxilar.

Proctología: Fisura anal.

Gastroenterología: Acalasia en casos de que no pueda hacerse dilatación neumática o cirugía.

Tratamiento de líneas faciales hiperfuncionales.

Alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica

Contraindicaciones:

Neuronox® está contraindicado en individuos con hipersensibilidad conocida a la toxina botulínica tipo A o a cualquiera de sus excipientes, en presencia de miastenia gravis o síndrome de Lambert-Eaton, en presencia de infección en el sitio (o sitios) de inyección propuesto(s).

Neuronox® en el tratamiento de la hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga, disfunción de la vejiga, está también contraindicado en pacientes con infección del tracto urinario y en pacientes con retención urinaria aguda quienes no se realizan rutinariamente limpieza con auto-cateterización intermitente (CIC).

Precauciones y Advertencias:

Como el ingrediente activo del Neuronox® es la Toxina Botulínica Tipo A de Clostridium botulinum (neurotoxina derivada del Clostridium botulinum), la dosis y la frecuencia de administración recomendadas deben observarse con total precaución.

La seguridad y el uso efectivo de Neuronox® depende del correcto almacenamiento del producto, de la selección de una correcta dosis, y de la ejecución de técnicas apropiadas de reconstitución y aplicación de técnicas de administración.

Los médicos que administren Neuronox® deben conocer la anatomía neuromuscular del área involucrada, así como las alteraciones anatómicas causadas por procedimientos quirúrgicos previos. Deben evitarse las inyecciones de Neuronox® en estructuras anatómicas vulnerables.

Se requiere el conocimiento de las técnicas electromiográficas estándares para la administración del Neuronox®. No deben excederse ni la dosis ni la frecuencia de administración recomendadas para Neuronox®.

Debe tenerse precaución cuando Neuronox® se utiliza en presencia de inflamación en el sitio de inyección propuesto o cuando existe debilidad o atrofia excesiva en el músculo objetivo.

Como se espera con cualquier procedimiento que involucra inyecciones, se han reportado eventos de dolor localizado, inflamación, parestesia, hipoestesia, sensibilidad, hinchazón/edema, eritema, infección localizada, sangrado y/o formación de hematoma asociado con la inyección de toxina botulínica, incluyendo Neuronox®. Igualmente, el dolor y/o la ansiedad asociados con la aguja han resultado en respuesta vasovagal, incluyendo hipotensión sintomática temporal y síncope.

El Neuronox® debe ser administrado cuidadosamente en pacientes que estén bajo tratamiento con relajantes musculares (espectinomicina HCl, baclofeno, etc.), aminoglicósidos (sulfato de gentamicina, sulfato de neomicina, etc.), antibióticos polipéptidos (sulfato de polimixina B, etc.), antibióticos a base de tetraciclina, antibióticos a base de lincomicina (lincosamidas), agentes anticolinérgicos (butilbromuro de escopolamina, trihexifenidilo HCl, etc.), benzodiacepinas y medicamentos similares (diazepam, etizolam, etc.), medicamentos a base de benzamida (triapida HCl, sulpirida, etc.). Se puede aumentar la relajación muscular o se puede aumentar el riesgo de disfagia.

En algunos casos, se puede observar el efecto de la toxina botulínica, incluyendo Neuronox®, más allá del sitio de inyección. Se han reportado síntomas consistentes con el mecanismo de acción de la toxina botulínica, algunas horas o semanas posteriores a la inyección, incluyendo: astenia, debilidad muscular general, diplopía, ptosis, disfagia, disartria, debilidad facial, dificultad para hablar y deglutir, constipación, incontinencia urinaria, neumonía por aspiración y dificultad respiratoria. Estas reacciones pueden ser factores que atenten contra la vida, aunque también pueden ocurrir en pacientes con enfermedades de base y co-morbididades que pudieran hacerlos susceptibles a sufrir dichos síntomas y en pacientes tratados contra la espasticidad y otras condiciones, a los que se les han administrado altas dosis. Los pacientes (o sus cuidadores) deben ser advertidos de que deben buscar ayuda médica inmediata, en caso de presentarse alguna alteración en la deglución, el habla, la respiración o alguna otra condición asociada al uso de Neuronox®.

Eventos adversos serios, incluyendo resultados fatales, fueron reportados en pacientes que utilizaron otras toxinas botulínicas, cuando se inyectaron directamente en las glándulas salivares, región orofaríngea, esófago y estómago. No se han establecido la seguridad y eficacia para las indicaciones relacionadas con estos sitios de inyección. Algunos pacientes mostraron disfagia preexistente o debilidad significativa. El neumotórax asociado al proceso de inyección fue reportado luego de la administración de toxina botulínica cerca al tórax. Debe tenerse precaución cuando el Neuronox® es inyectado cerca a los pulmones, especialmente en los ápices. No se han comprobado aún, ni la seguridad ni la eficacia de Neuronox® para el tratamiento de blefaroespasmos, espasmo hemifacial y distonía cervical idiopática en niños menores de 12 años. No se han evaluado aún, ni la seguridad ni la eficacia de Neuronox® para el tratamiento de hiperhidrosis primaria de axila en niños menores de 18 años.

La disminución del parpadeo, luego de la inyección de toxina botulínica en el músculo orbicular, puede resultar en exposición de la córnea, defecto epitelial persistente y úlceras de la córnea, especialmente en pacientes con desórdenes del nervio craneal VII. Se debe realizar un examen meticuloso de la sensación de la córnea en ojos con cirugías previas; la inyección en el área del párpado inferior no debe aplicarse para evitar ectropión; y debe administrarse un tratamiento efectivo para cualquier defecto epitelial, incluyendo gotas para protección ocular, ungüentos, lentes de contacto, geles o cobertura del ojo con gasa u otros medios. Debido a la actividad anticolinérgica de la toxina botulínica, se debe tener precaución durante el tratamiento a pacientes con riesgo de glaucoma por el cierre angular, incluyendo pacientes con ángulos anatómicamente estrechos.

El tratamiento con toxina botulínica, no es eficaz para el estrabismo paralítico crónico, excepto para reducir la contractura del antagonista en conjunto con la reparación quirúrgica. Además, todavía existen dudas con la eficacia de la terapia con la toxina

botulínica en desviaciones de más de 50 dioptrías de prisma, en estrabismo restrictivo, en el síndrome de Duane con debilidad del recto lateral y en el estrabismo secundario, causado por excesiva resección quirúrgica del antagonista. Es posible que se requieran varias inyecciones a lo largo del tiempo, para incrementar la eficacia. Durante la administración de otra toxina botulínica para el tratamiento del estrabismo, se presentaron varios casos de hemorragia retrobulbar, comprometiendo la circulación retinal, debido a la penetración de la aguja en la órbita. También se ha presentado la penetración del globo ocular con agujas. Es necesario realizar una oftalmoscopia, para poder diagnosticar apropiadamente esta condición. Luego de inducir la parálisis en los músculos extraoculares, se puede presentar desorientación espacial, visión doble o desequilibrio postural. Estos síntomas pueden mejorar cubriendo el ojo afectado.

En raras ocasiones, se han reportado reacciones serias y/o inmediatas de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia y enfermedad del suero, pero se han reportado algunas otras manifestaciones de hipersensibilidad como sarpullido, edema de tejidos blandos y disnea, luego del uso de toxina botulínica, ya sea como medicamento único o en combinación con productos asociados a reacciones similares. En caso de una reacción similar, no se deben aplicar inyecciones adicionales y debe implementarse inmediatamente una terapia médica apropiada. Se reportó un caso fatal de anafilaxia asociado a la inyección de toxina botulínica diluida inapropiadamente en 5 mL de lidocaína al 1%. No se ha determinado la causalidad de la toxina botulínica, de la lidocaína o de ambos.

Las personas con enfermedades neurológicas del sistema nervioso periférico (como la esclerosis lateral amiotrófica o la neuropatía motora) o trastornos de las uniones neuromusculares (como la miastenia gravis o el síndrome de Lambert-Eaton), pueden estar en mayor riesgo de experimentar efectos sistémicos clínicamente significativos, incluyendo disfagia grave y compromiso respiratorio, por dosis típicas de toxina botulínica. La literatura médica publicada sobre inyección de otras toxinas botulínicas indica muy pocos casos de administración de toxina botulínica en pacientes con enfermedades neuromusculares conocidas o desconocidas, en las que los pacientes muestran extrema sensibilidad a los efectos sistémicos de las dosis clínicas típicas. En algunos de esos casos, la disfagia tuvo una duración de varios meses y dicha condición requirió la colocación de un tubo de alimentación gástrica. Al ser expuestos a dosis sumamente elevadas, los pacientes con trastornos neurológicos (como parálisis cerebral pediátrica o espasticidad del adulto) también pueden llegar a presentar un aumento del riesgo de efectos sistémicos clínicamente significativos.

La disfagia es un evento adverso frecuentemente reportado, luego de tratar pacientes con distonía cervical, con todos los tipos de toxinas botulínicas. Se deberá informar a los pacientes con distonía cervical sobre la posibilidad de experimentar disfagia que puede ser leve, pero podría ser grave. En esos pacientes, existen pocos reportes de casos de disfagia grave, suficientes para justificar la inserción de un tubo de

alimentación gástrica. Puede que la disfagia persista por dos a tres semanas después de la inyección, pero se ha reportado una duración de hasta 5 meses después de la inyección. Existen pocos reportes de casos en los que, luego de presentarse un diagnóstico de disfagia, el paciente haya desarrollado neumonía por aspiración y finalmente muriera. Las inyecciones en el músculo elevador de la escápula pueden asociarse a un riesgo aumentado de infección de las vías aéreas y disfagia. Al mismo tiempo, la disfagia ha resultado en una menor ingestión de comida sólida y líquidos y con esto, en la pérdida de peso y deshidratación. Estos pacientes con disfagia subclínica pueden tener un mayor riesgo de sufrir disfagia severa luego de la inyección de toxina botulínica. Limitar la dosis inyectada en ambos músculos esternocleidomastoideos a menos de 100 U puede reducir la incidencia de disfagia. Se ha reportado que los pacientes con menos masa muscular en el cuello o los pacientes que reciben inyecciones bilaterales en los esternocleidomastoideos presentan mayor riesgo de disfagia. La disfagia es atribuible a la difusión localizada de la toxina a la musculatura esofágica. Se deberá aconsejar a los pacientes o cuidadores que busquen atención médica inmediata, en caso de presentar trastornos de la deglución, del habla o de tipo respiratorio.

Han existido muy pocos informes de eventos adversos que afecten el sistema cardiovascular, incluyendo arritmia y ataque cardíaco; algunos de ellos con consecuencias fatales. Algunos de estos pacientes muestran un riesgo cardíaco preexistente o enfermedad cardiovascular. La relación exacta de estos eventos con la inyección de toxina botulínica no ha sido establecida. Debe tenerse precaución cuando se administre el producto a pacientes con alguna enfermedad cardiovascular preexistente.

En pacientes con compromiso de la función respiratoria y que han sido tratados con otra toxina botulínica para la espasticidad de miembros superiores, se presentaron informes de disminución de la función pulmonar e infección del tracto respiratorio superior y bronquitis. En pacientes con hiperactividad del detrusor, asociada con alguna condición neurológica tratada con toxina botulínica, se reportó una disminución de la función pulmonar.

Se han reportado crisis convulsivas nuevas o recurrentes, generalmente en pacientes susceptibles a presentar esta clase de eventos, aunque su relación exacta con la inyección de toxina botulínica sigue siendo desconocida.

El uso de toxina botulínica para el tratamiento de la espasticidad focal solamente ha sido estudiado en asociación con los regímenes de atención usuales y no pretende reemplazar dichas opciones de tratamiento. La toxina botulínica probablemente no es eficiente para mejorar el rango de movimiento de articulaciones con una contractura fija. La toxina botulínica no debe ser usada para el tratamiento de la espasticidad focal en extremidades inferiores o en pacientes luego de un ataque cerebrovascular, si no se

espera que la reducción del tono muscular mejore la función (marcha) o los síntomas (alivio del dolor). Se debe tener precaución cuando se use la toxina botulínica para el tratamiento de pacientes con espasticidad causada por un ataque cerebrovascular, ya que existe un mayor riesgo de caída. El tratamiento con toxina botulínica debe ser iniciado en pacientes ancianos con antecedentes de ataque cerebrovascular y comorbilidades significativas, solamente cuando se espere que los beneficios superen los posibles riesgos. En raras ocasiones, se han presentado reportes espontáneos de muerte, ocasionalmente asociados a neumonía por aspiración, en niños con parálisis cerebral severa, luego de un tratamiento con toxina botulínica. Se debe tener precaución cuando se traten pacientes pediátricos con debilidad neurológica significativa, disfagia o historia reciente de neumonía por aspiración o enfermedad pulmonar.

En pacientes con distonía espasmódica, que deban ser sometidos a cirugía electiva con anestesia general, debe evitarse el tratamiento con toxina botulínica, dado que dicha toxina relaja las cuerdas vocales e incrementa potencialmente, el riesgo de aspiración perioperatoria. Se recomienda que este procedimiento lo realicen médicos experimentados y en instalaciones debidamente preparadas para el manejo de posibles complicaciones.

En pacientes con hiperhidrosis primaria de axila, se deben evaluar posibles causas de hiperhidrosis secundaria, con el fin de evitar el tratamiento sintomático sin haber hecho un diagnóstico exacto o haber sido tratada la causa subyacente.

En pacientes con hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga, tratados con toxina botulínica, se deben tomar todas las precauciones para realizar una cistoscopia. A los pacientes sin cateterismo, se les debe evaluar la orina residual luego de hacer micción, dos semanas después del tratamiento y en forma periódica de ahí en adelante, hasta alcanzar 12 semanas. A los pacientes se les debe indicar que consulten al médico, en caso de presentar dificultades urinarias, ya que pueden necesitar cateterismo. Debido al riesgo de retención urinaria, solamente deben ser considerados para el tratamiento, los pacientes que estén dispuestos o sean aptos para iniciar la cateterización post-tratamiento, en caso de ser necesario. Los pacientes con hiperactividad neurogénica del músculo detrusor pueden presentar disreflexia autonómica asociada al procedimiento y esta condición puede requerir terapia médica inmediata.

Debe tenerse precaución cuando se utilice toxina botulínica en pacientes con inflamación en el sitio de inyección, asimetría facial pronunciada, ptosis, dermatocalasis excesiva, cicatrices dérmicas profundas, piel sebácea gruesa o imposibilidad de disminuir significativamente las líneas glabellares, con estiramiento físico.

A pesar de que los factores que predisponen la formación de anticuerpos neutralizantes de la toxina botulínica no han sido bien caracterizados, se sabe que dichos factores

pueden reducir la efectividad del tratamiento con Neuronox®, inhibiendo la actividad biológica de la toxina. La posibilidad de formación de anticuerpos puede ser minimizada inyectando las menores dosis efectivas, debidamente administradas con el intervalo más alto posible, entre una inyección y otra.

Neuronox® contiene albúmina sérica humana, un derivado de la sangre o el suero humano. La transmisión de enfermedades infecciosas por medio de agentes infecciosos no debe ser excluida totalmente; sin embargo, y teniendo en cuenta la apropiada selección del donante y el proceso de manufactura del producto, existe un riesgo extremadamente bajo de transmisión de enfermedades virales.

Reacciones Adversas:

En general, las reacciones adversas se observan durante la primera semana luego de la inyección. A pesar de que son reacciones generalmente temporales, pueden durar varios meses (o incluso más tiempo).

El dolor relacionado con la aguja, trastornos del sistema nervioso, paresia facial, trastornos oculares, ptosis del párpado, ansiedad, pueden resultar en respuestas vasovagales (incluyendo, por ejemplo, síncope, hipotensión), que pueden requerir tratamiento médico adecuado.

Tanto el dolor local, como la infección, inflamación, sensibilidad, hinchazón, eritema, y/o sangrado/moretos en el sitio de aplicación o en los músculos adyacentes, pueden estar asociados con la inyección. La debilidad local del músculo(s) inyectado(s) representa la acción farmacológica esperada de la toxina botulínica. Sin embargo, la debilidad de los músculos cercanos también puede ocurrir debido a la distribución/difusión de la toxina. Cuando se inyecta en pacientes con blefaroespasmos o distonía cervical, algunos músculos distantes del sitio de inyección pueden mostrar un incremento en el jitter electrofisiológico (variación rápida en la forma de una onda), que no está asociado con debilidad clínica u otros tipos de anomalías electrofisiológicas.

Se han conocido reportes espontáneos de muerte, algunas veces asociada a disfagia, neumonía u otro tipo de debilidad significativa o anafilaxis, posterior al tratamiento con toxina botulínica.

También ha habido informes aislados de alteraciones que afectan el sistema cardiovascular, incluyendo arritmia e infarto de miocardio, algunos con resultados fatales. La relación exacta de estos eventos con la inyección de toxina botulínica no se ha establecido.

Los siguientes eventos han sido reportados con otras toxinas botulínicas, pero se desconoce la relación causal con la inyección de la toxina botulínica: Rash cutáneo

(incluyendo eritema multiforme, urticaria y erupción psoriasiforme), prurito y reacciones alérgicas.

En pacientes con estrabismo, los músculos extraoculares cercanos al sitio de la inyección de toxina botulínica pueden verse afectados, causando ptosis palpebral o la desviación vertical, especialmente cuando se administra una dosis alta. La tasa de incidencia de eventos adversos cuando 2058 pacientes adultos fueron tratados con otro producto de toxina botulínica para el estrabismo horizontal con 3650 inyecciones fue de 15.7% para ptosis palpebral y 16.9% para desviación vertical.

Al inducir la parálisis en uno o más músculos extraoculares, se puede desarrollar desorientación espacial, visión doble o desequilibrio postural. Estos síntomas pueden mejorar cuando se cubre el ojo afectado.

La tasa de incidencia de ptosis palpebral fue de 0.9% para la inyección en el músculo recto inferior y de 37.7% en el músculo recto superior. La tasa de incidencia de eventos adversos, ampliada por 6 meses después de administrarle una serie de 5.587 inyecciones a 3.104 pacientes en el músculo horizontal, es de 0.3% para ptosis palpebral y 2.1% para desviación vertical de párpado de más de dos dioptrías prismáticas.

De esos pacientes, 9 casos desarrollaron perforación de la esclerótica debido al proceso de inyección en sí. Uno de los casos desarrolló hemorragia vítrea, con mejoría posterior. No hubo casos de desprendimiento de retina o pérdida de la visión. Hubo 16 casos de hemorragia retrobulbar. Después de 5 minutos, la cuenca del ojo se descomprimió con el fin de recuperar la circulación de la retina. No hubo pérdida de la visión debido a la hemorragia del párpado posterior.

Un cambio en la pupila, asociado al daño en el ganglio ciliar, ocurrió en 5 casos. Se informó de un caso de isquemia del segmento anterior después de administrar otro producto de toxina botulínica en el músculo recto para tratar la esotropía (Síndrome de Adie).

En un estudio de pacientes con blefarospasmo que recibieron una dosis promedio por ojo de 33 U (inyectado en 3 a 5 lugares) de otras inyecciones de toxina botulínica, las reacciones adversas más frecuentemente relatadas relacionadas al tratamiento fueron: ptosis (20.8%), queratitis punteada superficial (6.3%) y sequedad ocular (6.3%). Todos esos eventos fueron de leves a moderados excepto en un caso de ptosis que fue considerado como grave.

Otros eventos relatados en estudios clínicos anteriores con otras inyecciones de toxina botulínica, en orden decreciente de incidencia incluyen: irritación, lagrimeo, lagofthalmos, fotofobia, ectropion, queratitis, diplopía y entropion, erupción cutánea difusa e

hinchazón local de la piel del párpado durante varios días después de la inyección en el párpado. En dos casos de alteraciones del nervio VII (un caso de ojo afáquico), el número reducido de pestañeo a partir de otras inyecciones de toxina botulínica en el músculo orbicular llevó a exposición corneana grave, defecto epitelial persistente y úlceras corneanas. Ocurrió perforación en el ojo afáquico y requirió un injerto de córnea.

Hubo un informe de glaucoma agudo de ángulo cerrado un día después de haberse administrado una inyección de toxina botulínica, debido a blefaroespasma; la recuperación se presentó cuatro meses después al ser sometido a iridectomía con láser y trabeculectomía. Después del tratamiento del blefaroespasma, también se reportaron parálisis facial focal, síncope y empeoramiento de la miastenia gravis. Fueron relatadas con frecuencia, anopia o conjuntivitis, que exigieron medidas apropiadas. En 660 pacientes a los que se les administró otra toxina botulínica (durante 6 años, en Corea), un total de 41 pacientes (6.2%) presentó reacciones adversas. Las reacciones adversas incluyeron ptosis en 17 pacientes (2.6%), inflamación local en 5 pacientes (0.8%), dificultades lagrimales en 3 pacientes (0.5%), irritación bulbar en 3 pacientes (0.5%), lagofthalmos en 3 pacientes (0.5%), debilidad muscular en 3 pacientes (0.5%) y sequedad ocular en 3 pacientes. Las reacciones adversas con causalidad incierta incluyeron: contracción en el lugar de la inyección en 2 pacientes (0.3%), hipertonia en 2 pacientes (0.3%), congestión conjuntival en 2 pacientes (0.3%) y dolor ocular en 1 paciente (0.2%).

Los eventos adversos reportados con mayor frecuencia con otras inyecciones de toxina botulínica para el tratamiento de la tortícolis espasmódica, incluyeron: Disfagia, dolor y sensibilidad en los sitios de inyección, debilidad local, debilidad sintomática general y enrojecimiento. También se reportó cansancio en los pacientes tratados con placebo.

La disfagia y la debilidad local pueden ser atribuidas a una extensión farmacológica de la toxina botulínica causada por la distribución de la toxina en los músculos inyectados. Considerando que las reacciones adversas asociadas a la dosis se observan con mayor frecuencia en pacientes mujeres, la masa corporal debe tenerse en cuenta cuando se seleccione la dosis apropiada. Otros eventos adversos incluyeron: náusea, mareo, dolor de cabeza, entumecimiento, rigidez y heridas.

Fueron realizadas pruebas de seguridad de uso de la toxina botulínica en el tratamiento de la deformidad dinámica en pie equino debido a espasticidad en pacientes con parálisis cerebral pediátrica. De acuerdo a lo esperado en cualquier procedimiento de inyección intramuscular, el dolor localizado fue asociado a la inyección aplicada a los pacientes. En un ensayo clínico llevado a cabo en Corea, 60 pacientes quienes recibieron Neuronox® mostraron reacciones adversas frecuentes (>1%) como: nasofaringitis (5%), infección respiratoria superior (1.67%), pirexia (3.3%), alteración de la marcha (1.67%), constipación (1.67%), dolor en la extremidad (1.67%), alteración del

tejido musculoesquelético o conectivo (1.67%), convulsión febril (1.67%), constipación (1.67%), fractura de extremidad inferior (1.67%). Adicionalmente, las reacciones adversas frecuentes (>1%) también aparecieron en 59 pacientes a quienes se administró el medicamento referencia, así: nasofaringitis (5.08%), infección por *Hemophilus* (1.69%), neumonía (1.69%), pirexia (5.08%), astenia (1.69%), contractura articular (1.69%), debilidad muscular (1.69%), cefalea (1.69%), conjuntivitis (1.69%), anemia (1.69%), discrepancia en la longitud de la extremidad (1.69%). Estas reacciones pueden presentarse dependiendo de las características de los pacientes. En la literatura sobre otros productos de toxina botulínica, se reportan reacciones adversas similares. En un estudio multicéntrico, doble ciego, paralelo, se evaluó la eficacia y seguridad de Neuronox® para el tratamiento de las arrugas glabellares en pacientes de 18 a 65 años de edad (n=313), de los cuales 156 fueron tratados con Neuronox® (grupo intervención) y 157 con Botox® (grupo control). Se reportaron eventos adversos en el 26.92% de los pacientes del grupo intervención y en 22.29% del grupo control. Se reportó ptosis palpebral en 3.21% (5/156) de los pacientes del grupo intervención y 1.91% (3/157) del grupo control. Los 8 casos de ptosis palpebral reportados en ambos grupos, fueron leves y temporales. La lista de eventos adversos reportados en más del 1% de los pacientes del grupo intervención, en orden de mayor a menor incidencia, es la siguiente: Nasofaringitis (4.49%), ptosis palpebral (3.21%), cefalea (1.92%), hiperglicemia (1.28%), esguince (1.28%), piuria (1.28%), enfermedad de los párpados (1.28%). La mayoría de estos eventos adversos fueron leves a moderados y temporales.

En un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, se evaluó la seguridad de Neuronox® (n=98) comparado con Botox® (n=98) en el tratamiento de la espasticidad de miembro superior relacionada con ataque cerebrovascular. Se reportaron 174 eventos adversos en 39 pacientes (93 eventos) del grupo Neuronox® y 41 pacientes (81 eventos) del grupo Botox® (p=0.7713). Estos eventos fueron, en general, leves a moderados y temporales. La lista de eventos adversos reportados en más del 2% de los pacientes del grupo Neuronox®, en orden de mayor a menor frecuencia, es: Nasofaringitis (4.08%), dolor en la extremidad (4.08%), tos (4.08%), diarrea (3.06%), vomito (3.06%), dolor de espalda (3.06%), edema periférico (3.06%), distensión abdominal (2.04%), dispepsia (2.04%), náusea (2.04%), infección respiratoria superior (2.04%), dolor musculoesquelético (2.04%), hematoma en el sitio de inyección (2.04%), pirexia (2.04%), y colecistitis aguda (2.04%).

Se ha realizado vigilancia postcomercialización y estudios fase IV en 641 pacientes con blefaroespasma esencial benigno durante 6 años en Corea. Se reportó que la tasa de reacciones adversas fue de 12.5 % (80/641, 116 casos), en donde 7,8 % (50/641, 57 casos) no pueden ser excluidos por la causalidad con el fármaco. Se informó ptosis palpebral en 3,9% (25/641, 25 casos). Otros eventos adversos relacionados con el tratamiento reportados con una frecuencia menor o igual a 1% fueron los siguientes: Hinchazón facial (6 casos), anormalidad ocular (4 casos), rash (3 casos), comezón,

parestesia, secreción lacrimal anormal, dolor ocular (2 casos), úlcera corneal, diplopía, arritmia, hinchazón periorbital, parálisis del nervio oculomotor, cefalea, parálisis, mareo y púrpura (1 caso). La tasa de eventos adversos serios fue de 0.5% (3/641, 5 casos); Estenosis espinal (2 casos), melosalgia (1 caso), infarto de miocardio (1 caso), arritmia (1 caso). La tasa de eventos adversos inesperados fue de 1.7% (11/641), pero no hubo eventos adversos inesperados serios. Se reportaron así: Hinchazón facial (6 casos), anomalía ocular (2 casos), cefalea, parestesia, mareo (1 caso).

En una encuesta post-comercialización que incluyó 210 pacientes con deformidad en pie equino debida a parálisis cerebral, en Corea, se reportó que la tasa de eventos adversos fue de 21.4% (45/210, 84 casos). Entre ellos, la tasa de eventos adversos que no podría ser excluida por la causalidad fue de 1.4 % (3/210, 3 casos) y la tasa de inflamación en el sitio de la inyección fue de 1% (2/210), 2 casos). La frecuencia de mialgia fue $\leq 1\%$. La tasa de eventos adversos serios fue de 1.4% (3/210, 3 casos) e incluyó 2 casos de neumonía y un caso de infección del tracto urinario. Sin embargo, no se reportaron reacciones adversas serias no esperadas.

Interacciones:

El efecto de la toxina botulínica puede ser potenciado con antibióticos aminoglicósidos u otros medicamentos que interfieren en la transmisión neuromuscular (por ejemplo: relajantes musculares, tipo tubocurarina). El uso concomitante de Neuronox® con aminoglicósidos o espectinomina, está contraindicado. En pacientes tratados con Neuronox®, deben utilizarse con precaución polimixinas, tetraciclinas y lincomicina.

Se desconoce el efecto de la administración de varios serotipos de neurotoxina botulínica en forma simultánea o dentro de un periodo de varios meses. La administración de Neuronox® puede empeorar la debilidad neuromuscular excesiva

Vía de administración: Intramuscular, subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

General:

Neuronox® debe ser administrado solo por médicos con la calificación apropiada y con experiencia en el tratamiento y en el uso del equipo necesario. Los niveles de dosis óptimos y el número de sitios de inyección por músculo no han sido establecidos para todas las indicaciones. La dosis exacta y el número de sitios de inyección deberán ser determinados de acuerdo con las necesidades del paciente con base en el tamaño, el número y la ubicación de los músculos involucrados, en la severidad de la enfermedad, en la presencia de debilidad muscular local, en la respuesta al tratamiento previo y en la condición médica del paciente. Como con cualquier tratamiento con medicamento, la administración inicial en un paciente sin experiencia previa al tratamiento deberá comenzar con la dosis más baja recomendada. Si fuese necesario, dicha dosis puede ser incrementada gradualmente en tratamientos subsecuentes hasta alcanzar la dosis

máxima generalmente estudiada o indicada. En general, Neuronox® no deberá ser inyectado con una frecuencia mayor a un tratamiento cada tres meses. Se deben seguir las indicaciones específicas con respecto a la dosis y a la administración. Si bien no hay datos disponibles derivados de estudios clínicos controlados acerca del tratamiento concurrente de múltiples indicaciones, en general, como consideración práctica al tratar a pacientes adultos (incluyendo el tratamiento para múltiples indicaciones), la dosis acumulativa máxima no deberá exceder 400 U en un intervalo de 3 meses. En el tratamiento de paciente pediátricos, la dosis acumulativa máxima en un intervalo de 3 meses, generalmente no deberá exceder 8 U/kg de peso corporal o 300 U, eligiendo el menor de los dos valores. Los resultados clínicos (incluyendo los riesgos) para dosis más elevadas en los diferentes grupos de edad no han sido establecidos completamente. El término “Unidad” (U) en el cual se basa la dosis es una medición específica de la actividad de la toxina que es propia de la formulación de cada toxina botulínica tipo A. Por lo tanto, las U utilizadas para describir la actividad de Neuronox® son diferentes de las utilizadas para describir la actividad de otras preparaciones de toxina botulínica y las U representativas de la actividad de Neuronox®, no son intercambiables con las U de otros productos. Las dosis para los pacientes mayores de 65 años son las mismas que para los adultos más jóvenes. La administración inicial deberá comenzar con la dosis más baja recomendada para la indicación específica. La seguridad y eficacia de Neuronox® no ha sido establecida en niños menores de 2 años, para la indicación de espasticidad de las extremidades superiores e inferiores asociada con parálisis cerebral; en niños menores de 12 años para las indicaciones de blefaroespanto, espanto hemifacial, distonía cervical, estrabismo o disfonía espasmódica ni en pacientes menores de 18 años para las indicaciones de hiperhidrosis, espasticidad de las extremidades superiores e inferiores (tobillo) asociada con accidente cerebrovascular, cefaleas en migraña crónica, vejiga hiperactiva, hiperactividad neurogénica del detrusor o arrugas en la parte superior del rostro. En investigaciones clínicas, la toxina botulínica tipo A reconstituida, ha sido inyectada utilizando una aguja estéril calibre 25 a 30, de longitud apropiada para el músculo esquelético y para las indicaciones dermatológicas. La localización del músculo objetivo mediante guía electromiográfica, estimulación del nervio o técnicas ecográficas pueden ser útil. Las inyecciones intradetrusor son realizadas bajo visualización directa vía cistoscopio con una aguja apropiada. Se recomienda que Neuronox® sea usado para un único uso y en una única sesión de tratamiento.

Blefaroespanto:

La dosis recomendada inicial es de 1.25 a 2.5 U (volumen de 0.05 mL a 0.1 mL en cada sitio) inyectadas en el orbicular medial y lateral del párpado superior y en el orbicular lateral del párpado inferior.

El evitar la inyección cerca del elevador palpebral superior puede reducir la incidencia de ptosis del párpado. El evitar la inyección en el párpado inferior medial (reduciendo así la difusión al oblicuo inferior) puede que reduzca la incidencia de diplopía. Puede presentarse con frecuencia equimosis en los tejidos blandos de los párpados. Ello

puede ser minimizado aplicando presión ligera al sitio de inyección inmediatamente después de la administración. En general, el efecto inicial de las inyecciones es observado dentro de 3 días y el efecto pico es alcanzado una a dos semanas después del tratamiento. Cada tratamiento dura aproximadamente 3 meses; una vez transcurrido este tiempo los cuales, el procedimiento puede repetirse, según sea necesario. La dosis inicial no deberá exceder 25 U por ojo. En las sesiones de tratamiento sucesivas, la dosis puede ser incrementada al doble en comparación con la dosis administrada previamente, si se considera que la respuesta al tratamiento inicial fue insuficiente (definida como un efecto que dura menos de dos meses). Sin embargo en la mayoría de las situaciones, parece haber un aumento mínimo del beneficio al inyectar más de 5 U por sitio. En general, la dosis acumulativa de Neuronox® para el tratamiento del blefaroespasma no deberá exceder 200 U en un periodo de 2 meses.

Espasmo Hemifacial:

Los pacientes con espasmo hemifacial o trastornos del nervio craneal VII deberán ser tratados como los pacientes con blefaroespasma unilateral, inyectándose otros músculos faciales afectados (corrugador, cigomático mayor, orbicular de la boca) según sea necesario. En general, la dosis acumulativa de Neuronox® para el tratamiento del espasmo hemifacial no deberá exceder 200 U en un periodo de 2 meses.

Estrabismo:

Neuronox® debe ser inyectado en los músculos extraoculares, siendo necesaria la orientación electromiográfica. Para preparar el ojo para una inyección de Neuronox®, se recomienda la administración de varias gotas de un anestésico local y un descongestionante ocular, varios minutos antes de la inyección.

Dosis iniciales: utilícense las dosis más bajas para el tratamiento de desviaciones leves y dosis más elevadas para desviaciones más pronunciadas.

1. Para músculos verticales y para estrabismo horizontal de menos de 20 dioptrías de prisma: 1.25 a 2.5 U (0.05 a 0.10 mL) en cualquier músculo individual dado.
2. Para estrabismo horizontal de 20 a 50 dioptrías de prisma: 2.5 a 5 U (0.10 a 0.20 mL) en cualquier músculo individual dado.
3. Para parálisis del nervio craneal VI que persiste durante un mes o más: 1.25 a 2.5 U (0.05 a 0.10 mL) en el recto medial. Las dosis iniciales de Neuronox® suelen inducir parálisis de los músculos inyectados uno a dos días después de la inyección. La intensidad de la parálisis se incrementa durante la primera semana. La parálisis dura 2 a 6 semanas y se resuelve gradualmente a lo largo de un periodo similar. Las correcciones excesivas de más de 6 meses de duración han sido raras. Aproximadamente la mitad de los pacientes tratados necesitará dosis adicionales debido a una respuesta clínica inadecuada del músculo después de la dosis inicial o debido a factores mecánicos tales como restricciones o desviaciones altas, o a la falta de fusión motora binocular para estabilizar la alineación. Se recomienda que los

pacientes sean valorados 7-14 días después de cada inyección para evaluar el efecto de la dosis aplicada. Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten parálisis completa del músculo objetivo deberán ser comparables a la dosis inicial. Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten parálisis incompleta del músculo objetivo pueden ser incrementadas hasta dos veces, en comparación con la dosis administrada previamente. No se deberán administrar nuevas inyecciones hasta que los efectos de la dosis anterior hayan desaparecido, como lo evidencia el retorno de la función del músculo inyectado y de los músculos adyacentes. La dosis máxima recomendada en forma de una inyección única para cualquier músculo individual determinado es de 25 U. El volumen recomendado de inyección de Neuronox® para el tratamiento del estrabismo es de 0.05 mL a 0.15 mL por músculo.

Distonía cervical:

El tratamiento de la distonía cervical puede incluir, aunque sin limitarse a, la inyección de Neuronox® en el esternocleidomastoideo, el elevador de la escápula, los escalenos, el esplenio de la cabeza, el semiespinal, el largo y/o el trapecio o trapecios. En caso de haber cualquier dificultad para aislar los músculos individuales, las inyecciones deberán ser realizadas por un médico experimentado, empleando asistencia electromiográfica. En un estudio clínico controlado, las dosis de toxina botulínica tipo A variaron entre 95 y 360 U (con una media aproximada de 240 U). Como es el caso con cualquier tratamiento con un fármaco, la dosis inicial en un paciente sin experiencia previa al tratamiento deberá comenzar con la dosis más baja recomendada. No se deberán administrar más de 50 U en un sitio individual determinado. Puede que el limitar la dosis total inyectada en los músculos esternocleidomastoideos a 100 U o menos reduzca la incidencia de disfagia. El número óptimo de sitios de inyección depende del tamaño del músculo. Por lo general, la mejoría clínica suele tener lugar dentro de las primeras dos semanas después de la inyección. El beneficio clínico máximo suele presentarse antes de que transcurran seis semanas después de la inyección. No se recomienda que los intervalos de tratamiento sean menores a dos meses. La duración del efecto benéfico reportada en estudios clínicos ha mostrado una variación sustancial (de 2 a 32 semanas) y típicamente ha sido de 12 a 16 semanas, aproximadamente. En general, la dosis acumulativa máxima para distonía cervical no deberá exceder 360 U en un intervalo de 3 meses.

Espasticidad focal en niños de ≥ 2 años de edad:

Antes de la inyección de Neuronox® deberá realizarse identificación de los objetivos del tratamiento y de los músculos específicos responsables del patrón limitante de espasticidad. Es necesario un examen clínico para evaluar los músculos en un patrón de espasticidad focal y es posible que el uso de electromiografía, ultrasonido muscular o estimulación eléctrica, aumente la precisión de las inyecciones de Neuronox®. En pacientes pediátricos, la máxima dosis acumulativa en un intervalo de 3 meses, por lo

general, no debe exceder 8.0 U/kg de peso corporal o 300 U, eligiendo el menor de los dos valores.

En estudios clínicos para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades superiores, la dosis de toxina botulínica tipo A por músculo, varió entre 0.5 y 2.0 U/kg de peso corporal en las extremidades superiores por sesión de tratamiento. La dosis total varió entre 3.0 y 8.0 U/kg de peso corporal y no excedió de 300 Unidades dividido entre los músculos seleccionados en cualquier sesión de tratamiento. En estudios clínicos para el tratamiento de la deformidad en pie equino, la dosis de toxina botulínica tipo A por músculo varió de 2.0 a 4.0 Unidades/kg de peso corporal en las extremidades inferiores por sesión de tratamiento. La dosis total fue de 4.0 U/kg de peso corporal o 200 Unidades (la que fuera menor) dividida entre uno o dos sitios en el músculo gastrocnemio medial y lateral de una o las dos piernas en cualquier sesión de tratamiento. Puede que, después de la inyección inicial en el músculo gastrocnemio, sea necesario considerar incluir al tibial anterior o al tibial posterior para una mejoría adicional de la posición del pie al golpear el talón y al permanecer de pie.

La siguiente tabla busca suministrar lineamientos de dosificación para la inyección de Neuronox® en el tratamiento de la espasticidad focal en niños de 2 años y mayores.

Músculos de extremidad superior	Dosis en unidades/kg/músculo	Número de inyecciones por músculo
Bíceps Braquial	0.5 - 2.0	2-4 sitios
Braquialis	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Braquiorradial	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Flexor ulnar del carpo	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Flexor radial del carpo	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Pronador redondo	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Pronador cuadrado	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Flexor profundo de los dedos	0.5 - 2.0	1 sitio
Flexor superficial de los dedos	0.5 - 2.0	1 sitio
Flexor largo del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio
Flexor corto del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio
Oponente del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio
Aductor del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio

Músculos de extremidad inferior	Dosis en unidades/kg/músculo	Número de inyecciones por músculo
Aductores de la cadera (aductor largo, aductor corto, aductor magno, isquiotibiales mediales)	4.0	2 sitios
Gastrocnemius medial	2.0	1-2 sitios
Lateral	2.0	1-2 sitios

Por lo general, la mejoría clínica se presenta dentro de las dos primeras semanas después de la inyección. Se deberán administrar nuevas dosis cuando el efecto clínico de una inyección previa haya disminuido, pero típicamente la frecuencia de inyección no deberá exceder un tratamiento cada tres meses. El grado de espasticidad muscular en el momento de la reinyección puede llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de Neuronox® y de los músculos a inyectar.

Espasticidad focal de las extremidades superiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

En estudios clínicos controlados y abiertos, se utilizaron las siguientes dosis de toxina botulínica tipo A para los músculos individuales (dosis máxima total de 400 U por sesión de tratamiento):

Músculo	Dosis Total; Número de Sitios
Bíceps braquial	100 – 200 U; 1 a 4 sitios
Flexor profundo de los dedos	15 – 50 U; 1-2 sitios
Flexor superficial de los dedos	15 – 50 U; 1-2 sitios
Flexor radial del carpo	15 – 60 U; 1-2 sitios
Flexor ulnar del carpo	10 – 50 U; 1-2 sitios
Aductor del pulgar	20 U; 1-2 sitios
Flexor largo del pulgar	20 U; 1-2 sitios

En estudios clínicos controlados y abiertos y en estudios no controlados, se administraron dosis de toxina botulínica tipo A, que usualmente variaron entre 200 y 240 U en los músculos flexores y de la muñeca (las cuales fueron divididas entre los músculos seleccionados) en una sesión de tratamiento dada. En estudios clínicos controlados, la mejoría del tono muscular se presentó dentro de las primeras dos semanas de tratamiento con toxina botulínica tipo A, observándose por lo general el efecto pico dentro de un periodo de 4 a 6 semanas. En un estudio de continuación abierto no controlado, la mayoría de los pacientes recibió una nueva inyección de toxina botulínica después de un intervalo de 12 a 16 semanas, cuando el efecto sobre el tono muscular había disminuido. Los pacientes en cuestión, recibieron hasta cuatro inyecciones (con una dosis acumulativa máxima de 960 U) de toxina botulínica tipo A, a lo largo de 54 semanas. Si el médico tratante lo considera apropiado, es posible administrar nuevas dosis cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido. Por lo general, las nuevas inyecciones no deberán ser administradas antes de 12 semanas. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección, pueden llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de Neuronox® y de los músculos a inyectar. Se deberá utilizar la dosis eficaz más baja.

Espasticidad focal de las extremidades inferiores (tobillo) asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

La dosis recomendada para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores que involucra el tobillo en adultos es de 300 U, distribuidas en 3 músculos. Si el médico tratante lo considera apropiado, se puede repetir el tratamiento con Neuronox® cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido, pero no antes de que hayan transcurrido 12 semanas desde la administración de la inyección anterior.

Dosificación de Neuronox® por músculo para espasticidad de las extremidades inferiores en adultos

Músculo	Dosis recomendada Dosificación total; Número de sitios
Gastrocnemio	
Cabeza medial	75 Unidades; 3 sitios
Cabeza lateral	75 Unidades; 3 sitios
Soleo	75 Unidades; 3 sitios
Tibial posterior	75 Unidades; 3 sitios

Disfonía espasmódica:

A menos que la inyección sea realizada bajo visualización directa, se utiliza una aguja electromiográfica recubierta con teflón y la inyección es realizada empleando orientación electromiográfica. Para la disfonía espasmódica aductora, la dosis inicial recomendada es de 1.0 a 2.5 U en un volumen de 0.1 mL inyectado en cada músculo tiroaritenioideo. En los tratamientos subsecuentes, la dosis puede ser ajustada alterando la concentración de acuerdo a las características del paciente y de la respuesta a la terapia previa. Puede que en ocasiones un paciente necesite hasta 3 U por cuerda vocal. Sin embargo, con el paso de los años de tratamiento, muchos pacientes han reducido su dosis hasta una dosis tan baja como 0.2 U por músculo tiroaritenioideo.

Para el tratamiento de la disfonía espasmódica abductora se suelen inyectar 2.0 a 5.0 U de Neuronox® unilateralmente en un músculo cricoaritenioideo posterior a través de un abordaje transcricoideo, supracrικοideo o retrocricoideo lateral.

La inyección suele ser administrada con el paciente en posición supina y con una almohada pequeña colocada bajo los hombros para mejorar la exposición laríngea. Para la disfonía espasmódica aductora se identifican los puntos de referencia de la superficie laríngea, incluyendo el cartílago tiroides y cricoides, y en particular el pequeño hueco de la membrana cricotiroidea. La identificación precisa de los puntos de referencia es una parte crítica de este procedimiento y puede llegar a resultar difícil en

los individuos con cuello grueso.

También para el tratamiento de la disfonía espasmódica aductora, la aguja de registro EMG es avanzada en la línea media a través de la membrana cricotiroidea, dirigiendo la aguja en dirección rostral y con un ángulo aproximado de 30° en dirección lateral hacia el músculo tiroaritenosoide designado. Para un procedimiento bilateral, la aguja es redirigida hacia el músculo contralateral correspondiente. Una vez dentro del músculo, la actividad electromiográfica de inserción es audible y la colocación puede ser confirmada pidiendo al paciente que articule una “e”. Una vez confirmada la colocación de la aguja se inyecta la dosis requerida de Neuronox® en un volumen de 0.1 mL (por lo general sin exceder 5 U).

En todos los casos de disfonía espasmódica abductora, se deberá realizar una endoscopia antes de cada tratamiento para evaluar la actividad dinámica de cada cuerda vocal y el tamaño de la vía aérea al nivel de la glotis. Típicamente se elige al músculo cricoaritenosoide posterior (PCA) del lado más activo para la terapia. Se deberá utilizar un abordaje retrocricoideo en el cual la aguja de inyección, la cual contiene entre 2 y 5 U de Neuronox® en un volumen de 0.1 mL, es dirigida hacia el PCA describiendo una curva al nivel del cartílago cricoides para posicionarla detrás de la laringe. La laringe puede ser rotada lateralmente en el lado apropiado para mejorar el acceso. Para confirmar la colocación de la aguja, el paciente inhala con fuerza para activar el PCA, lo cual produce un patrón de interferencia EMG característico. A continuación se efectúa la inyección de Neuronox®. Se recomienda realizar exclusivamente inyecciones unilaterales en cada sesión de tratamiento. La determinación del PCA que debe ser inyectado en una sesión de tratamiento dada es realizada a través de una revisión endoscópica previa. Las sesiones de tratamiento son llevadas a cabo exclusivamente cuando la cuerda no inyectada presenta suficiente movimiento para prevenir estridor en el caso de que la cuerda inyectada se vuelva inmóvil. Ocasionalmente, un paciente con disfonía espasmódica abductora presentará un aumento de la actividad del músculo cricotiroideo —la cual también puede ser evaluada por EMG— y posiblemente se beneficiará de inyecciones suplementarias en dicho músculo.

Por lo general, el efecto pico es observado dentro de los 7 días posteriores a una inyección.

Hiperhidrosis:

Hiperhidrosis axilar primaria: La dosis inicial recomendada es de 50 U de Neuronox® y es inyectada intradérmicamente utilizando una aguja calibre 30 en alícuotas de 0.1 a 0.2 mL distribuidas uniformemente en múltiples sitios (10-15) con una separación aproximada de 1-2 cm entre sí dentro del área hiperhidrótica de cada axila. El área hiperhidrótica puede ser definida utilizando técnicas de tinción estándar, por ejemplo, la prueba de yodo-almidón de Minor. Neuronox® es reconstituido con solución salina al 0.9% libre de preservantes (100 U/4 mL). Cada dosis es inyectada a una profundidad

aproximada de 2 mm y en un ángulo de 45 grados respecto a la superficie de la piel con el lado del bisel hacia arriba para minimizar la filtración y para asegurar que el líquido inyectado permanezca dentro de la dermis.

Por lo general, la mejoría clínica suele presentarse dentro de la primera semana posterior a la inyección. La duración media de la respuesta después de tratamientos repetidos (hasta 4 tratamientos en pacientes tratados con 50 U de toxina botulínica tipo A) fue de 6-8 meses.

Es posible administrar una nueva inyección de Neuronox® cuando el efecto clínico de una inyección previa haya disminuido y el médico tratante lo considere necesario. Las inyecciones no deberán ser repetidas con una frecuencia que exceda un tratamiento cada dos meses.

Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga:

Trastornos de la vejiga: Los pacientes no deberán presentar infección en el tracto urinario antes del tratamiento. Deberán administrarse antibióticos profilácticos 1-3 días antes del tratamiento, en el día del tratamiento y 1-3 días después del tratamiento.

Generalmente se recomienda que los pacientes discontinúen el tratamiento antiplaquetario al menos tres días antes del procedimiento de inyección. Los pacientes con terapia anticoagulante deben ser controlados adecuadamente para disminuir el riesgo de sangrado.

Vejiga hiperactiva: Debe realizarse una instilación intravesical de anestésico local diluido con o sin sedación antes de la inyección, de conformidad con la práctica local. Si se realiza una instilación local de anestésico, la vejiga debe ser drenada e irrigada con solución salina estéril antes de la inyección.

La dosis recomendada es de 100 Unidades de Neuronox®. La dilución recomendada es 100 Unidades/10 mL con solución salina no preservada 0.9%. Elimine cualquier sobrante de solución salina.

Neuronox® reconstituido (100 Unidades/10 mL) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un cistoscopio flexible o rígido, evitando el trigono. La vejiga debe ser instilada con suficiente solución salina para lograr una adecuada visualización para las inyecciones, pero debe evitarse la sobredistensión.

La aguja de inyección deberá llenarse con aproximadamente 1 mL de Neuronox® reconstituido antes de iniciar las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para remover el aire atrapado.

La aguja deberá ser insertada aproximadamente 2 mm en el detrusor y se deberán realizar 20 inyecciones de 0.5 mL cada una (para un volumen total de 10 mL) con una separación aproximada de 1 cm entre sí (ver figura 1). Para la inyección final, se deberá inyectar aproximadamente 1 mL de solución salina normal estéril para administrar la dosis completa. Después de la administración de las inyecciones, la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga no deberá ser drenada para que los pacientes puedan demostrar su capacidad de evacuar antes de abandonar la clínica. El paciente deberá ser observado durante 30 minutos como mínimo después de las inyecciones y hasta que haya ocurrido una evacuación espontánea.

La mejoría clínica puede presentarse dentro de un periodo de 2 semanas. Los pacientes deberán ser considerados para una nueva administración cuando el efecto clínico de las inyecciones previas haya disminuido (la duración media, en estudios clínicos de Fase 3 con toxina botulínica tipo A, fue de 166 días [~24 semanas]), pero no antes de 3 meses después de la administración anterior, en la vejiga.

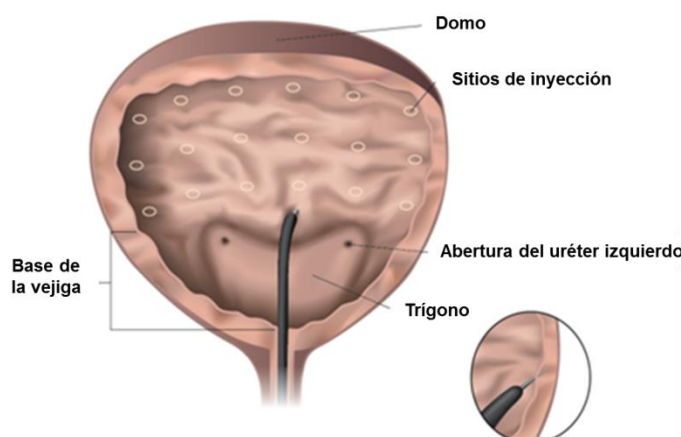


Figura 1. Sitios de inyección de Neuronox® en la vejiga

Hiperactividad neurogénica del detrusor: Es posible utilizar una instilación intravesical de un anestésico local diluido con o sin sedación, o anestesia general antes de la inyección de conformidad con la práctica local. Si se lleva a cabo una instilación de un anestésico local, la vejiga deberá ser drenada e irrigada con solución salina estéril antes de la inyección.

La dosis recomendada es de 200 U de Neuronox®.

Reconstituya un vial de 200 U de Neuronox® con 6 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes y mezcle suavemente el contenido del vial. Extraiga 2 mL del vial a cada una de tres jeringas de 10 mL. Complete la reconstitución añadiendo 8 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes a cada una de las jeringas de 10 mL y mezcle con cuidado. Siguiendo el procedimiento anterior se obtendrán tres jeringas de 10 mL que contendrán 10 mL (~67 U) cada una, para un total de 200 U de Neuronox® reconstituido. Utilice el producto inmediatamente después de su reconstitución en la jeringa. Deseche toda solución salina no utilizada.

Neuronox® reconstituido (200 U/30 mL) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un cistoscopio flexible o rígido evitando el trigono. La vejiga deberá ser instilada con suficiente solución salina para obtener una visualización adecuada para las inyecciones, pero se deberá evitar una distensión excesiva.

La aguja de inyección deberá ser llenada con aproximadamente 1 mL, antes del inicio de las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para eliminar todo aire presente. La aguja deberá ser insertada aproximadamente 2 mm en el detrusor y se deberán realizar 30 inyecciones de 1 mL cada una (para un volumen total de 30 mL) con una separación aproximada de 1 cm entre sí. Para la inyección final, se deberá inyectar aproximadamente 1 mL de solución salina normal estéril para administrar la dosis completa. Después de la administración de las inyecciones, la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga deberá ser drenada. El paciente deberá ser observado durante 30 minutos como mínimo, después de las inyecciones.

La mejoría clínica puede presentarse dentro de un periodo de 2 semanas. Los pacientes deberán ser considerados para una nueva administración cuando el efecto clínico de las inyecciones previas haya disminuido (la duración media, en estudios clínicos de fase 3 con toxina botulínica tipo A, fue de 256-295 días o 36-42 semanas), pero no antes de 3 meses después de la administración anterior, en la vejiga.

Alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica:

La dilución recomendada es de 100 unidades/2 mL, con una concentración final de 5 unidades por 0.1 mL. La dosis recomendada para tratar la migraña crónica es de 155 a 195 unidades administradas intramuscularmente (IM) utilizando una aguja estéril calibre 30, de 0.5 pulgadas, en inyecciones de 0.1 mL (5 unidades) por sitio.

Las inyecciones deberán ser divididas entre 7 áreas específicas de los músculos de la cabeza/cuello según se especifica en la siguiente tabla. Puede ser necesario utilizar una aguja de 1 pulgada en la región del cuello en el caso de los pacientes con músculos del cuello gruesos. Con excepción del músculo procerus, el cual deberá ser

inyectado en un sitio (línea media), todos los músculos deberán ser inyectados bilateralmente utilizando la dosis mínima por músculo señalada en la siguiente tabla, ubicándose la mitad del número de sitios de inyección en el lado derecho y la otra mitad en el lado izquierdo de la cabeza y el cuello. Se recomienda repetir el tratamiento cada 12 semanas. De haber una ubicación (o ubicaciones) del dolor predominante(s), es posible administrar inyecciones adicionales en uno o ambos lados en un máximo de 3 grupos de músculos específicos (occipital, temporal y trapecio) hasta alcanzar la dosis máxima por músculo indicada en la siguiente tabla.

Dosis de Neuronox® por músculo en migraña crónica

	Dosis Recomendada
Área de la Cabeza/Cuello	Número Total de Unidades (número de sitios de inyección IM ^a)
Corrugador ^b	10 unidades (2 sitios)
Prócer	5 unidades (1 sitio)
Frontal ^b	20 unidades (4 sitios)
Temporal ^b	40 unidades (8 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)
Occipital ^b	30 unidades (6 sitios); máximo: 40 unidades (hasta 8 sitios)
Grupo de músculos paraespinales cervicales ^b	20 unidades (4 sitios)
Trapecio ^b	30 unidades (6 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)
Rango de Dosis Total:	155 unidades a 195 unidades

a Cada sitio de inyección IM = 0.1 mL = 5 unidades de Neuronox®

b Dosis distribuida bilateralmente en el caso de la dosis mínima

Líneas faciales hiperfuncionales:

Líneas glabellares: Neuronox® reconstituido (50 U/1.25 mL o 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Se administra un volumen de 0.1 mL (4 U) en cada uno de los cinco sitios de inyección: dos inyecciones en cada músculo corrugador y una inyección en el músculo procerus para una dosis total de 20 U.

A fin de reducir la incidencia de ptosis, evítense las inyecciones cerca del músculo elevador palpebral superior, particularmente en los pacientes con complejos depresores del entrecejo de mayor tamaño. Las inyecciones en la parte medial del corrugador y en la parte central de la ceja deberán ser aplicadas al menos 1 cm por encima del reborde óseo supraorbitario.

La mejoría de las líneas verticales entre las cejas (líneas glabellares) suele comenzar dentro de un periodo de 1 a 2 días, incrementándose en intensidad durante la primera semana posterior al tratamiento. La duración del efecto es de aproximadamente 3-4 meses en la mayoría de los pacientes. En algunos pacientes se ha reportado una

duración del efecto de hasta 6 meses. La frecuencia de tratamiento no deberá exceder un tratamiento cada tres meses. (Ver figura 2)



Figura 2. Sitios de inyección de Neuronox® para el tratamiento de arrugas glaberales

Líneas en la frente: Neuronox® reconstituido (50 U/1.25 mL o 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se inyectan 2-6 U intramuscularmente en cada uno de los 4 sitios de inyección en el músculo frontal (cada 1-2 cm a lo largo de cualquiera de los lados de un pliegue profundo de la piel de la frente, 2-3 cm por encima de la ceja) para una dosis total de hasta 24 U.

Líneas laterales del canto (patas de gallo): Neuronox® reconstituido (50 U/1.25 mL o 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se deben inyectar 2-6 U bilateralmente en cada uno de los sitios de inyección (1-3 sitios) a una profundidad de 2-3 mm lateralmente con respecto al reborde orbitario lateral, donde se observa la mayoría de las líneas de una sonrisa forzada. Las inyecciones deben ser aplicadas al menos 1 cm fuera de la órbita ósea y no deben ser aplicadas en la parte medial de la línea vertical que atraviesa al canto lateral, ni tampoco cerca del margen inferior del cigoma. (Ver figura 3)

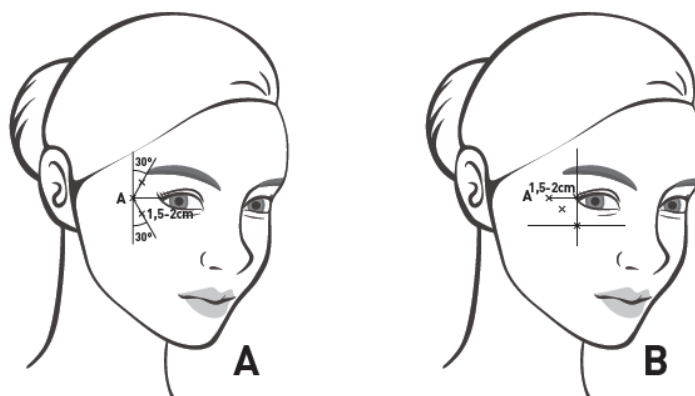


Figura 3. Sitios de inyección de Neuronox® para el tratamiento de las líneas del canto lateral

Todas las indicaciones:

En ausencia del efecto deseado después de la primera sesión de tratamiento (es decir, ausencia de mejoría clínica significativa con respecto a la línea basal antes de que transcurra un mes después de la inyección), se deberán tener en consideración las siguientes acciones:

- Verificación clínica del efecto de la toxina sobre el músculo (o músculos) inyectado(s), lo cual puede incluir un examen electromiográfico por parte de un especialista experimentado en electromiografía.
- Análisis de las potenciales causas de la falta de efecto, por ejemplo, selección inapropiada de los músculos a inyectar, dosis insuficiente, técnica de inyección deficiente, contractura fija, debilidad relativa de los músculos antagonistas y/o formación de anticuerpos neutralizantes contra la toxina;
- Reevaluación de la idoneidad del tratamiento con toxina botulínica tipo A.

Para la segunda sesión de tratamiento, en ausencia de efectos no deseados después de la primera sesión de tratamiento, el médico deberá tener en consideración lo siguiente:

- Ajuste de la dosis tomando en cuenta el análisis de la falla del tratamiento previo;
- Uso de orientación EMG según sea apropiado;
- Mantenimiento de un intervalo de tres meses entre las dos sesiones de tratamiento.

En caso de falla en el tratamiento o una disminución del efecto después de un nuevo tratamiento, tomando en cuenta los ajustes de la dosis y los objetivos de las inyecciones, se deberán tener en consideración métodos de tratamiento alternativos

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia:

- Evaluación Farmacológica
- Información Para Prescribir NNX-CO-01l Fecha de Revisión Abril, 2018

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que en cuanto a lo relacionado con calidad, se deben aclarar los aspectos que se relacionaran y detallaran en el acto administrativo.

3.2.3.6. SUERO ANTIOFIDICO POLIVALENTE

Expediente : 20043702
 Radicado : 2017055175/20181089633
 Fecha : 08/05/2018
 Interesado : Instituto Nacional de Salud

Composición:

Cada 10 mL de suero, neutralizan mínimo contiene 10 mg de veneno Crotalus y 70 mg de veneno Bothrops

Forma farmacéutica: Líquido inyectable

Indicaciones: El suero antiofídico polivalente está compuesto por inmunoglobulinas específicas para el tratamiento del envenenamiento causado por serpientes venenosas de la familia Viperidae, subfamilia Crotalinae de los géneros: Bothrops sp sensu lato: taya equis, equis, cuatro narices, cabeza de candado, mapaná, boquidora, mapanare, granadilla, venticuatro, barba amarilla, patoco, patoquilla, rabo de chucha, montuna, jergón, pudridora, víbora de pestaña, lora, terciopelo y Crotalus sp sensu lato: cascabel. Por reacción cruzada, cada vial neutraliza como mínimo 15 mg de veneno Lachesis muta (Ecorregión Amazónica) y 50 mg de Lachesis acrochorda (Ecorregiones Pacífica y valles interandinos).

Contraindicaciones: Pacientes con antecedentes alérgicos o de sensibilidad a los sueros heterólogos de origen equino, deben estar bajo estricta observación médica durante la administración del suero antiofídico polivalente.

Precauciones y advertencias:

- El suero antiofídico debe ser aplicado bajo supervisión médica constante y mediante infusión intravenosa.
- Usar solamente cuando se verifica que el accidente ofídico fue ocasionado por una serpiente venenosa y que inyectó veneno.
- Conserve el suero a temperaturas entre 2 y 8 °C, sin congelar.
- NO está indicado para accidentes ofídicos provocados por serpientes del género *Micrurus* ni serpientes del género *Pelamis*.
- El contenido debe ser límpido y transparente.
- Agítese antes de su uso.
- Una vez abierto el vial debe ser usado inmediatamente.
- NO usar después de la fecha de vencimiento.
- Manténgase fuera del alcance de los niños.

Reacciones Adversas:

El suero antiofídico polivalente, por ser de origen heterólogo (suero equino), puede ocasionar las siguientes reacciones adversas:

a. Reacciones tempranas

Son de frecuencia variable y pueden ocurrir durante la infusión del suero antiofídico o en las primeras 24 horas después de su aplicación. Se presentan como mecanismo anafiláctico o anafilactoide; pueden ser graves y requerir cuidado médico.

Como prevención, debe solicitarse información al paciente en cuanto a antecedentes alérgicos de naturaleza diversa y al uso previo de sueros heterólogos (antiofídico, antitetánico, antirrábico). Si la respuesta del paciente es afirmativa, se debe considerar la pre-medicación con antihistamínicos y corticosteroides.

Las reacciones adversas tempranas tienen grados variables de severidad, incluyendo rubor cutáneo, urticaria, prurito, erupción cutánea, edema angioneurítico, dolor abdominal, diarrea, náusea, vómito, fiebre, escalofrío, tos, disnea, broncoespasmo, ronquidos, crisis asmáticas e hipotensión, razón por la cual se reitera su uso bajo supervisión médica constante y preferiblemente intrahospitalaria.

En el caso de urticaria generalizada, crisis asmática, edema de glotis y choque, debe administrarse adrenalina a criterio médico; ante crisis asmáticas, se recomienda el uso de broncodilatadores inhalados o aminofilina parenteral. Una vez

estabilizado el paciente del cuadro de hipersensibilidad se debe reinstaurar la seroterapia.

b. Reacciones tardías

En general son benignas y ocurren de 4 a 25 días posteriores a la administración del suero. Se caracterizan por fiebre, urticaria, artralgia, linfadenopatía, proteinuria, neuropatía, adenomegalia y raramente compromisos neurológicos y renales. Esta es la reacción conocida como “enfermedad del suero” y es tratada con analgésicos, antihistamínicos y corticoides.

Interacciones:

Ninguna medicación concomitante constituye contraindicación para el uso del suero antiofídico polivalente; sin embargo los medicamentos en uso por parte del paciente deben ser informados al médico tratante.

Vía de administración: Intravenosa.

Dosificación y Grupo etario:

Para el tratamiento del envenenamiento en adultos o niños se emplea la misma cantidad de suero antiofídico, acorde con la sintomatología y clasificación del accidente, diluyendo el producto en suero fisiológico o suero glucosado por vía intravenosa (adultos: en 250-500 mL). La administración de suero antiofídico deberá hacerse inmediatamente ocurra el accidente y su infusión se debe hacer sin previa prueba de sensibilidad. Se inicia el goteo a una velocidad de 10 – 15 gotas por minuto, si en 10 a 15 minutos no hay reacción adversa, se calcula la dosis establecida para el paciente finalizando la infusión en 30 – 60 minutos siempre bajo supervisión constante del equipo médico.

Condición de venta: Venta Libre

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018004702 emitido con base en el concepto del Acta No. 01 segunda parte de 2018 Numeral 3.2.3.3., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia y así mismo continuar con el proceso de renovación del registro sanitario:

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017055175

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado cumple con el requerimiento del concepto emitido mediante Acta No. 01 de 2018, numeral 3.2.3.3., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones

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

Composición:

Cada 10 mL de suero, neutralizan mínimo contiene 10 mg de veneno Crotalus y 70 mg de veneno Bothrops

Forma farmacéutica: Líquido inyectable

Indicaciones: El suero antiofídico polivalente está compuesto por inmunoglobulinas específicas para el tratamiento del envenenamiento causado por serpientes venenosas de la familia Viperidae, subfamilia Crotalinae de los géneros: Bothrops sp sensu lato: taya equis, equis, cuatro narices, cabeza de candado, mapaná, boquidora, mapanare, granadilla, venticuatro, barba amarilla, patoco, patoquilla, rabo de chucha, montuna, jergón, pudridora, víbora de pestaña, lora, terciopelo y Crotalus sp sensu lato: cascabel. Por reacción cruzada, cada vial neutraliza como mínimo 15 mg de veneno Lachesis muta (Ecorregión Amazónica) y 50 mg de Lachesis acrochorda (Ecorregiones Pacífica y valles interandinos).

Contraindicaciones: Pacientes con antecedentes alérgicos o de sensibilidad a los sueros heterólogos de origen equino, deben estar bajo estricta observación médica durante la administración del suero antiofídico polivalente.

Precauciones y advertencias:

- El suero antiofídico debe ser aplicado bajo supervisión médica constante y mediante infusión intravenosa.
- Usar solamente cuando se verifica que el accidente ofídico fue ocasionado por una serpiente venenosa y que inyectó veneno.
- Conserve el suero a temperaturas entre 2 y 8 °C, sin congelar.
- NO está indicado para accidentes ofídicos provocados por serpientes del género Micrurus ni serpientes del género Pelamis.
- El contenido debe ser límpido y transparente.
- Agítese antes de su uso.
- Una vez abierto el vial debe ser usado inmediatamente.
- NO usar después de la fecha de vencimiento.
- Manténgase fuera del alcance de los niños.

Reacciones Adversas:

El suero antiofídico polivalente, por ser de origen heterólogo (suero equino), puede ocasionar las siguientes reacciones adversas:

a. Reacciones tempranas

Son de frecuencia variable y pueden ocurrir durante la infusión del suero antiofídico o en las primeras 24 horas después de su aplicación. Se presentan como mecanismo anafiláctico o anafilactoide; pueden ser graves y requerir cuidado médico.

Como prevención, debe solicitarse información al paciente en cuanto a antecedentes alérgicos de naturaleza diversa y al uso previo de sueros heterólogos (antiofídico, antitetánico, antirrábico). Si la respuesta del paciente es afirmativa, se debe considerar la pre-medicación con antihistamínicos y corticosteroides.

Las reacciones adversas tempranas tienen grados variables de severidad, incluyendo rubor cutáneo, urticaria, prurito, erupción cutánea, edema angioneurítico, dolor abdominal, diarrea, náusea, vómito, fiebre, escalofrío, tos, disnea, broncoespasmo, ronquidos, crisis asmáticas e hipotensión, razón por la cual se reitera su uso bajo supervisión médica constante y preferiblemente intrahospitalaria.

En el caso de urticaria generalizada, crisis asmática, edema de glotis y choque, debe administrarse adrenalina a criterio médico; ante crisis asmáticas, se recomienda el uso de broncodilatadores inhalados o aminofilina parenteral. Una vez estabilizado el paciente del cuadro de hipersensibilidad se debe reinstaurar la seroterapia.

b. Reacciones tardías

En general son benignas y ocurren de 4 a 25 días posteriores a la administración del suero. Se caracterizan por fiebre, urticaria, artralgia, linfadenopatía, proteinuria, neuropatía, adenomegalia y raramente compromisos neurológicos y renales. Esta es la reacción conocida como “enfermedad del suero” y es tratada con analgésicos, antihistamínicos y corticoides.

Interacciones:

Ninguna medicación concomitante constituye contraindicación para el uso del suero antiofídico polivalente; sin embargo los medicamentos en uso por parte del paciente deben ser informados al médico tratante.

Vía de administración: Intravenosa.

Dosificación y Grupo etario:

Para el tratamiento del envenenamiento en adultos o niños se emplea la misma cantidad de suero antiofídico, acorde con la sintomatología y clasificación del accidente, diluyendo el producto en suero fisiológico o suero glucosado por vía intravenosa (adultos: en 250-500 mL). La administración de suero antiofídico deberá hacerse inmediatamente ocurra el accidente y su infusión se debe hacer sin previa prueba de sensibilidad. Se inicia el goteo a una velocidad de 10 – 15 gotas por minuto, si en 10 a 15 minutos no hay reacción adversa, se calcula la dosis establecida para el paciente finalizando la infusión en 30 – 60 minutos siempre bajo supervisión constante del equipo médico.

Condición de venta: Venta Libre

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto allegado mediante radicado No. 2017055175 para el producto de la referencia.

Por último, la Sala considera que debe allegar un plan de gestión del riesgo, junto con el registro sanitario, dada las condiciones del producto en el país, con el fin de fortalecer los futuros informes de seguridad que se presenten.

3.2.3.7. MEGALOTECT CP 10 mL MEGALOTECT CP 50 mL

Expediente : 20048121
Radicado : 20181081480
Fecha : 26/04/2018
Interesado : Amarey Nova Medical S.A.
Fabricante : Biotest AG

Composición: Cada 10 ml contiene proteína de plasma humano 500 mg, de la cual inmunoglobulina g (igg)= 96% con anticuerpos contra citomegalovirus 1000 u* (*unidades de la preparación de referencia del instituto paul erlich).

Cada frasco contiene proteína de plasma humano 2500 mg, de la cual inmunoglobulina g (igg) ≥ 96% con anticuerpos contra citomegalovirus 5000 u* (*unidades de la preparación de referencia del instituto paul erlich).

Forma Farmacéutica: Solución Concentrada Para Infusion

Indicaciones: Profilaxis de las manifestaciones clínicas de la infección por citomegalovirus en pacientes sometidos a terapia inmunosupresora, particularmente en pacientes recipientes de transplante. Profilaxis y tratamiento de la infección por citomegalovirus en el embarazo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas homólogas, especialmente en los casos muy raros de deficiencia de iga combinada con anticuerpos anti iga.

Precauciones y Advertencias: Ciertos efectos secundarios adversos graves pueden asociarse a la velocidad de infusión. Ya que el aumento de la velocidad de infusión se relaciona con una tendencia al incremento de efectos adversos, los pacientes deben supervisarse durante todo el período de infusión y debe prestarse atención a la aparición de síntomas de reacciones adversas.

Reacciones adversas específicas pueden ocurrir con mayor frecuencia en:

- Velocidades de infusión rápidas,
- Pacientes con deficiencia de inmunoglobulina parcial o completa (hipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia) con o sin deficiencia de iga,
- Pacientes que reciben inmunoglobulina humana por primera vez o en casos raros de cambio de preparación de inmunoglobulina, o tras una pausa prolongada del tratamiento.

Se han descrito casos de insuficiencia renal aguda en pacientes que han recibido terapia con inmunoglobulina intravenosa. la mayoría de dichos casos presentaban factores de riesgo reconocidos como anomalías previas de la función renal, diabetes, volumen reducido de la sangre circulante, obesidad, medicaciones renotóxicas concomitantes o edad superior a los 65 años.

En todos los pacientes la administración de inmunoglobulina intravenosa requiere:

- Una absorción suficiente de fluidos antes de iniciar la infusión con inmunoglobulina
- Supervisión de la producción de orina
- Supervisión del nivel de creatinina sérica (indicador de la función renal)
- Evitar la medicación concomitante con diuréticos del asa (especialmente agentes emictorios)

En caso de anomalía de la función renal, debe considerarse la interrupción del tratamiento con inmunoglobulina.

Aunque estos informes de anomalía de la función renal e insuficiencia renal aguda se han asociado al uso de muchos productos con inmunoglobulina con licencia, los productos que contienen sacarosa como estabilizante parecen desproporcionadamente implicados. Por tanto, en pacientes de alto riesgo debe considerarse la administración de productos de inmunoglobulina sin sacarosa. Megalotect cp no contiene sacarosa. Además, el producto debe administrarse a la menor velocidad de infusión posible.

Cuando se administran especialidades farmacéuticas fabricadas con sangre humana o plasma, no pueden excluirse totalmente enfermedades causadas por la transmisión de patógenos, incluidos aquellos cuya naturaleza no se conoce en la actualidad. Para reducir el riesgo de transmisión de material infeccioso, deben tomarse las siguientes medidas:

- Selección de los donantes según criterios estrictos,
- Pruebas de screening de donaciones individuales y pools de plasma para hbsag y anticuerpos anti VIH y anti CMV,
- Screening de pool de plasma para material genómico CMV.
- Procedimientos de inactivación/eliminación durante el proceso de fabricación, validados con virus modelos. Dichos procedimientos se consideran eficaces con VIH, CMV y VHB.

La inactivación/eliminación vírica puede tener un valor limitado con virus sin cubierta como vha o parvovirus b19.

Obsérvese la obligación de documentación según la legislación sobre transfusiones.

Conducción de vehículos y uso de maquinaria

No se tienen pruebas de que las inmunoglobulinas puedan afectar a la capacidad de conducir o usar maquinaria.

Embarazo y lactancia

La seguridad de esta especialidad farmacéutica durante el embarazo no se ha investigado en ensayos clínicos controlados, y por tanto debería administrarse a mujeres embarazadas y madres lactantes sólo tras una profunda evaluación de la relación beneficios/riesgos. La prolongada experiencia clínica con inmunoglobulinas no induce a esperar efectos secundarios durante el embarazo, sobre el feto o el neonato. Las inmunoglobulinas pasan a la leche materna y pueden contribuir a la transferencia de anticuerpos protectores al neonato.

Reacciones Adversas:

Las verdaderas reacciones de hipersensibilidad son raras. Pueden ocurrir en los casos muy raros de deficiencia de iga combinada con anticuerpos anti iga.

La administración de inmunoglobulina puede causar en raras ocasiones una disminución de la tensión arterial con reacción anafiláctica (reacción de hipersensibilidad de tipo inmediato), incluso si el paciente no ha mostrado reacciones de hipersensibilidad en anteriores administraciones de inmunoglobulina.

A menudo pueden evitarse posibles complicaciones si se comprueba que:

- los pacientes no sean hipersensibles a la inmunoglobulina,
- el producto se administra lentamente (0,1 ml/kg peso corporal/hora),
- el paciente se supervisa atentamente durante todo el período de la infusión y se presta atención a la aparición de signos de efectos adversos. en especial, en los pacientes que reciben inmunoglobulina humana por primera vez, los que han sido tratados hasta entonces con una preparación de inmunoglobulina distinta o tras una prolongada pausa de tratamiento, debe prestarse atención a la aparición de posibles efectos adversos durante toda la primera infusión y durante la primera hora siguiente. el resto de pacientes deben supervisarse durante al menos 20 minutos tras la administración.

En caso de efectos secundarios, debe reducirse la velocidad de infusión o interrumpirse la misma. El tratamiento adecuado depende de la naturaleza y la gravedad del efecto secundario. En caso de shock, deben seguirse las recomendaciones médicas actuales para el tratamiento del shock.

Interacciones:

Por favor informe a su médico o farmacéutico si usted está tomando, o tomó recientemente cualquier otro medicamento incluyendo medicamentos obtenidos sin prescripción.

nota: ningún otro producto puede adicionarse a la solución de megalotect cp, ya que cualquier cambio en la concentración de electrolitos o el nivel de ph puede causar que las proteínas se precipiten o se desnaturalicen.

Vacunas de virus vivos atenuados: la administración de inmunoglobulina puede afectar por un período de por lo me-nos 6 semanas y hasta por 3 meses la eficacia de las vacunas de virus vivos atenuados tales como sarampión, rubéola, paperas y varicela. Después de la administración de megalotect cp, debería transcurrir un intervalo de 3 meses antes de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados. En el caso de

sarampión, este impedimento puede persistir por hasta 1 año. Por lo tanto los pacientes que reciben vacuna para sarampión deberían verificar su estado de anticuerpos.

Interferencia con los ensayos serológicos después de la inyección de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diversos anticuerpos transferidos de forma pasiva en la sangre del paciente puede arrojar resultados positivos incorrectos en los ensayos serológicos. la transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocitarios, por ejemplo a, b, d pueden interferir con algunos ensayos serológicos para aloanticuerpos de glóbulos rojos (por ejemplo, ensayo de coombs), recuento de reticulocitos y haptoglobina.

Dosificación y grupo etario: Megalotect cp se le suministra a usted por parte de su médico tratante. La dosis usual es de 1 ml por kg de peso corporal y por día.

Megalotect cp es una solución para infusión intravenosa (infusión en una vena). Debería llevarse a temperatura ambiente o corporal antes de su uso. Megalotect cp se infundirá a una tasa de infusión inicial de 0.08 ml por kg de peso corporal por hora durante los primeros 10 minutos. Si se tolera bien, la tasa de administración puede incrementarse gradualmente hasta un máximo de 0.8 ml por kg de peso corporal por hora por el resto de la infusión.

La administración debería iniciarse en el día del trasplante. En caso de trasplante de médula ósea puede también preverse una iniciación de profilaxis hasta 10 días antes del trasplante, particularmente en pacientes cmv seropositivos. Un total de por lo menos 6 dosis únicas a intervalos de 2 a 3 semanas debería suministrarse. Su médico le informará acerca de todas las infusiones adicionales necesarias.

Vía de Administración: Intravenosa

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación Farmacológica con fines de renovación del registro sanitario
- Inserto Versión 184.355.001 Megalotect CP – Colombia 05/2012

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que en cuanto a los aspectos de calidad, se deben aclarar los aspectos que se relacionaran y detallaran en el acto administrativo.

La Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de los laboratorios de Microbiología de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías, Físico químico, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.2.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.2.4.1. OPDIVO® 100 mg/10 mL OPDIVO® 40 mg/4 mL

Expediente : 20091924/20108161
Radicado : 20181083274/20181083276
Fecha : 27/04/2018
Interesado : Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición:

- Cada vial por 10mL de solución inyectable para infusión intravenosa contiene 100mg de Nivolumab
- Cada vial por 4mL de solución inyectable para infusión intravenosa contiene 40mg de Nivolumab

Forma Farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas Opdivo (nivolumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (cpnm o nsclc, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir opdivotm, los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de egfr o alk deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones

Melanoma irresecable o metastasico:

1. Opdivo™ (nivolumab) como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico.
2. Opdivo™ como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico, positivo para la mutación braf v600, y progresión de la enfermedad luego del tratamiento con ipilimumab y un inhibidor de BRAF
3. Opdivo™ en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico. Carcinoma de células renales

opdivotm (nivolumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (rcc, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.

Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN)

Opdivotm está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

Contraindicaciones: Opdivotm (nivolumab) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previamente demostrada a nivolumab o a cualquier componente del producto.

Precauciones y Advertencias: Opdivotm (nivolumab) puede provocar reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria. Descartar una etiología alternativa y administrar corticosteroides basado en la severidad de la reacción. Las reacciones adversas inmunomediadas pueden involucrar cualquier sistema orgánico; la mayoría de las reacciones adversas inmunomediadas clínicamente significativas reportadas a la fecha son neumonitis, colitis, hepatitis, nefritis y disfunción renal, e hipotiroidismo e hipertiroidismo. Las reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria pueden ocurrir en cualquier momento durante o luego de la discontinuación de la terapia con opdivotm. Opdivotm puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con opdivotm y durante al menos 5 meses después de la última dosis de opdivotm. **Reacciones adversas:** la reacción adversa más común (reportada en al menos el 20% de los pacientes con melanoma) fue erupción. las reacciones adversas más comunes (reportadas en al menos el 20% de los pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas de tipo escamoso) fueron fatiga, disnea, dolor musculo- esquelético, disminución del apetito, tos, náuseas y constipación. **Interacciones:** no se han realizado estudios farmacocinéticos formales de interacciones medicamentosas con opdivo.

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de Indicaciones
- Inserto e Información Para Prescribir Versión Diciembre 2017

Nuevas Indicaciones:

Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas

Opdivo® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir Opdivo® los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.

Melanoma irresecable o metastásico

1. Opdivo® como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico sin mutación BRAF V600 (wild type).
2. Opdivo® como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico, positivo para la mutación BRAF V600.
3. Opdivo® en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico.

Nueva sección:

Tratamiento adyuvante del melanoma

Opdivo® está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma y compromiso de ganglios linfáticos o con enfermedad metastásica que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma de células renales

Opdivo® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.

Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN)

Opdivo® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de indicaciones solicitada, únicamente así:

- **Tratamiento adyuvante del melanoma (adicional a las aprobadas)**

Opdivo® está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadío IIIB/IIIC y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa.

En cuanto a la indicación de “Melanoma irresecable o metastásico” la Sala considera que la indicación debe quedar así:

Opdivo® como monoterapia o en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos.

Por último, el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir a la indicación conceptuada.

3.2.4.2. XULTOPHY® SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN

Expediente : 20090556
 Radicado : 20181091382
 Fecha : 09/05/2018
 Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S.

Composición: Cada mL de solución para inyección contiene 100UI de Insulina Degludec

Forma Farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Está indicado para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2, para lograr el control glucémico en combinación con medicamentos hipoglucemiantes orales.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a uno o los dos principios activos o a cualquiera de los excipientes.

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de Indicaciones
- Modificación de Precauciones y Advertencias
- Modificación de Reacciones Adversas

- Inserto Profesional Basado en CCDS Versión 11

Nuevas Indicaciones

Xultophy® está indicado para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2, para lograr el control glucémico en combinación con medicamentos hipoglucemiantes orales

Liraglutida, un componente de Xultophy®, está indicada para reducir el riesgo de eventos adversos cardíacos importantes en adultos con diabetes mellitus tipo 2 con alto riesgo cardiovascular. Sin embargo, no se ha demostrado la eficacia de Xultophy® para reducir el riesgo de eventos cardíacos en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Pancreatitis aguda

Se han observado casos de pancreatitis aguda con el uso de agonistas de los receptores de GLP-1. Deberá informarse a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Ante la sospecha de pancreatitis, se debe suspender la administración de Xultophy®; en caso de que se confirme la presencia de pancreatitis aguda, no se debe reiniciar el tratamiento con Xultophy®. En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, la elevación en los niveles de enzimas pancreáticas por sí sola no es un factor predictivo de pancreatitis aguda

Eventos adversos tiroideos

Se han registrado eventos adversos tiroideos, tales como bocio, en estudios clínicos con agonistas del receptor de GLP-1, incluida liraglutida y, en particular, en pacientes con enfermedad tiroidea preexistente. Por consiguiente, Xultophy® se debe administrar con precaución en estos pacientes.

Poblaciones no estudiadas

No se ha estudiado el cambio a Xultophy® de dosis de insulina basal de <20 y >50 unidades. No existe experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de clase IV según la New York Heart Association (NYHA), por lo que Xultophy® no está recomendado para estos pacientes.

Nuevas Reacciones Adversas:

Aumento del ritmo cardíaco

Se ha observado un aumento del ritmo cardíaco desde el valor de referencia de hasta 2 a 3 pulsos más por minuto en los estudios clínicos con Xultophy®. En el estudio LEADER, no se observó ningún impacto clínico a largo plazo en el riesgo de eventos cardiovasculares con liraglutida (un componente de Xultophy®) causado por el aumento en la frecuencia cardíaca.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la

Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar un análisis del subgrupo de pacientes del estudio clínico presentado que estaban recibiendo la asociación del producto con el fin de verificar la real utilidad en la indicación propuesta.

Adicionalmente, en el inserto debe cambiar la palabra aumentar en lugar de reducir en la siguiente expresión “Las siguientes sustancias pueden reducir la necesidad de Xultophy®: Los anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas, simpaticomiméticos, hormona del y danazol.”

Por último, la Sala considera que se debe mantener en el ítem de Reacciones adversas lo relacionado con neoplasias y calcitonina.

3.2.4.3. VICTOZA® 6mg/mL

Expediente : 20028798
 Radicado : 20181091378
 Fecha : 09/05/2018
 Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S.

Composición: Cada mL contiene 6mg de Liraglutida

Forma Farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Victoza® está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para lograr un control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2. Victoza® está indicado para una administración una vez al día:

- Tratamiento en monoterapia o combinado con uno o más antidiabéticos orales (metformina, sulfonilureas o tiazolidinediona) cuando el tratamiento con metformina no consigue un control glucémico adecuado.
- Tratamiento combinado con insulina en pacientes que no logran un adecuado control glucémico, con victoza® y metformina.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Solicitud: El interesado solicita ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Nuevas Indicaciones
- Nuevas Precauciones y Advertencias
- Inserto del Profesional Basado en CCDS Versión 21.1

Nuevas Indicaciones:

Victoza® está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para lograr un control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2. Victoza® está indicado para una administración una vez al día:

- Tratamiento en monoterapia o combinado con uno o más antidiabéticos orales (metformina, sulfonilureas o tiazolidinediona) cuando el tratamiento con metformina no consigue un control glucémico adecuado.
- Tratamiento combinado con insulina en pacientes que no logran un adecuado control glucémico, con Victoza® y metformina

Prevención de eventos cardiovasculares

Victoza® está indicado para prevenir Eventos Adversos Cardiovasculares Mayores (MACE: muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal) en adultos con diabetes mellitus tipo 2 en alto riesgo cardiovascular, como adyuvante del tratamiento estándar

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Victoza® no se debe administrar a pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Victoza® no es un sustituto de la insulina

No existe experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de clase IV según la New York Heart Association (NYHA) y, por lo tanto, el uso de liraglutida no se recomienda en estos pacientes.

Existe poca experiencia en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y gastroparesia diabética. No se recomienda la administración de Victoza® en estos pacientes debido a que se asocia con reacciones adversas gastrointestinales transitorias, incluidos náuseas, vómito y diarrea.

Pancreatitis aguda

El uso de agonistas del receptor de GLP-1 (como este producto) se ha asociado con el riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Se notificaron casos de pancreatitis aguda en estudios clínicos y en el uso comercial. Antes de iniciar el tratamiento es necesario preguntar al paciente acerca de enfermedades pancreáticas previas, cálculos biliares, alcoholismo o hipertrigliceridemia severa, ya que estos pueden ser factores desencadenantes de pancreatitis. Se debe extremar la precaución en pacientes con



CO-SC-7341-1

- Tratamiento combinado con insulina en pacientes que no logran un adecuado control glucémico, con Victoza® y metformina
- Para reducir el riesgo de muerte cardiovascular en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y alto riesgo cardiovascular acompañado de otras medidas que reduzcan el riesgo cardiovascular. Sin embargo, no se ha demostrado la eficacia de Xultophy® para reducir el riesgo de eventos cardíacos en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Victoza® no se debe administrar a pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Victoza® no es un sustituto de la insulina

No existe experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de clase IV según la New York Heart Association (NYHA) y, por lo tanto, el uso de liraglutida no se recomienda en estos pacientes.

Existe poca experiencia en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y gastroparesia diabética. No se recomienda la administración de Victoza® en estos pacientes debido a que se asocia con reacciones adversas gastrointestinales transitorias, incluidos náuseas, vómito y diarrea.

Pancreatitis aguda

El uso de agonistas del receptor de GLP-1 (como este producto) se ha asociado con el riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Se notificaron casos de pancreatitis aguda en estudios clínicos y en el uso comercial. Antes de iniciar el tratamiento es necesario preguntar al paciente acerca de enfermedades pancreáticas previas, cálculos biliares, alcoholismo o hipertrigliceridemia severa, ya que estos pueden ser factores desencadenantes de pancreatitis. Se debe extremar la precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis. Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda como: dolor abdominal grave y persistente. El dolor se puede extender desde el estómago o el abdomen hacia la espalda y estar acompañado o no de vómitos. Si se sospecha de pancreatitis, se debe discontinuar el tratamiento con Victoza®; si se confirma la pancreatitis aguda, no se debe reanudar Victoza®. En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, las elevaciones en enzimas pancreáticas por sí solas no son un factor predictivo de pancreatitis aguda

Enfermedad tiroidea

Se han notificado reacciones adversas tiroideas en estudios clínicos como bocio en particular en pacientes con enfermedad preexistente tiroidea; por consiguiente, Victoza® se debe administrar con precaución en estos pacientes.

Hipoglucemia

Los pacientes que reciben Victoza® en combinación con una sulfonilurea o una insulina pueden presentar un aumento en el riesgo de hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia puede disminuir, reduciendo la dosis de la sulfonilurea o la insulina.

Deshidratación

Se han informado casos de signos y síntomas de deshidratación, incluidos insuficiencia renal e insuficiencia renal aguda en pacientes tratados con Victoza®. Los pacientes tratados con Victoza® deben conocer el posible riesgo de deshidratación por los efectos secundarios gastrointestinales y tomar precauciones para evitar la disminución de líquidos

Por último, el interesado debe ajustar el inserto a la indicación conceptuada.

3.2.4.4. BETA FERON®

Expediente : 202595
 Radicado : 20181097317
 Fecha : 17/05/2018
 Interesado : Bayer S.A

Composición: Cada mL contiene 0.25mg de interferon beta-1b (equivalente a 8000000 U.I. /ml)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones: Esclerosis Múltiple

Contraindicaciones: Embarazo, hipersensibilidad al principio activo o a la albumina humana, pacientes con historia de alteraciones depresivas graves y/o ideación suicida, hepatopatía descompensada, epilepsia no controlada adecuadamente con tratamiento.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de Indicaciones
- Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias
- Modificación de Reacciones Adversas
- Inserto e Información Para Prescribir basado en CCDS 13 de fecha 07/Junio/2016

Nuevas Indicaciones:

Como se solicita:

Betaferon está indicado en Esclerosis Múltiple, eso significa en pacientes con:

- Un evento clínico único presuntivo de esclerosis múltiple (EM) ('Síndrome clínico aislado'),
- Formas recidivantes de esclerosis múltiple (EM) y
- Esclerosis múltiple (EM) secundaria progresiva con enfermedad activa, evidenciada por recaídas o deterioro neurológico pronunciado en los dos últimos años.

En pacientes con un evento clínico único presuntivo de esclerosis múltiple ('Síndrome clínico aislado'), que presentan un único episodio desmielinizante, si se han excluido otros diagnósticos, y si se determina que hay un riesgo elevado de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida.

Betaferon está indicado para retrasar la progresión a esclerosis múltiple definida y para retrasar la progresión de discapacidad neurológica sostenida.

En la esclerosis múltiple recidivante-en remisión, Betaferon está indicado para la reducción de la frecuencia y el grado de gravedad de las recaídas clínicas en pacientes ambulatorios (es decir, pacientes que pueden caminar sin ayuda), caracterizadas por al menos dos ataques de disfunción neurológica durante el último período de dos años, seguidos por recuperación completa o incompleta.

En la esclerosis múltiple secundaria progresiva, Betaferon está indicado para la reducción de la frecuencia y gravedad de recaídas clínicas y para retrasar la progresión de la enfermedad

Como se encuentra en el Registro Sanitario: "Betaferon está indicado en Esclerosis Múltiple, eso significa pacientes con:

- Un evento clínico único sugestivo de esclerosis múltiple (EM) ('Síndrome clínicamente aislado'),
- Formas recidivantes de esclerosis múltiple (EM) y
- Esclerosis múltiple (EM) secundaria progresiva con enfermedad activa, evidenciada por recaídas o deterioro neurológico pronunciado en los dos últimos años.

En pacientes con un evento clínico único sugestivo de esclerosis múltiple ('Síndrome clínicamente aislado'), que presentan un único episodio desmielinizante, con un proceso inflamatorio activo, si es lo suficientemente grave como para justificar un tratamiento con corticosteroides intravenosos, si se han excluido otros diagnósticos, y si

se determina que hay un riesgo elevado de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida.

Betaferon® está indicado para retrasar la progresión a esclerosis múltiple definida y para retrasar la progresión de discapacidad neurológica sostenida.

En la esclerosis múltiple remitente recidivante, Betaferon® está indicado para la reducción de la frecuencia y el grado de gravedad de recaídas clínicas en pacientes ambulatorios (p. ej. pacientes que pueden caminar sin ayuda), caracterizadas por al menos dos ataques de disfunción neurológica durante el período de los dos años precedentes, seguidos por recuperación completa o incompleta.

En la esclerosis múltiple secundaria progresiva, Betaferon® está indicado para la reducción de la frecuencia y gravedad de recaídas clínicas y para retrasar la progresión de la enfermedad”

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

Contraindicaciones

Antecedentes de hipersensibilidad a interferón beta natural o recombinante o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias y precauciones especiales de uso

Trastornos psiquiátricos

Se debe informar a los pacientes que van a ser tratados con Betaferon que los trastornos depresivos y la ideación suicida pueden ser efectos adversos del tratamiento y que deben reportar estos síntomas inmediatamente al médico. En casos raros, estos síntomas pueden ocasionar intentos de suicidio. Los pacientes con depresión e ideación suicida deben ser monitoreados estrechamente y considerarse la interrupción del tratamiento.

Betaferon debe administrarse con precaución a pacientes con antecedentes de convulsiones.

Betaferon se debe administrar con precaución en pacientes con una historia de ataques y aquellas que reciben un tratamiento con anti-epilépticos, particularmente si su epilepsia no está siendo controlada adecuadamente con antiepilepticos.

Pruebas de laboratorio

Además de aquellas pruebas de laboratorio normalmente requeridas para el monitoreo de pacientes con esclerosis múltiple, se recomienda realizar antes del inicio del tratamiento y a intervalos regulares después del inicio de la terapia con Betaferon, hemogramas completos con fórmula leucocitaria y recuento plaquetario y análisis bioquímicos de sangre, incluyendo pruebas de función hepática aun en ausencia de

síntomas clínicos. Se recomienda realizar regularmente pruebas de la función tiroidea en pacientes con antecedentes de disfunción tiroidea o cuando estén clínicamente indicadas.

Los pacientes con anemia, trombocitopenia o leucopenia (aislada o en cualquier combinación) pueden requerir un monitoreo más frecuente de los hemogramas completos, con fórmula leucocitaria y recuento plaquetario.

Trastornos hepatobiliares

Se detectaron muy frecuentemente aumentos asintomáticos de las transaminasas séricas, en la mayoría de los casos moderados y pasajeros, en pacientes tratados con Betaferon durante los estudios clínicos.

Al igual que con otros interferones beta, se han reportado casos de lesión hepática grave, incluyendo insuficiencia hepática. Los eventos más graves ocurrieron a menudo en pacientes expuestos a otros medicamentos o sustancias conocidas por estar asociadas con hepatotoxicidad, o en presencia de enfermedades concomitantes (por ejemplo, neoplasias malignas con metástasis, infección grave y sepsis, alcoholismo).

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos de lesión hepática. Si se detecta un aumento de las transaminasas en suero, debería llevarse a cabo monitoreo estrecho e investigación. Se debe considerar el retiro de Betaferon si los niveles se incrementan de manera significativa o si van acompañados de síntomas clínicos como ictericia. En ausencia de evidencia clínica de daño hepático y después de la normalización de las enzimas hepáticas, puede considerarse la reanudación del tratamiento con seguimiento apropiado de las funciones hepáticas.

Trastornos cardiacos

Betaferon debe usarse con precaución en pacientes con cardiopatía significativa preexistente, como insuficiencia cardíaca congestiva, arteriopatía coronaria o arritmias. Aunque no hay evidencia de un potencial cardiotoxico directo de Betaferon, estos pacientes deben monitorearse para detectar cualquier empeoramiento de su afección cardíaca. Esto aplica especialmente durante el inicio del tratamiento con Betaferon, cuando signos y síntomas pseudogripales, frecuentemente asociados con interferones beta, ejercen una sobrecarga cardíaca por fiebre, escalofrío y taquicardia. Esto puede agravar los síntomas cardíacos en pacientes con cardiopatía significativa preexistente.

Se ha reportado casos de cardiomiopatía: si esto ocurriera y se sospechara alguna relación con Betaferon, debe interrumpirse el tratamiento.

Trastornos gastrointestinales

Se notificaron casos de pancreatitis con el uso de Betaferon, con frecuencia asociados con hipertrigliceridemia.

Investigaciones/ Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe una posibilidad de inmunogenicidad. La decisión de continuar o suspender el tratamiento se debe basar en todos los aspectos del estado de la enfermedad del paciente en vez de sólo en el estado de la actividad neutralizante.

Trastornos del sistema inmunitario

La administración de citocinas a pacientes con gammopatía monoclonal preexistente se ha asociado con el desarrollo del síndrome de extravasación capilar sistémica con signos clínicos parecidos al estado de choque y con desenlace mortal.

Síndrome nefrótico (SN):

Vigilar periódicamente la función renal y la aparición de signos o síntomas de SN, especialmente en pacientes con alto riesgo de enfermedad renal.

En caso de aparición de SN, se debe iniciar el tratamiento correspondiente y considerar la suspensión del tratamiento con interferón beta.

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración

Pueden presentarse reacciones graves de hipersensibilidad (reacciones agudas graves como broncoespasmo, anafilaxia y urticaria).

Se ha reportado necrosis en el sitio de inyección (NSI) en pacientes que utilizan Betaferon. Puede ser extensa y podría involucrar fascia muscular, así como el tejido adiposo y, por tanto, pudiendo dar lugar a la formación de cicatrices. Ocasionalmente se ha requerido desbridamiento y, con menor frecuencia, un injerto de piel, pudiendo tardar la curación hasta 6 meses.

Si el paciente presenta múltiples lesiones debe interrumpirse el tratamiento con Betaferon hasta su curación. Los pacientes con lesiones únicas pueden continuar con Betaferon siempre que la necrosis no sea demasiado extensa, ya que en algunos pacientes han experimentado curación de la necrosis en el sitio de inyección mientras continuaban con el tratamiento de Betaferon.

Con objeto de minimizar el riesgo de necrosis en el sitio de inyección, debe aconsejarse a los pacientes:

- usar una técnica de inyección aséptica
- alternar los sitios de inyección con cada dosis

El procedimiento de autoinyección por el paciente debe ser revisado de manera periódica, especialmente si han aparecido reacciones en el sitio de inyección.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por ml, es decir, básicamente "sin sodio".

Microangiopatía trombótica

Se han reportado casos de microangiopatía trombótica (TMA), manifestados como púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome hemolítico urémico, que incluyen casos fatales, con productos de interferón beta, incluyendo Betaferon. Los casos se han reportado varias semanas hasta años después de iniciar los productos de interferón beta.

Se debe suspender Betaferon en caso de que aparezcan síntomas clínicos y hallazgos de laboratorio consistentes con TMA, y dar el tratamiento según lo clínicamente indicado.

Nuevas Reacciones Adversas:

Lista tabulada de reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas al medicamento (RAM) reportadas con Betaferon se resumen en la tabla siguiente.

Clase de órgano o sistema	Muy frecuente ≥1/10	Frecuente ≥1/100 a <1/10	Frecuencia desconocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Disminución del recuento de linfocitos ($< 1500/\text{mm}^3$) ^x , Disminución del recuento de glóbulos blancos ($< 3000/\text{mm}^3$) ^x , Disminución del recuento de neutrófilos absolutos ($< 1500/\text{mm}^3$) ^x	Linfadenopatía	Anemia, Trombocitopenia, Leucopenia Microangiopatía trombótica
Trastornos del sistema inmunitario			Reacciones anafilácticas Síndrome de extravasación capilar en gammapatía monoclonal preexistente
Trastornos endocrinos			Trastornos tiroideos, Hipertiroidismo, Hipotiroidismo
Trastornos del metabolismo y la nutrición			Incremento de triglicéridos en sangre, Anorexia, Disminución de peso, aumento de peso
Trastornos psiquiátricos			Depresión, Intento de suicidio, Confusión, Ansiedad, Inestabilidad emocional
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, Insomnio, Falta de coordinación		Convulsiones, Mareo
Trastornos cardíacos			Cardiomiopatía, Taquicardia, Palpitaciones
Trastornos vasculares		Hipertensión	Vasodilatación
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea	Broncoespasmo
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal		Náusea, Vómito, Pancreatitis, Diarrea

Clase de órgano o sistema	Muy frecuente ≥1/10	Frecuente ≥1/100 a <1/10	Frecuencia desconocida
Trastornos hepatobiliares	Alanina aminotransferasa aumentada (ALAT > 5 veces la basal) ^x	Aspartato aminotransferasa aumentada (ASAT > 5 veces el basal) ^x	Aumento de bilirrubina sanguínea Gamma-glutamyltransferasa aumentada, Lesión hepática (incluyendo hepatitis), Insuficiencia hepática
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Erupción cutánea, Trastorno cutáneo		Urticaria, Alopecia, Prurito, Cambio de color de la piel
Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conjuntivo	Mialgia, Hipertonía		Artralgia, lupus eritematoso inducido por medicamentos
Trastornos renales y urinarios	Urgencia urinaria		
Trastornos del aparato reproductor y de mamas		Impotencia ^b , Metrorragia ^a	Trastorno menstrual, Menorragia
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Reacción en el sitio de inyección (varios tipos ^o), signos y síntomas pseudogripales (complejo ^s), Dolor, Fiebre, Escalofríos, Edema periférico, Astenia	Necrosis en el sitio de inyección, Dolor torácico, Malestar	Sudoración
^x anormalidad en una prueba de laboratorio ^a mujeres premenopáusicas ^b hombres ^o 'Reacción en el sitio de inyección (varios tipos)' incluye todos los eventos adversos que ocurren en el sitio de inyección (excepto necrosis en el sitio de inyección), es decir, los términos siguientes: reacción en el sitio de inyección, hemorragia en el sitio de inyección, hipersensibilidad en el sitio de inyección, inflamación en el sitio de inyección, tumefacción en el sitio de inyección, dolor en el sitio de inyección, edema en el sitio de inyección y atrofia en el sitio de inyección. ^s 'Signos y de síntomas pseudogripales complejos' indica síndrome pseudogripal y/o una combinación de al menos dos eventos adversos entre fiebre, escalofríos, mialgia, malestar general, sudoración.			

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de Indicaciones**
- **Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias**
- **Modificación de Reacciones Adversas**
- **Inserto e Información Para Prescribir basado en CCDS 13 de fecha 07/Junio/2016**

Nuevas Indicaciones:

Como se solicita:

Betaferon está indicado en Esclerosis Múltiple, eso significa en pacientes con:

- **Un evento clínico único presuntivo de esclerosis múltiple (EM) ('Síndrome clínico aislado'),**
- **Formas recidivantes de esclerosis múltiple (EM) y**
- **Esclerosis múltiple (EM) secundaria progresiva con enfermedad activa, evidenciada por recaídas o deterioro neurológico pronunciado en los dos últimos años.**

En pacientes con un evento clínico único presuntivo de esclerosis múltiple ('Síndrome clínico aislado'), que presentan un único episodio desmielinizante, si se han excluido otros diagnósticos, y si se determina que hay un riesgo elevado de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida.

Betaferon está indicado para retrasar la progresión a esclerosis múltiple definida y para retrasar la progresión de discapacidad neurológica sostenida.

En la esclerosis múltiple recidivante-en remisión, Betaferon está indicado para la reducción de la frecuencia y el grado de gravedad de las recaídas clínicas en pacientes ambulatorios (es decir, pacientes que pueden caminar sin ayuda), caracterizadas por al menos dos ataques de disfunción neurológica durante el último período de dos años, seguidos por recuperación completa o incompleta.

En la esclerosis múltiple secundaria progresiva, Betaferon está indicado para la reducción de la frecuencia y gravedad de recaídas clínicas y para retrasar la progresión de la enfermedad

Como se encuentra en el Registro Sanitario: "Betaferon está indicado en Esclerosis Múltiple, eso significa pacientes con:

- **Un evento clínico único sugestivo de esclerosis múltiple (EM) ('Síndrome clínicamente aislado'),**
- **Formas recidivantes de esclerosis múltiple (EM) y**
- **Esclerosis múltiple (EM) secundaria progresiva con enfermedad activa, evidenciada por recaídas o deterioro neurológico pronunciado en los dos últimos años.**

En pacientes con un evento clínico único sugestivo de esclerosis múltiple ('Síndrome clínicamente aislado'), que presentan un único episodio desmielinizante, con un proceso inflamatorio activo, si es lo suficientemente grave como para justificar un tratamiento con corticosteroides intravenosos, si se han excluido otros diagnósticos, y si se determina que hay un riesgo elevado de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida.

Betaferon® está indicado para retrasar la progresión a esclerosis múltiple definida y para retrasar la progresión de discapacidad neurológica sostenida.

En la esclerosis múltiple remitente recidivante, Betaferon® está indicado para la reducción de la frecuencia y el grado de gravedad de recaídas clínicas en pacientes ambulatorios (p. ej. pacientes que pueden caminar sin ayuda), caracterizadas por al menos dos ataques de disfunción neurológica durante el período de los dos años precedentes, seguidos por recuperación completa o incompleta.

En la esclerosis múltiple secundaria progresiva, Betaferon® está indicado para la reducción de la frecuencia y gravedad de recaídas clínicas y para retrasar la progresión de la enfermedad”

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

Contraindicaciones

Antecedentes de hipersensibilidad a interferón beta natural o recombinante o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias y precauciones especiales de uso

Trastornos psiquiátricos

Se debe informar a los pacientes que van a ser tratados con Betaferon que los trastornos depresivos y la ideación suicida pueden ser efectos adversos del tratamiento y que deben reportar estos síntomas inmediatamente al médico. En casos raros, estos síntomas pueden ocasionar intentos de suicidio. Los pacientes con depresión e ideación suicida deben ser monitoreados estrechamente y considerarse la interrupción del tratamiento.

Betaferon debe administrarse con precaución a pacientes con antecedentes de convulsiones.

Betaferon se debe administrar con precaución en pacientes con una historia de ataques y aquellas que reciben un tratamiento con anti-epilépticos, particularmente si su epilepsia no está siendo controlada adecuadamente con antiepilépticos.

Pruebas de laboratorio

Además de aquellas pruebas de laboratorio normalmente requeridas para el monitoreo de pacientes con esclerosis múltiple, se recomienda realizar antes del inicio del tratamiento y a intervalos regulares después del inicio de la terapia con Betaferon, hemogramas completos con fórmula leucocitaria y recuento plaquetario y análisis bioquímicos de sangre, incluyendo pruebas de función hepática aun en ausencia de síntomas clínicos. Se recomienda realizar regularmente pruebas de la función tiroidea en pacientes con antecedentes de disfunción tiroidea o cuando estén clínicamente indicadas.

Los pacientes con anemia, trombocitopenia o leucopenia (aislada o en cualquier combinación) pueden requerir un monitoreo más frecuente de los hemogramas completos, con fórmula leucocitaria y recuento plaquetario.

Trastornos hepatobiliares

Se detectaron muy frecuentemente aumentos asintomáticos de las transaminasas séricas, en la mayoría de los casos moderados y pasajeros, en pacientes tratados con Betaferon durante los estudios clínicos.

Al igual que con otros interferones beta, se han reportado casos de lesión hepática grave, incluyendo insuficiencia hepática. Los eventos más graves ocurrieron a menudo en pacientes expuestos a otros medicamentos o sustancias conocidas por estar asociadas con hepatotoxicidad, o en presencia de enfermedades concomitantes (por ejemplo, neoplasias malignas con metástasis, infección grave y sepsis, alcoholismo).

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos de lesión hepática. Si se detecta un aumento de las transaminasas en suero, debería llevarse a cabo monitoreo estrecho e investigación. Se debe considerar el retiro de Betaferon si los niveles se incrementan de manera significativa o si van acompañados de síntomas clínicos como ictericia. En ausencia de evidencia clínica de daño hepático y después de la normalización de las enzimas hepáticas, puede considerarse la reanudación del tratamiento con seguimiento apropiado de las funciones hepáticas.

Trastornos cardiacos

Betaferon debe usarse con precaución en pacientes con cardiopatía significativa preexistente, como insuficiencia cardíaca congestiva, arteriopatía coronaria o arritmias. Aunque no hay evidencia de un potencial cardiotóxico directo de Betaferon, estos pacientes deben monitorearse para detectar cualquier empeoramiento de su afección cardíaca. Esto aplica especialmente durante el

inicio del tratamiento con Betaferon, cuando signos y síntomas pseudogripales, frecuentemente asociados con interferones beta, ejercen una sobrecarga cardíaca por fiebre, escalofrío y taquicardia. Esto puede agravar los síntomas cardíacos en pacientes con cardiopatía significativa preexistente.

Se ha reportado casos de cardiomiopatía: si esto ocurriera y se sospechara alguna relación con Betaferon, debe interrumpirse el tratamiento.

Trastornos gastrointestinales

Se notificaron casos de pancreatitis con el uso de Betaferon, con frecuencia asociados con hipertrigliceridemia.

Investigaciones/ Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe una posibilidad de inmunogenicidad (Ver sección Reacciones Adversas). La decisión de continuar o suspender el tratamiento se debe basar en todos los aspectos del estado de la enfermedad del paciente en vez de sólo en el estado de la actividad neutralizante.

Trastornos del sistema inmunitario

La administración de citocinas a pacientes con gammopatía monoclonal preexistente se ha asociado con el desarrollo del síndrome de extravasación capilar sistémica con signos clínicos parecidos al estado de choque y con desenlace mortal.

Síndrome nefrótico (SN):

Vigilar periódicamente la función renal y la aparición de signos o síntomas de SN, especialmente en pacientes con alto riesgo de enfermedad renal.

En caso de aparición de SN, se debe iniciar el tratamiento correspondiente y considerar la suspensión del tratamiento con interferón beta.

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración

Pueden presentarse reacciones graves de hipersensibilidad (reacciones agudas graves como broncoespasmo, anafilaxia y urticaria).

Se ha reportado necrosis en el sitio de inyección (NSI) en pacientes que utilizan Betaferon. Puede ser extensa y podría involucrar fascia muscular, así como el tejido adiposo y, por tanto, pudiendo dar lugar a la formación de cicatrices. Ocasionalmente se ha requerido desbridamiento y, con menor frecuencia, un injerto de piel, pudiendo tardar la curación hasta 6 meses.

Si el paciente presenta múltiples lesiones debe interrumpirse el tratamiento con Betaferon hasta su curación. Los pacientes con lesiones únicas pueden continuar

con Betaferon siempre que la necrosis no sea demasiado extensa, ya que en algunos pacientes han experimentado curación de la necrosis en el sitio de inyección mientras continuaban con el tratamiento de Betaferon.

Con objeto de minimizar el riesgo de necrosis en el sitio de inyección, debe aconsejarse a los pacientes:

- usar una técnica de inyección aséptica
- alternar los sitios de inyección con cada dosis

El procedimiento de autoinyección por el paciente debe ser revisado de manera periódica, especialmente si han aparecido reacciones en el sitio de inyección.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por ml, es decir, básicamente "sin sodio".

Microangiopatía trombótica

Se han reportado casos de microangiopatía trombótica (TMA), manifestados como púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome hemolítico urémico, que incluyen casos fatales, con productos de interferón beta, incluyendo Betaferon. Los casos se han reportado varias semanas hasta años después de iniciar los productos de interferón beta.

Se debe suspender Betaferon en caso de que aparezcan síntomas clínicos y hallazgos de laboratorio consistentes con TMA, y dar el tratamiento según lo clínicamente indicado.

Nuevas Reacciones Adversas:

Lista tabulada de reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas al medicamento (RAM) reportadas con Betaferon se resumen en la tabla siguiente.

Clase de órgano o sistema	Muy frecuente ≥1/10	Frecuente ≥1/100 a <1/10	Frecuencia desconocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<i>Disminución del recuento de linfocitos (< 1500/mm³)^x, Disminución del recuento de glóbulos blancos (< 3000/mm³)^x, Disminución del recuento de neutrófilos absolutos (<1500/mm³)^x</i>	Linfadenopatía	Anemia, Trombocitopenia, Leucopenia Microangiopatía trombótica
Trastornos del sistema inmunitario			Reacciones anafilácticas Síndrome de extravasación capilar en gammapatía monoclonal preexistente
Trastornos endocrinos			Trastornos tiroideos, Hipertiroidismo, Hipotiroidismo
Trastornos del metabolismo y la nutrición			Incremento de triglicéridos en sangre, Anorexia, Disminución de peso, aumento de peso
Trastornos psiquiátricos			Depresión, Intento de suicidio, Confusión, Ansiedad, Inestabilidad emocional
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, Insomnio, Falta de coordinación		Convulsiones, Mareo
Trastornos cardíacos			Cardiomiopatía, Taquicardia, Palpitaciones
Trastornos vasculares		Hipertensión	Vasodilatación
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea	Broncoespasmo
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal		Náusea, Vómito, Pancreatitis, Diarrea

Clase de órgano o sistema	Muy frecuente ≥1/10	Frecuente ≥1/100 a <1/10	Frecuencia desconocida
Trastornos hepatobiliares	Alanina aminotransferasa aumentada (ALAT > 5 veces la basal) ^x	Aspartato aminotransferasa aumentada (ASAT > 5 veces el basal) ^x	Aumento de bilirrubina sanguínea Gamma-glutamyltransferasa aumentada, Lesión hepática (incluyendo hepatitis), Insuficiencia hepática
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Erupción cutánea, Trastorno cutáneo		Urticaria, Alopecia, Prurito, Cambio de color de la piel
Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conjuntivo	Mialgia, Hipertonía		Artralgia, lupus eritematoso inducido por medicamentos
Trastornos renales y urinarios	Urgencia urinaria		
Trastornos del aparato reproductor y de mamas		Impotencia ^b , Metrorragia ^a	Trastorno menstrual, Menorragia
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Reacción en el sitio de inyección (varios tipos ^o), signos y síntomas pseudogripales (complejo ^s), Dolor, Fiebre, Escalofríos, Edema periférico, Astenia	Necrosis en el sitio de inyección, Dolor torácico, Malestar	Sudoración
^x anormalidad en una prueba de laboratorio ^a mujeres premenopáusicas ^b hombres ^o ‘Reacción en el sitio de inyección (varios tipos)’ incluye todos los eventos adversos que ocurren en el sitio de inyección (excepto necrosis en el sitio de inyección), es decir, los términos siguientes: reacción en el sitio de inyección, hemorragia en el sitio de inyección, hipersensibilidad en el sitio de inyección, inflamación en el sitio de inyección, tumefacción en el sitio de inyección, dolor en el sitio de inyección, edema en el sitio de inyección y atrofia en el sitio de inyección. ^s ‘Signos y de síntomas pseudogripales complejos’ indica síndrome pseudogripal y/o una combinación de al menos dos eventos adversos entre fiebre, escalofríos, mialgia, malestar general, sudoración.			

3.2.4.5. CIMAHER

Expediente : 19950352
Radicado : 2017132055
Fecha : 13/09/2017
Interesado : Laboratorios Delta S.A.S.

Composición: Cada vial contiene 50mg de Nimotuzumab (Anticuerpo Monoclonal Humanizado Anti- EGF-R H-R3)

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

- Pacientes con tumores de cabeza y cuello en estadios avanzados.
- En combinación con radioterapia está indicado en pacientes portadores de tumores epiteliales de cabeza y cuello en etapas avanzadas.
- En combinación con radioterapia, está indicado en pacientes adultos con glioblastoma multiforme (gbm).

Contraindicaciones:

Debe ser administrado con precaución en pacientes que hayan recibido tratamiento previo con el anticuerpo murino: IOREGF/R3, que presenten antecedentes de hipersensibilidad a este u otro producto derivado de células superiores u otro componente de este producto. Debe ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedades crónicas en fase de descompensación, por ejemplo: cardiopatía isquémica, diabetes mellitus o hipertensión arterial. No se recomienda su uso en embarazo y lactancia.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de Dosificación
- Modificación de Grupo Etario
- Modificación de Indicaciones
- Inserto Versión 10 de Agosto del 2015

Nueva Dosificación:

La dosis recomendada del CIMAher es de 200 ó 400 mg, administrado 1 vez a la semana durante 6 semanas concomitante con la radioterapia y/o quimioradioterapia.

Posteriormente se administrará una dosis de 200 mg ó 400 mg cada 15 días (dosis de mantenimiento) hasta que el paciente presente progresión de la enfermedad.

CIMAher será administrado por vía endovenosa en 250 ml de solución salina en infusión rápida (30 minutos).

Dosis en pediatría: La dosis recomendada del CIMAher® es de 150 mg/m², administrado 1 vez a la semana durante 6 semanas en monoterapia. Posteriormente se administrará una dosis de 150 mg/m² cada 15 días (dosis de mantenimiento) hasta que el estado general del paciente lo permita.

Posología para el tratamiento de pacientes con Carcinoma de páncreas localmente o avanzado o metastásico: Dosis recomendada del CIMAher® de 400 mg administrado una vez por semana, en combinación con Gemcitabina. CIMAher® se administrará hasta enfermedad progresiva o toxicidad inaceptable

Nuevo Grupo Etario:

Pacientes entre 2 y 19 años en el tratamiento de pacientes pediátricos con tumores gliales recurrentes o refractarios o de alto grado de malignidad de nuevo diagnóstico en combinación con radioterapia y radioquimioterapia

Nuevas Indicaciones:

Como se solicita:

- Tratamiento de tumores epiteliales de cabeza y cuello en estadios avanzados, en combinación con radioterapia y en combinación con radioquimioterapia.
- Tratamiento de pacientes adultos con tumores gliales malignos de nuevo diagnóstico: glioblastoma multiforme en combinación con radioterapia y temozolamida y para astrocitoma anaplásico en combinación con radioterapia.
- Tratamiento de pacientes pediátricos con tumores gliales recurrentes o refractarios.
- Tratamiento de pacientes pediátricos con tumores gliales de alto grado de malignidad de nuevo diagnóstico en combinación con radioterapia y radioquimioterapia.
- Tratamiento de pacientes con tumores epiteliales malignos de esófago no operables en combinación con radioquimioterapia.
- Tratamiento de pacientes portadores de adenocarcinoma de páncreas localmente avanzado o metastásico en combinación con quimioterapia basada en gencitabina

Como se encuentra en el Registro Sanitario: “Pacientes con tumores de cabeza y cuello en estadios avanzados. - en combinación con radioterapia está indicado en pacientes portadores de tumores epiteliales de cabeza y cuello en etapas avanzadas. - en combinación con radioterapia, está indicado en pacientes adultos con glioblastoma multiforme (GBM)”

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de Dosificación**
- **Modificación de Grupo Etario**
- **Modificación de Indicaciones**
- **Inserto Versión 10 de Agosto del 2015**

Nueva Dosificación:

- **Tumores avanzados de cabeza y cuello:** La dosis recomendada del CIMAher® es de 200 mg, administrado 1 vez a la semana durante 6 semanas concomitante con la radioterapia y/o quimioradioterapia. Posteriormente se administrará una dosis de 200 mg cada 15 días (dosis de mantenimiento) hasta que el estado general del paciente lo permita.
- **Astrocitomas recurrentes pediátricos de alto grado de malignidad y de nuevo diagnóstico:** La dosis recomendada del CIMAher® es de 150 mg/m², administrado 1 vez a la semana durante 6 semanas en monoterapia. Posteriormente se administrará una dosis de 150 mg/m² cada 15 días (dosis de mantenimiento) hasta que el estado general del paciente lo permita.
- **Glioblastomas multiformes y astrocitomas anaplásicos en adultos:** La dosis recomendada del CIMAher® es de 200 mg, administrado 1 vez a la semana durante 6 semanas concomitante con la radioterapia. Posteriormente se administrará una dosis de 200mg cada 15 días (dosis de mantenimiento) hasta que el estado general del paciente lo permita.
- **Tumores malignos de esófago de origen epitelial no operables en combinación con radio quimioterapia:** La dosis recomendada del CIMAher® es de 200mg, administrado 1 vez a la semana durante 6 semanas concomitante con la radioterapia. Posteriormente se administrará una dosis de 200mg cada 15 días (dosis de mantenimiento) hasta que el estado general del paciente lo permita.
- **Adenocarcinoma localmente avanzados o metastásicos del páncreas, en combinación con quimioterapia:** La dosis recomendada del CIMAher® es de 400 mg administrado una vez por semana, en combinación con quimioterapia. CIMAher® se administrará hasta enfermedad progresiva o toxicidad inaceptable. En todas las indicaciones clínicas, el CIMAher® será administrado por vía endovenosa en 250mL de solución salina en infusión rápida (30 minutos).

Nuevo Grupo Etario:

Pacientes entre 2 y 19 años en el tratamiento de pacientes pediátricos con tumores gliales recurrentes o refractarios o de alto grado de malignidad de nuevo diagnóstico en combinación con radioterapia y radioquimioterapia

Nuevas Indicaciones:

- Tratamiento de tumores epiteliales de cabeza y cuello en estadios avanzados, en combinación con radioterapia y en combinación con radioquimioterapia.
- Tratamiento de pacientes adultos con tumores gliales malignos de nuevo diagnóstico: glioblastoma multiforme en combinación con radioterapia y temozolamida y para astrocitoma anaplásico en combinación con radioterapia.
- Tratamiento de pacientes pediátricos con tumores gliales recurrentes o refractarios.
- Tratamiento de pacientes pediátricos con tumores gliales de alto grado de malignidad de nuevo diagnóstico en combinación con radioterapia y radioquimioterapia.
- Tratamiento de pacientes con tumores epiteliales malignos de esófago no operables en combinación con radioquimioterapia.
- Tratamiento de pacientes portadores de adenocarcinoma de páncreas localmente avanzado o metastásico en combinación con quimioterapia basada en gencitabina

3.2.8 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN

3.2.8.1. SAXENDA® 6mg/mL

Expediente : 20094683
 Radicado : 20181073335
 Fecha : 16/04/2018
 Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S.

Composición: Cada mL contiene 6mg de Liraglutida

Forma farmacéutica: Solución Inyectable en Pluma pre-llenada

Indicaciones:

Saxenda® está indicado en combinación a una dieta baja en calorías y el aumento de la actividad física, para el manejo crónico del peso en pacientes adultos con un índice de masa corporal (IMC) inicial de:

- 30 kg/m² o superior (obesidad), o
- 27 kg/m² a <30 kg/m² (sobrepeso) en presencia de al menos una comorbilidad relacionada con el peso como disglucemia (pre-diabetes y diabetes mellitus tipo 2), hipertensión, dislipidemia, o apnea obstructiva del sueño.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la liraglutida o a cualquiera de los excipientes.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de Dosificación
- Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias
- Modificación de Reacciones Adversas
- Información Para Prescribir Versión 07

Nueva Dosificación:

La dosis inicial es de 0.6 mg una vez al día. Se debe aumentar la dosis a 3.0 mg una vez al día en incrementos de 0.6 mg con intervalos de al menos una semana para mejorar la tolerabilidad gastrointestinal (ver Tabla 1). Si el escalamiento al siguiente paso de la dosis no es tolerado durante dos semanas consecutivas, considere suspender el tratamiento. No se recomiendan dosis diarias superiores a 3.0 mg.

Tabla 1. Programa de aumento escalonado de la dosis

	Dosis	Semanas
Aumento de la dosis 4 semanas	0.6 mg	1
	1.2 mg	1
	1.8 mg	1
	2.4 mg	1
Dosis de mantenimiento	3.0 mg	

Se debe suspender el tratamiento con Saxenda® después de 12 semanas a la dosis de 3.0 mg/día si el paciente no ha perdido al menos 5% del peso corporal inicial

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

Saxenda® no debe utilizarse como sustituto de la insulina en pacientes con diabetes mellitus.

No hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de clase IV según la clasificación de la New York Heart Association (NYHA) y, por lo tanto, no se recomienda el uso de Saxenda® en estos pacientes.

La seguridad y eficacia de Saxenda® no han sido establecidas en pacientes:

- tratados con otros productos para el manejo del peso,
- con obesidad secundaria a trastornos endocrinológicos o de alimentación o al tratamiento con medicamentos que puedan causar aumento de peso,
- con insuficiencia renal severa,
- con insuficiencia hepática severa.
-

No se recomienda su uso en estos pacientes

Existe experiencia limitada en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria y gastroparesia diabética. No se recomienda el uso de Saxenda® en estos pacientes ya que está asociado con reacciones adversas gastrointestinales transitorias, incluyendo náusea, vómito y diarrea.

Pancreatitis

Se han observado casos de pancreatitis aguda con el uso de agonistas del receptor del GLP-1. Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Si se sospecha de pancreatitis se debe interrumpir el tratamiento con Saxenda®; si se confirma pancreatitis aguda, no se debe reanudar Saxenda®. En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, la elevación en los niveles de enzimas pancreáticas por sí solo no constituye un factor predictivo de pancreatitis aguda.

Colelitiasis y colecistitis

En estudios clínicos, se observó una mayor tasa de incidencia de colelitiasis y colecistitis en pacientes tratados con Saxenda® que en los pacientes con placebo. El hecho de que la pérdida sustancial de peso puede aumentar el riesgo de colelitiasis y por lo tanto, la colelitiasis, explica parcialmente la tasa superior de Saxenda®. La colelitiasis y la colecistitis pueden inducir hospitalización y colecistectomía. Es necesario informar a los pacientes sobre los síntomas característicos de la colelitiasis y la colecistitis.

Enfermedad tiroidea

En estudios clínicos llevados a cabo en pacientes diabetes mellitus tipo 2, se han reportado eventos adversos tiroideos, como el bocio, en particular en pacientes con enfermedad tiroidea preexistente. Por lo tanto, Saxenda® debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad tiroidea

Frecuencia cardíaca

En los estudios clínicos, se observó un aumento de la frecuencia cardíaca. La frecuencia cardíaca debe monitorizarse con regularidad según la práctica clínica habitual. Es necesario informar a los pacientes sobre los síntomas del aumento de la frecuencia cardíaca (palpitaciones o sensación de aceleración de los latidos en estado de reposo). Se debe interrumpir el tratamiento con Saxenda® en los pacientes que experimenten un aumento constante, clínicamente relevante, de la frecuencia cardíaca en estado de reposo.

Deshidratación

Se han reportado signos y síntomas de deshidratación, incluyendo insuficiencia renal y falla renal aguda en pacientes tratados con agonistas del receptor de GLP-1. Los pacientes tratados con Saxenda® deben ser advertidos del riesgo potencial de deshidratación relacionado con los efectos secundarios gastrointestinales y tomar precauciones para evitar la pérdida de los líquidos.

Hipoglucemia en pacientes con sobrepeso u obesos, con diabetes mellitus tipo 2

Los pacientes con diabetes tipo 2 que reciben Saxenda® en combinación con una sulfonilurea pueden tener un mayor riesgo de hipoglucemia. Se puede reducir el riesgo de hipoglucemia mediante una disminución en la dosis de sulfonilurea. La adición de Saxenda® en pacientes tratados con insulina no ha sido evaluada.

Nuevas Reacciones Adversas:

Lista tabulada de las reacciones adversas

La Tabla 2 lista las reacciones adversas reportadas en los estudios controlados a largo plazo fase 2 y fase 3. Las reacciones adversas asociadas con Saxenda® son listadas según el sistema de clasificación de órganos y la frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como: Muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy rara ($< 1/10,000$).

Tabla 2. Reacciones adversas reportadas en estudios controlados fase 2 y fase 3

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara
Trastornos del sistema inmune				Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Hipoglucemia*	Deshidratación	
Trastornos psiquiátricos		Insomnio**		
Trastornos del sistema nervioso		Mareo** Disgeusia**		
Trastornos cardíacos			Taquicardia	

Trastornos gastrointestinales	Náusea Vómito Diarrea Estreñimiento	Resequedad en la boca Dispepsia Gastritis Enfermedad de reflujo gastroesofágico Dolor abdominal superior Flatulencia Eructos Distensión abdominal	Pancreatitis***	
Trastornos hepatobiliares		Colelitiasis***	Colecistitis***	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Urticaria	
Trastornos renales y urinarios				Falla renal aguda Insuficiencia renal
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		Reacciones en el sitio de inyección Astenia** fatiga**	Malestar**	
Investigaciones		Aumento de lipasa Aumento de amilasa		

*Hipoglucemia (basada en los síntomas auto-reportados por los pacientes, no confirmada mediante medición de la glucosa en sangre) reportada en los pacientes sin diabetes mellitus tipo 2 tratados con Saxenda® en combinación con dieta y ejercicio. Consulte la sección 'Descripción de reacciones adversas esperadas' para mayor información.

**Observada principalmente durante los primeros 3 meses de tratamiento.

***Consulte la sección Advertencias y precauciones de uso*

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias
- Modificación de Reacciones Adversas

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

Saxenda® no debe utilizarse como sustituto de la insulina en pacientes con diabetes mellitus.

No hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de clase IV según la clasificación de la New York Heart Association (NYHA) y, por lo tanto, no se recomienda el uso de Saxenda® en estos pacientes.

La seguridad y eficacia de Saxenda® no han sido establecidas en pacientes:

- tratados con otros productos para el manejo del peso,
- con obesidad secundaria a trastornos endocrinológicos o de alimentación o al tratamiento con medicamentos que puedan causar aumento de peso,
- con insuficiencia renal severa,
- con insuficiencia hepática severa.

No se recomienda su uso en estos pacientes

Existe experiencia limitada en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria y gastroparesia diabética. No se recomienda el uso de Saxenda® en estos pacientes ya que está asociado con reacciones adversas gastrointestinales transitorias, incluyendo náusea, vómito y diarrea.

Pancreatitis

Se han observado casos de pancreatitis aguda con el uso de agonistas del receptor del GLP-1. Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Si se sospecha de pancreatitis se debe interrumpir el tratamiento con Saxenda®; si se confirma pancreatitis aguda, no se debe reanudar Saxenda®. En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, la elevación en los niveles de enzimas pancreáticas por sí solo no constituye un factor predictivo de pancreatitis aguda.

Colelitiasis y colecistitis

En estudios clínicos, se observó una mayor tasa de incidencia de colelitiasis y colecistitis en pacientes tratados con Saxenda® que en los pacientes con placebo. El hecho de que la pérdida sustancial de peso puede aumentar el riesgo de colelitiasis y por lo tanto, la colelitiasis, explica parcialmente la tasa superior de Saxenda®. La colelitiasis y la colecistitis pueden inducir hospitalización y colecistectomía. Es necesario informar a los pacientes sobre los síntomas característicos de la colelitiasis y la colecistitis.

Enfermedad tiroidea

En estudios clínicos llevados a cabo en pacientes diabetes mellitus tipo 2, se han reportado eventos adversos tiroideos, como el bocio, en particular en pacientes con enfermedad tiroidea preexistente. Por lo tanto, Saxenda® debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad tiroidea

Frecuencia cardíaca

En los estudios clínicos, se observó un aumento de la frecuencia cardíaca. La frecuencia cardíaca debe monitorizarse con regularidad según la práctica clínica habitual. Es necesario informar a los pacientes sobre los síntomas del aumento de la frecuencia cardíaca (palpitaciones o sensación de aceleración de los latidos en estado de reposo). Se debe interrumpir el tratamiento con Saxenda® en los pacientes que experimenten un aumento constante, clínicamente relevante, de la frecuencia cardíaca en estado de reposo.

Deshidratación

Se han reportado signos y síntomas de deshidratación, incluyendo insuficiencia renal y falla renal aguda en pacientes tratados con agonistas del receptor de GLP-1. Los pacientes tratados con Saxenda® deben ser advertidos del riesgo potencial de deshidratación relacionado con los efectos secundarios gastrointestinales y tomar precauciones para evitar la pérdida de los líquidos.

Hipoglucemia en pacientes con sobrepeso u obesos, con diabetes mellitus tipo 2
Los pacientes con diabetes tipo 2 que reciben Saxenda® en combinación con una sulfonilurea pueden tener un mayor riesgo de hipoglucemia. Se puede reducir el riesgo de hipoglucemia mediante una disminución en la dosis de sulfonilurea. La adición de Saxenda® en pacientes tratados con insulina no ha sido evaluada.

Nuevas Reacciones Adversas:

Lista tabulada de las reacciones adversas

La Tabla 2 lista las reacciones adversas reportadas en los estudios controlados a largo plazo fase 2 y fase 3. Las reacciones adversas asociadas con Saxenda® son listadas según el sistema de clasificación de órganos y la frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como: Muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy rara ($< 1/10,000$).

Tabla 2. Reacciones adversas reportadas en estudios controlados fase 2 y fase 3

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara
Trastornos del sistema inmune				Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Hipoglucemia*	Deshidratación	
Trastornos psiquiátricos		Insomnio**		

Trastornos del sistema nervioso		Mareo** Disgeusia**		
Trastornos cardíacos			Taquicardia	
Trastornos gastrointestinales	Náusea Vómito Diarrea Estreñimiento	Resequedad en la boca Dispepsia Gastritis Enfermedad de reflujo gastroesofágico o Dolor abdominal superior Flatulencia Eructos Distensión abdominal	Pancreatitis***	
Trastornos hepatobiliares		Colelitiasis***	Colecistitis***	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Urticaria	
Trastornos renales y urinarios				Falla renal aguda Insuficiencia renal
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		Reacciones en el sitio de inyección Astenia** fatiga**	Malestar**	
Investigaciones		Aumento de lipasa Aumento de amilasa		

*Hipoglucemia (basada en los síntomas auto-reportados por los pacientes, no confirmada mediante medición de la glucosa en sangre) reportada en los pacientes sin diabetes mellitus tipo 2 tratados con Saxenda® en combinación con dieta y ejercicio. Consulte la sección ‘Descripción de reacciones adversas esperadas’ para mayor información.

**Observada principalmente durante los primeros 3 meses de tratamiento.

***Consulte la sección Advertencias y precauciones de uso*

En cuanto a la modificación de dosificación la Sala no considera pertinente retirar la frase “se debe reevaluar anualmente la necesidad de continuar con el tratamiento” por cuanto no se allega soporte para su retiro, y no se encuentra justificación del tratamiento a largo plazo cuando no se logran respuestas favorables tras un año de tratamiento, teniendo en cuenta lo anterior la dosificación debe quedar así:

La dosis inicial es de 0.6 mg una vez al día. Se debe aumentar la dosis a 3.0 mg una vez al día en incrementos de 0.6 mg con intervalos de al menos una semana para mejorar la tolerabilidad gastrointestinal (ver Tabla 1). Si el escalamiento al siguiente paso de la dosis no es tolerado durante dos semanas consecutivas, considere suspender el tratamiento. No se recomiendan dosis diarias superiores a 3.0 mg.

Tabla 1. Programa de aumento escalonado de la dosis

	Dosis	Semanas
Aumento de la dosis 4 semanas	0.6 mg	1
	1.2 mg	1
	1.8 mg	1
	2.4 mg	1
Dosis de mantenimiento	3.0 mg	

Se debe suspender el tratamiento con Saxenda® después de 12 semanas a la dosis de 3.0 mg/día si el paciente no ha perdido al menos 5% del peso corporal inicial

Se debe reevaluar anualmente la necesidad de continuar con el tratamiento

Por último, la Sala considera que debe ajustarse la información para prescribir al presente concepto.

**3.2.8.2. CLEXANE INYECTABLE 20 mg / 0,2 mL.
CLEXANE 40 mg/ 0,4 mL INYECTABLE
CLEXANE INYECTABLE 60mg / 0,6mL
CLEXANE 80mg/ 0,8 mL**

Expediente : 36240 / 36241 / 56400 / 56401

Radicado : 2017069669 /2017177897/ 2017069671 /2017177900/ 2017069673 / 2017177903/2017069675/2017177908

Fecha : 23/01/2018

Interesado : Sanofi Aventis De Colombia S.A

Composición:

- Cada jeringa prellenada con 0,2 ml contiene enoxaparina sodica 20.00000 mg.
- Cada jeringa prellenada con 0,4 ml contiene enoxaparina sodica 40.00000 mg.
- Cada jeringa prellenada con 0,6 ml contiene enoxaparina de sodio 60.00000 mg.
- Cada jeringa prellenada con 0,8 ml contiene enoxaparina sodica 80.00000 mg.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Anticoagulante usado en profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), en particular cuando puede estar asociada con cirugía ortopédica o general. Profilaxis del tromboembolismo en pacientes médicos confinados a cama debido a una enfermedad aguda incluyendo insuficiencia cardíaca, falla respiratoria, infección severa y enfermedades reumáticas. Tratamiento de trombosis venosa profunda (TVP), con o sin embolismo pulmonar. Tratamiento de la angina inestable y del infarto al miocardio sin onda Q, administrado concurrentemente con ácido acetilsalicílico. Prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis. Tratamiento del infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST.

Contraindicaciones:

Pacientes con desórdenes hemorrágicos agudos o potenciales, incluyendo hemofilia, endocarditis bacteriana sub-aguda, período post-operatorio, daño hepático o renal, hipertensión severa, úlcera gástrica o duodenal

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017010611 con el fin de continuar con la aprobación la aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de Advertencias y precauciones
- Modificación de Posología
- Información para prescribir Versión CCDS V13 LRC 9 Feb 2017. Revisión Octubre 2017

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

Nuevas contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica, a la heparina o sus derivados incluyendo otras Heparinas de Bajo Peso Molecular.**
- **Sangrado importante activo y condiciones con un alto riesgo de hemorragia no controlable, incluyendo accidente cerebro vascular hemorrágico reciente.**
- **Endocarditis séptica.**
- **Antecedentes de trombocitopenia inmunitaria inducida por heparina (HIT) durante los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes.**

Nuevas Precauciones y Advertencias:

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

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Acta No. 08 de 2018 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



Advertencias

Advertencias Generales

Las Heparinas de Bajo Peso Molecular no deben ser utilizadas en forma intercambiada ya que ellas difieren en su proceso de fabricación, peso molecular, actividad anti-Xa específica, unidades y dosificación. Esto provoca diferencias en la farmacocinética y las actividades biológicas asociadas (ej. actividad antitrombina e interacciones plaquetarias). Por tanto, es preciso prestar especial atención y seguir las instrucciones de uso específico de cada heparina de bajo peso molecular.

Anestesia espinal/epidural:

Ha habido casos de hematomas del neuroeje informados con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia espinal/epidural, con el resultado final de parálisis a largo plazo o permanente. Estos eventos son raros con dosis de enoxaparina sódica de 40 mg una vez al día, o menores. El riesgo es mayor con dosis mayores de enoxaparina sódica, con el uso de catéteres permanentes postoperatorios o con el uso concomitante de medicamentos adicionales que afectan la hemostasis, tales como los AINEs. El riesgo parece incrementarse también por la punción repetida o traumática del neuroeje o en pacientes con historia de cirugía espinal o deformidad espinal.

Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia/analgesia epidural o espinal, el perfil farmacocinético de la enoxaparina sódica debe ser considerado. La colocación y remoción del catéter debe ser realizada preferentemente cuando el efecto anticoagulante de la enoxaparina sea bajo; sin embargo, la sincronización exacta para alcanzar un efecto anticoagulante suficientemente bajo en cada paciente no es conocido.

La colocación o remoción del catéter debe ser diferida al menos 12 horas después de la administración de dosis más bajas (20mg una vez al día, 30mg una vez o dos veces al día o 40mg una vez al día) de enoxaparina, y al menos 24 horas después de la administración de las dosis más altas (0.75mg/kg dos veces al día, 1 mg/kg dos veces al día o 1.5mg/kg una vez al día) de enoxaparina. Los Niveles Anti-Xa son aún detectables en esos momentos, y estos retrasos no son garantía que se evitará el hematoma neuroaxial. Pacientes que reciben 0.75mg/kg en régimen de dos dosis diarias ó 1mg/kg en dos dosis diarias no deben recibir la segunda dosis de enoxaparina en el régimen de dos veces al día para permitir un mayor retraso antes la colocación o remoción del catéter. Del mismo modo, aunque no se puede hacer una recomendación específica para la sincronización de una dosis de enoxaparina después de la remoción del catéter, considerar el retraso de esta próxima dosis por al menos 4 horas, basado en la valoración del riesgo beneficio considerando el riesgo de trombosis y el riesgo de sangrado en

el contexto del procedimiento y los factores de riesgo del paciente. Para pacientes con depuración de creatinina <30mL/minuto, son necesarias consideraciones adicionales porque la eliminación de enoxaparina es más prolongada, considerar el doble del tiempo para la remoción del catéter, en al menos 24 horas para la dosis más baja prescrita de enoxaparina (30mg una vez al día) y el al menos 48 horas para la dosis más alta (1mg/kg/día).

Si el médico decide administrar anticoagulación en el contexto de una anestesia epidural /espinal o punción lumbar, se requiere control frecuente del estado neurológico del paciente, para detectar cualquier signo o síntoma de deterioro neurológico como dolor lumbar en línea media, déficit sensorial y motor (entumecimiento o debilidad de los miembros inferiores) y disfunción intestinal y/o vesical.

Los pacientes deben ser instruidos acerca de la necesidad de informar a su médico en forma inmediata si experimentan cualquiera de los signos o síntomas antes enumerados. Si se sospechan signos o síntomas de hematoma espinal, son necesarios el diagnóstico y tratamiento inmediatos, incluyendo la descompresión de la medula espinal.

Trombocitopenia inducida por heparina

El uso de enoxaparina sódica en pacientes con antecedentes de trombocitopenia inmunitaria inducida por heparina (HIT) durante los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes está contraindicado. Los anticuerpos circulantes pueden persistir varios años. La enoxaparina sódica debe ser utilizada con extrema precaución en pacientes con antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina (HIT) (más de 100 días) sin la presencia de anticuerpos circulantes. La decisión de utilizar enoxaparina sódica en tales casos debe realizarse luego de evaluar el riesgo/beneficio y luego de considerar otros tratamientos alternativos no heparínicos.

Procedimientos de revascularización coronaria por vía percutánea

Con el fin de minimizar el riesgo de sangrado luego de la instrumentación vascular durante el tratamiento de la angina inestable, el infarto de miocardio sin onda Q y el Infarto Agudo de Miocardio con Elevación del Segmento ST, se debe adherir de forma precisa a los intervalos de dosificación recomendados para la enoxaparina sódica. Es importante para alcanzar la hemostasia en el lugar de la punción después de la ICP. En caso de que se utilice un dispositivo de cierre, la funda debe ser removida inmediatamente. Si se utiliza un método de compresión manual, la funda debe ser removida 6 horas después de la última inyección IV/SC de enoxaparina sódica. Si el tratamiento con enoxaparina sódica es continuado, la siguiente dosis programada debe ser administrada no antes de 6 a 8 horas

luego de la remoción de la funda. El sitio del procedimiento debe ser observado en búsqueda de signos de sangrado o de formación de hematoma.

Mujeres embarazadas con prótesis valvulares mecánicas

El uso de Clexane para trombopprofilaxis en mujeres embarazadas con prótesis valvulares mecánicas no ha sido estudiado adecuadamente. En un estudio clínico de mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas a quienes se administró enoxaparina (1 mg/kg dos veces al día) para reducir el riesgo de tromboembolismo, 2 de las 8 mujeres desarrollaron coágulos que produjeron un bloqueo de la válvula y condujeron a la muerte materna y fetal. Ha habido informes postventa aislados de trombosis valvular en pacientes embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas mientras recibían enoxaparina para trombopprofilaxis. Las mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas pueden estar en un mayor riesgo de tromboembolismo.

Exámenes de Laboratorio:

A las dosis utilizadas en la profilaxis del tromboembolismo venoso, la enoxaparina sódica no altera en forma significativa el tiempo de sangrado ni las pruebas globales de coagulación, ni afecta la agregación plaquetaria o la unión del fibrinógeno a las plaquetas.

A dosis mayores puede presentarse un incremento en el aPTT (tiempo parcial de tromboplastina activada) y del ACT (tiempo activado de coagulación). Los incrementos en el aPTT y el ACT no están correlacionados en forma lineal con un incremento en la actividad antitrombótica de la enoxaparina sódica y por lo tanto no son métodos adecuados ni confiables para controlar la actividad de la enoxaparina sódica.

Precauciones

No administre el fármaco por vía intramuscular.

Hemorragias: Como con otros anticoagulantes, se puede presentar sangrado en cualquier sitio. Si se presenta sangrado, el origen de la hemorragia debe investigarse y se debe aplicar el tratamiento apropiado.

La enoxaparina sódica, igual que cualquier otra terapia anticoagulante, debe usarse con precaución en condiciones que aumenten el potencial de sangrado, como:

- desórdenes de la hemostasis
- historia de úlcera péptica
- accidente isquémico reciente
- hipertensión arterial severa no controlada
- retinopatía diabética
- neurocirugía o cirugía oftalmológica reciente

- uso concomitante de medicaciones que afecten la hemostasis.

Prótesis valvulares cardíacas mecánicas:

El uso de enoxaparina sódica en inyección no ha sido estudiado adecuadamente para tromboprofilaxis en pacientes con prótesis valvulares cardíacas mecánicas. Se han reportado casos aislados de trombosis en prótesis valvulares cardíacas en pacientes con prótesis valvulares cardíacas mecánicas que han recibido enoxaparina para tromboprofilaxis. Factores de confusión, incluyendo enfermedad subyacente y datos clínicos insuficientes, han limitado la evaluación de estos casos. Algunos de ellos fueron en mujeres embarazadas en quienes la trombosis condujo a muerte de la madre o el feto. Las mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas pueden estar en mayor riesgo de tromboembolismo.

Hemorragias en pacientes de edad avanzada:

No se ha observado incremento en la tendencia al sangrado en las dosis dentro del rango profiláctico. En los pacientes de edad avanzada (especialmente mayores de 80 años) puede haber un incremento en el riesgo de complicaciones hemorrágicas con dosis dentro del rango terapéutico. Se aconseja un cuidadoso monitoreo clínico.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal, hay un incremento en la exposición a la enoxaparina sódica, lo cual incrementa el riesgo de hemorragias. Ya que la exposición a la enoxaparina sódica está incrementada significativamente en los pacientes con insuficiencia renal severa (Depuración de creatinina <30 mL/min), se recomienda reajustar las dosis tanto para las dosis en los rangos terapéutico y profiláctico. Aunque no se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina 50-80 mL/min) y moderada (depuración de creatinina 30-50 mL/min) se aconseja un cuidadoso monitoreo clínico.

Bajo peso

Se ha observado un incremento en la exposición a la enoxaparina sódica con dosis profilácticas (sin ajuste por peso) en mujeres de bajo peso (< 45 kg) y en hombres de bajo peso (<57 kg), lo que puede favorecer un mayor riesgo de sangrado. Por lo tanto, se recomienda un cuidadoso monitoreo clínico en estos pacientes.

Pacientes obesos

Los pacientes obesos tienen un mayor riesgo de tromboembolismo. La seguridad y eficacia de dosis profilácticas en pacientes obesos (IMC > 30 kg/m²) aún no ha sido determinada plenamente y no hay consenso sobre el ajuste de la dosis. Estos pacientes deben ser observados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de tromboembolismo.

Monitoreo del recuento de plaquetas

El riesgo de trombocitopenia inducida por heparina y mediada por anticuerpos también existe con las Heparinas de Bajo Peso Molecular. De manifestarse la trombocitopenia, generalmente aparece entre los días 5 y 21 luego del inicio del tratamiento con enoxaparina sódica. Por lo tanto, se recomienda medir el recuento de plaquetas antes de empezar la terapia con enoxaparina sódica, y luego regularmente mientras dure el tratamiento. En la práctica, si se confirma una disminución significativa en el recuento de plaquetas (de 30 a 50% del valor inicial), debe suspenderse inmediatamente el tratamiento con enoxaparina sódica, y cambiar la terapia al paciente.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Dado que no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas y porque los estudios en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana, este medicamento se debe usar durante el embarazo sólo si el médico ha establecido una necesidad imperiosa.

Lactancia

Como precaución, las madres amamantando que reciben enoxaparina sódica deben ser advertidas que eviten la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La enoxaparina no tiene efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Nueva Posología:

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

General

A) Profilaxis de la Enfermedad Tromboembólica venosa

En pacientes quirúrgicos:

En pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo (por ejemplo, en cirugía abdominal), la posología recomendada de enoxaparina sódica es de 20 mg ó 40 mg (2.000 UI o 4.000UI respectivamente) una vez al día, en inyección subcutánea. La primera inyección se efectuará alrededor de 2 horas antes de la intervención.

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

El tratamiento con enoxaparina se prescribe usualmente por un período de 7 a 10 días. Un tratamiento más prolongado puede ser apropiado en algunos pacientes y el tratamiento debe continuarse por el tiempo en que persista el riesgo de tromboembolismo venoso y hasta que el paciente se vuelva ambulatorio.

La terapia continuada con 40 mg una vez al día, por 3 semanas después de la terapia inicial ha resultado beneficiosa en cirugía ortopédica.

Para recomendaciones especiales en lo referente a los intervalos de dosis para Anestesia Espinal / Epidural y Procedimientos de Revascularización Coronaria Percutánea: Ver Advertencias y Precauciones.

B) En Pacientes No Quirúrgicos (Pacientes Médicos)

La dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 40 mg, una vez al día, por inyección subcutánea. El tratamiento con enoxaparina sódica se prescribe por un mínimo de 6 días y se continúa hasta que el paciente pase a ser ambulatorio, por un máximo de 14 días.

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

C) Tratamiento de la Trombosis Venosa Profunda Establecida (con o sin Embolia Pulmonar):

La administración de Clexane debe realizarse por vía subcutánea, inyectando o bien una vez al día 1,5 mg/kg de peso; o bien 1 mg/kg de peso (100 UI/kg) dos veces al día. En pacientes con trastornos tromboembólicos complicados se recomienda la dosis de 1 mg/kg de peso dos veces al día. La duración del tratamiento es, generalmente, de 10 días. Salvo contraindicación expresa, debe iniciarse tratamiento anticoagulante por vía oral lo antes posible y continuar el

tratamiento con enoxaparina hasta que se haya alcanzado el efecto anticoagulante terapéutico (2 a 3 de INR).

D) Prevención de la Trombosis Extracorpórea durante la Hemodiálisis

La dosis recomendada es de 1 mg/kg de enoxaparina sódica.

En pacientes con alto riesgo de hemorragia, la dosis deberá reducirse a 0,5 mg/kg para el doble acceso vascular o a 0,75 mg/kg para el acceso vascular único.

Durante la hemodiálisis, la enoxaparina debe ser introducida en la línea arterial del circuito al inicio de la sesión de diálisis. El efecto de esta dosis es usualmente suficiente para una sesión de 4 horas; sin embargo, en caso de que se encuentren anillos de fibrina, por ejemplo, después de sesiones más prolongadas de lo normal, una dosis adicional de 0,5 -1 mg/kg puede ser administrada.

E) Tratamiento de Angina Inestable y del Infarto de Miocardio Sin Onda Q

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

F) Tratamiento del Infarto Agudo de Miocardio con Elevación del Segmento ST

La dosis recomendada de Clexane es un único bolo de 30 mg administrado por vía endovenosa más una dosis de 1mg/kg por vía subcutánea (SC), seguido de la administración de 1 mg/kg por vía subcutánea cada 12 horas (un máximo de 100 mg sólo para cada una de las dos primeras dosis SC, seguido de 1 mg/kg SC para las dosis siguientes). Para la dosificación en pacientes de edad igual o superior a 75 años, ver la sección de Pacientes de edad avanzada. Cuando se administre conjuntamente con un trombolítico (fibrino específico o no-fibrino específico), Clexane deberá ser administrado entre 15 minutos antes y 30 minutos después de la administración del trombolítico. Clexane puede administrarse de forma concomitante con ácido acetil salicílico.

La duración recomendada del tratamiento con Clexane es de 8 días como máximo o hasta el alta del hospital (lo que suceda primero). Para pacientes sometidos a una Intervención Coronaria Percutánea (ICP): si la última dosis de Clexane SC fue administrada dentro de las 8 horas anteriores al inflado del globo, no es necesario la administración de ninguna dosis adicional. Si la última dosis SC fue administrada en el periodo anterior a las 8 horas previas al inflado de globo, debe ser administrado un bolo vía endovenosa de 0,3 mg/kg de Clexane.

Observaciones generales:

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

Poblaciones Especiales

Pacientes de edad avanzada:

Para el tratamiento del IAMEST en pacientes con edad mayor o igual a 75 años, no administrar inicialmente el bolo por vía endovenosa. Iniciar el tratamiento con 0,75 mg/kg SC cada 12 horas (sólo para las dos primeras dosis un máximo de 75 mg SC, seguido de 0,75 mg/kg SC para las siguientes dosis). Para el resto de indicaciones no se necesita ninguna reducción de la dosis, a menos que la función renal esté alterada.

Población Pediátrica:

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

Insuficiencia renal:

Insuficiencia Renal severa: En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina $<30\text{mL/min}$) se requiere un ajuste posológico, según se indica a continuación, ya que la exposición a la enoxaparina se incrementa significativamente en estos pacientes.

Los siguientes ajustes de dosis son recomendados para dosis dentro del rango terapéutico:

	Tratamiento de la Trombosis venosa profunda establecida			
	Posología estándar		Insuficiencia renal grave	
	1 mg/kg SC dos veces al día		1 mg/kg SC una vez al día	
	1.5 mg/kg SC una vez al día		1 mg/kg SC una vez al día	
	Tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q			
	Posología estándar		Insuficiencia renal grave	
	1 mg/kg SC dos		1 mg/kg SC una	

	veces al día		vez al día	
	Tratamiento del IAMEST agudo en pacientes < 75 años			
	Posología estándar		Insuficiencia renal grave	
	30 mg bolo endovenoso más una dosis de 1 mg/kg SC seguido de 1mg/kg SC dos veces al día (máximo 100 mg para cada una de las dos primeras dosis SC)		30 mg bolo endovenoso más una dosis de 1 mg/kg SC seguido de 1mg/kg SC una vez al día (máximo 100 mg sólo para la primera dosis SC)	
	Tratamiento del IAMEST agudo en pacientes ≥ 75 años			
Posología estándar		Insuficiencia renal grave		
0,75 mg/kg SC dos veces al día sin administrar bolo IV inicial (máximo 75 mg para cada una de las dos primeras dosis SC)		1 mg/kg SC una vez al día sin administrar bolo endovenoso inicial (máximo 100 mg sólo para la primera dosis SC)		

Se recomiendan los siguientes ajustes de la dosis para los rangos profilácticos de la enfermedad tromboembólica venosa:

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

Los ajustes de la dosis recomendada no aplican para la indicación de hemodiálisis.

Insuficiencia renal leve y moderada: Aunque no se recomienda un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina 30

a 50 mL/min) o leve aclaración de creatinina 50 a 80 mL/min), se recomienda monitorización clínica cuidadosa.

Anestesia espinal/epidural: Para pacientes que reciben anestesia espinal / epidural.

Insuficiencia hepática: En ausencia de estudios clínicos, se debe tener cautela en pacientes con deterioro de la función hepática.

Administración

Inyección subcutánea:

Clexane® (Enoxaparina sódica) se administra por inyección subcutánea para la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa, tratamiento de trombosis venosa profunda, tratamiento de angina inestable e infarto del miocardio sin elevación del segmento ST (sin onda Q) y tratamiento de infarto del miocardio con elevación del segmento ST.

Inyección IV en bolo:

Para el infarto del miocardio con elevación del segmento ST, el tratamiento se debe iniciar con una inyección IV en bolo, seguida inmediatamente por una inyección subcutánea.

Inyección en la línea arterial:

El medicamento se administra a través de la línea arterial en un circuito de diálisis para la prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.

No se debe administrar por vía intramuscular.

Técnica para inyección subcutánea: ver instrucciones de uso al final del prospecto/inserto.

Técnica de inyección intravenosa en bolo (para indicación en IMEST solamente):

Enoxaparina sódica se debe administrar a través de una línea intravenosa. No se debe mezclar ni coadministrar con otros medicamentos. Para evitar la posible mezcla de enoxaparina sódica con otros medicamentos, el acceso intravenoso elegido debe lavarse con una cantidad suficiente de solución salina o dextrosa antes y luego de la administración intravenosa en bolo de enoxaparina sódica para limpiar la línea de restos de medicamentos.

Enoxaparina sódica se puede administrar con seguridad junto con solución salina normal (NaCl 0,9%) o dextrosa 5% en agua.

Bolo inicial de 30 mg

Para el bolo inicial de 30 mg, utilizando una jeringa prellenada graduada de enoxaparina sódica, expulse el volumen en exceso para mantener sólo 30 mg (0,3 mL) dentro de la jeringa. La dosis de 30 mg puede ser luego administrada directamente dentro de la línea intravenosa.

Bolo adicional para PCI cuando la última administración SC fue aplicada más de 8 horas antes del inflado del balón.

Para pacientes que son manejados con Intervención Coronaria Percutánea (ICP), debe administrarse un bolo IV adicional de 0,3 mg/kg si la última administración SC se aplicó más de 8 horas antes del inflado del balón.

Con el propósito de asegurar la exactitud del pequeño volumen a ser inyectado, se recomienda diluir el medicamento hasta 3 mg/mL.

Para obtener una solución de 3 mg/mL, utilizando una jeringa prellenada de enoxaparina sódica de 60 mg, se recomienda usar una bolsa de infusión de 50 mL (por ejemplo, usando ya sea solución salina normal (0,9%) o dextrosa al 5% en agua) como sigue:

Retire con una jeringa 30 mL de la bolsa de infusión y deseche el líquido. Inyecte el contenido completo de la jeringa prellenada de enoxaparina sódica de 60 mg dentro de los 20 mL que aún permanecen en la bolsa. Mezcle cuidadosamente el contenido de la bolsa. Retire el volumen de solución diluida necesario con una jeringa para administrarlo a través de la línea intravenosa.

Después de realizada la dilución, el volumen a ser inyectado puede calcularse usando la siguiente fórmula [Volumen de solución diluida (mL) = Peso del paciente (kg) x 0,1] o utilizando la tabla que aparece a continuación. Se recomienda preparar la dilución inmediatamente antes de usarla.

Volumen a inyectar a través de la línea intravenosa después de que se realiza la dilución:

Peso [Kg]	Dosis requerida (0,3 mg/kg) [mg]	Volumen a inyectar cuando se diluye a una concentración final de 3 mg/mL [mL]
45	13,5	4,5
50	15	5
55	16,5	5,5
60	18	6
65	19,5	6,5

70	21	7
75	22,5	7,5
80	24	8
85	25,5	8,5
90	27	9
95	28,5	9,5
100	30	10

Adicionalmente, se considera que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento y, por lo tanto, recomienda aprobar la IPP versión: CCDS V13 LRC 9 Feb 2017. Revisión Octubre 2017, para el producto de la referencia.

**3.1.9.2. CLEXANE INYECTABLE 20 mg / 0,2 mL.
CLEXANE 40 mg/ 0,4 mL INYECTABLE
CLEXANE INYECTABLE 60mg / 0,6mL
CLEXANE 80mg/ 0,8 mL**

Expediente : 36240 / 36241 / 56400 / 56401
Radicado : 2017056799 / 2017056801 / 2017056803 / 2017056804
Fecha : 05/01/2018
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A
Fabricante : Sanofi Winthrop Industrie

Composición:

Cada jeringa prellenada con 0,2 ml contiene enoxaparina sodica 20.00000 mg.
Cada jeringa prellenada con 0,4 ml contiene enoxaparina sodica 40.00000 mg.
Cada jeringa prellenada con 0,6 ml contiene enoxaparina de sodio 60.00000 mg.
Cada jeringa prellenada con 0,8 ml contiene enoxaparina sodica 80.00000 mg.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Anticoagulante usado en profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), en particular cuando puede estar asociada con cirugía ortopédica o general. Profilaxis del tromboembolismo en pacientes médicos confinados a cama debido a una enfermedad aguda incluyendo insuficiencia cardíaca, falla respiratoria, infección severa y enfermedades reumáticas. Tratamiento de trombosis venosa profunda (TVP), con o sin embolismo pulmonar. Tratamiento de la angina inestable y del infarto al miocardio sin onda Q, administrado concurrentemente con ácido acetilsalicílico. Prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea

durante la hemodiálisis. Tratamiento del infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST.

Contraindicaciones: Pacientes con desórdenes hemorrágicos agudos o potenciales, incluyendo hemofilia, endocarditis bacterial sub-aguda, período post-operatorio, daño hepático o renal, hipertensión severa, ulcera gástrica o duodenal.

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017008913 con el fin de continuar con la aprobación la aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

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

Nuevas contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica, a la heparina o sus derivados incluyendo otras Heparinas de Bajo Peso Molecular.**
- **Sangrado importante activo y condiciones con un alto riesgo de hemorragia no controlable, incluyendo accidente cerebro vascular hemorrágico reciente.**
- **Endocarditis séptica.**
- **Antecedentes de trombocitopenia inmunitaria inducida por heparina (HIT) durante los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes.**

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Advertencias

Advertencias Generales

Las Heparinas de Bajo Peso Molecular no deben ser utilizadas en forma intercambiada ya que ellas difieren en su proceso de fabricación, peso molecular, actividad anti-Xa específica, unidades y dosificación. Esto provoca diferencias en la farmacocinética y las actividades biológicas asociadas (ej. actividad antitrombina e interacciones plaquetarias). Por tanto, es preciso prestar especial atención y seguir las instrucciones de uso específico de cada heparina de bajo peso molecular.

Anestesia espinal/epidural:

Ha habido casos de hematomas del neuroeje informados con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia espinal/epidural, con el resultado final de parálisis a largo plazo o permanente. Estos eventos son raros con dosis de

enoxaparina sódica de 40 mg una vez al día, o menores. El riesgo es mayor con dosis mayores de enoxaparina sódica, con el uso de catéteres permanentes postoperatorios o con el uso concomitante de medicamentos adicionales que afectan la hemostasis, tales como los AINEs. El riesgo parece incrementarse también por la punción repetida o traumática del neuroeje o en pacientes con historia de cirugía espinal o deformidad espinal.

Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia/analgesia epidural o espinal, el perfil farmacocinético de la enoxaparina sódica debe ser considerado. La colocación y remoción del catéter debe ser realizada preferentemente cuando el efecto anticoagulante de la enoxaparina sea bajo; sin embargo, la sincronización exacta para alcanzar un efecto anticoagulante suficientemente bajo en cada paciente no es conocido.

La colocación o remoción del catéter debe ser diferida al menos 12 horas después de la administración de dosis más bajas (20mg una vez al día, 30mg una vez o dos veces al día o 40mg una vez al día) de enoxaparina, y al menos 24 horas después de la administración de las dosis más altas (0.75mg/kg dos veces al día, 1 mg/kg dos veces al día o 1.5mg/kg una vez al día) de enoxaparina. Los Niveles Anti-Xa son aún detectables en esos momentos, y estos retrasos no son garantía que se evitará el hematoma neuroaxial. Pacientes que reciben 0.75mg/kg en régimen de dos dosis diarias ó 1mg/kg en dos dosis diarias no deben recibir la segunda dosis de enoxaparina en el régimen de dos veces al día para permitir un mayor retraso antes la colocación o remoción del catéter. Del mismo modo, aunque no se puede hacer una recomendación específica para la sincronización de una dosis de enoxaparina después de la remoción del catéter, considerar el retraso de esta próxima dosis por al menos 4 horas, basado en la valoración del riesgo beneficio considerando el riesgo de trombosis y el riesgo de sangrado en el contexto del procedimiento y los factores de riesgo del paciente. Para pacientes con depuración de creatinina <30mL/minuto, son necesarias consideraciones adicionales porque la eliminación de enoxaparina es más prolongada, considerar el doble del tiempo para la remoción del catéter, en al menos 24 horas para la dosis más baja prescrita de enoxaparina (30mg una vez al día) y el al menos 48 horas para la dosis más alta (1mg/kg/día).

Si el médico decide administrar anticoagulación en el contexto de una anestesia epidural /espinal o punción lumbar, se requiere control frecuente del estado neurológico del paciente, para detectar cualquier signo o síntoma de deterioro neurológico como dolor lumbar en línea media, déficit sensorial y motor (entumecimiento o debilidad de los miembros inferiores) y disfunción intestinal y/o vesical.

Exámenes de Laboratorio:

A las dosis utilizadas en la profilaxis del tromboembolismo venoso, la enoxaparina sódica no altera en forma significativa el tiempo de sangrado ni las pruebas globales de coagulación, ni afecta la agregación plaquetaria o la unión del fibrinógeno a las plaquetas.

A dosis mayores puede presentarse un incremento en el aPTT (tiempo parcial de tromboplastina activada) y del ACT (tiempo activado de coagulación). Los incrementos en el aPTT y el ACT no están correlacionados en forma lineal con un incremento en la actividad antitrombótica de la enoxaparina sódica y por lo tanto no son métodos adecuados ni confiables para controlar la actividad de la enoxaparina sódica.

Precauciones

No administre el fármaco por vía intramuscular.

Hemorragias: Como con otros anticoagulantes, se puede presentar sangrado en cualquier sitio. Si se presenta sangrado, el origen de la hemorragia debe investigarse y se debe aplicar el tratamiento apropiado.

La enoxaparina sódica, igual que cualquier otra terapia anticoagulante, debe usarse con precaución en condiciones que aumenten el potencial de sangrado, como:

- **desórdenes de la hemostasis**
- **historia de úlcera péptica**
- **accidente isquémico reciente**
- **hipertensión arterial severa no controlada**
- **retinopatía diabética**
- **neurocirugía o cirugía oftalmológica reciente**
- **uso concomitante de medicaciones que afecten la hemostasis.**

Prótesis valvulares cardíacas mecánicas:

El uso de enoxaparina sódica en inyección no ha sido estudiado adecuadamente para trombopprofilaxis en pacientes con prótesis valvulares cardíacas mecánicas. Se han reportado casos aislados de trombosis en prótesis valvulares cardíacas en pacientes con prótesis valvulares cardíacas mecánicas que han recibido enoxaparina para trombopprofilaxis. Factores de confusión, incluyendo enfermedad subyacente y datos clínicos insuficientes, han limitado la evaluación de estos casos. Algunos de ellos fueron en mujeres embarazadas en quienes la trombosis condujo a muerte de la madre o el feto. Las mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas pueden estar en mayor riesgo de tromboembolismo.

Hemorragias en pacientes de edad avanzada:

No se ha observado incremento en la tendencia al sangrado en las dosis dentro del rango profiláctico. En los pacientes de edad avanzada (especialmente mayores de 80 años) puede haber un incremento en el riesgo de complicaciones hemorrágicas con dosis dentro del rango terapéutico. Se aconseja un cuidadoso monitoreo clínico.

Insuficiencia

renal

En pacientes con insuficiencia renal, hay un incremento en la exposición a la enoxaparina sódica, lo cual incrementa el riesgo de hemorragias. Ya que la exposición a la enoxaparina sódica está incrementada significativamente en los pacientes con insuficiencia renal severa (Depuración de creatinina <30 mL/min), se recomienda reajustar las dosis tanto para las dosis en los rangos terapéutico y profiláctico. Aunque no se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina 50-80 mL/min) y moderada (depuración de creatinina 30-50 mL/min) se aconseja un cuidadoso monitoreo clínico.

Bajo peso

Se ha observado un incremento en la exposición a la enoxaparina sódica con dosis profilácticas (sin ajuste por peso) en mujeres de bajo peso (< 45 kg) y en hombres de bajo peso (<57 kg), lo que puede favorecer un mayor riesgo de sangrado. Por lo tanto, se recomienda un cuidadoso monitoreo clínico en estos pacientes.

Pacientes obesos

Los pacientes obesos tienen un mayor riesgo de tromboembolismo. La seguridad y eficacia de dosis profilácticas en pacientes obesos ($IMC > 30$ kg/m²) aún no ha sido determinada plenamente y no hay consenso sobre el ajuste de la dosis. Estos pacientes deben ser observados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de tromboembolismo.

Monitoreo del recuento de plaquetas

El riesgo de trombocitopenia inducida por heparina y mediada por anticuerpos también existe con las Heparinas de Bajo Peso Molecular. De manifestarse la trombocitopenia, generalmente aparece entre los días 5 y 21 luego del inicio del tratamiento con enoxaparina sódica. Por lo tanto, se recomienda medir el recuento de plaquetas antes de empezar la terapia con enoxaparina sódica, y luego regularmente mientras dure el tratamiento. En la práctica, si se confirma una disminución significativa en el recuento de plaquetas (de 30 a 50% del valor inicial), debe suspenderse inmediatamente el tratamiento con enoxaparina sódica, y cambiar la terapia al paciente.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Dado que no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas y porque los estudios en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana, este medicamento se debe usar durante el embarazo sólo si el médico ha establecido una necesidad imperiosa.

Lactancia

Como precaución, las madres amamantando que reciben enoxaparina sódica deben ser advertidas que eviten la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La enoxaparina no tiene efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Nueva Posología:

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

General

A) Profilaxis de la Enfermedad Tromboembólica venosa

En pacientes quirúrgicos:

En pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo (por ejemplo, en cirugía abdominal), la posología recomendada de enoxaparina sódica es de 20 mg ó 40 mg (2.000 UI o 4.000UI respectivamente) una vez al día, en inyección subcutánea. La primera inyección se efectuará alrededor de 2 horas antes de la intervención.

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

El tratamiento con enoxaparina se prescribe usualmente por un período de 7 a 10 días. Un tratamiento más prolongado puede ser apropiado en algunos pacientes y el tratamiento debe continuarse por el tiempo en que persista el riesgo de tromboembolismo venoso y hasta que el paciente se vuelva ambulatorio.

La terapia continuada con 40 mg una vez al día, por 3 semanas después de la terapia inicial ha resultado beneficiosa en cirugía ortopédica.

Para recomendaciones especiales en lo referente a los intervalos de dosis para Anestesia Espinal / Epidural y Procedimientos de Revascularización Coronaria Percutánea:

B) En Pacientes No Quirúrgicos (Pacientes Médicos)

La dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 40 mg, una vez al día, por inyección subcutánea. El tratamiento con enoxaparina sódica se prescribe por un mínimo de 6 días y se continúa hasta que el paciente pase a ser ambulatorio, por un máximo de 14 días.

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

C) Tratamiento de la Trombosis Venosa Profunda Establecida (con o sin Embolia Pulmonar):

La administración de Clexane debe realizarse por vía subcutánea, inyectando o bien una vez al día 1,5 mg/kg de peso; o bien 1 mg/kg de peso (100 UI/kg) dos veces al día. En pacientes con trastornos tromboembólicos complicados se recomienda la dosis de 1 mg/kg de peso dos veces al día. La duración del tratamiento es, generalmente, de 10 días. Salvo contraindicación expresa, debe iniciarse tratamiento anticoagulante por vía oral lo antes posible y continuar el tratamiento con enoxaparina hasta que se haya alcanzado el efecto anticoagulante terapéutico (2 a 3 de INR).

D) Prevención de la Trombosis Extracorpórea durante la Hemodiálisis

La dosis recomendada es de 1 mg/kg de enoxaparina sódica.

En pacientes con alto riesgo de hemorragia, la dosis deberá reducirse a 0,5 mg/kg para el doble acceso vascular o a 0,75 mg/kg para el acceso vascular único.

Durante la hemodiálisis, la enoxaparina debe ser introducida en la línea arterial del circuito al inicio de la sesión de diálisis. El efecto de esta dosis es usualmente suficiente para una sesión de 4 horas; sin embargo, en caso de que se encuentren anillos de fibrina, por ejemplo, después de sesiones más prolongadas de lo normal, una dosis adicional de 0,5 -1 mg/kg puede ser administrada.

E) Tratamiento de Angina Inestable y del Infarto de Miocardio Sin Onda Q

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

F) Tratamiento del Infarto Agudo de Miocardio con Elevación del Segmento ST

La dosis recomendada de Clexane es un único bolo de 30 mg administrado por vía endovenosa más una dosis de 1mg/kg por vía subcutánea (SC), seguido de la administración de 1 mg/kg por vía subcutánea cada 12 horas (un máximo de 100 mg sólo para cada una de las dos primeras dosis SC, seguido de 1 mg/kg SC para las dosis siguientes). Para la dosificación en pacientes de edad igual o superior a 75 años, ver la sección de Pacientes de edad avanzada. Cuando se administre conjuntamente con un trombolítico (fibrino específico o no-fibrino específico), Clexane deberá ser administrado entre 15 minutos antes y 30 minutos después de la administración del trombolítico. Clexane puede administrarse de forma concomitante con ácido acetil salicílico.

La duración recomendada del tratamiento con Clexane es de 8 días como máximo o hasta el alta del hospital (lo que suceda primero). Para pacientes sometidos a una Intervención Coronaria Percutánea (ICP): si la última dosis de Clexane SC fue administrada dentro de las 8 horas anteriores al inflado del globo, no es necesario la administración de ninguna dosis adicional. Si la última dosis SC fue administrada en el periodo anterior a las 8 horas previas al inflado de globo, debe ser administrado un bolo vía endovenosa de 0,3 mg/kg de Clexane.

Observaciones generales:

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada:

Para el tratamiento del IAMEST en pacientes con edad mayor o igual a 75 años, no administrar inicialmente el bolo por vía endovenosa. Iniciar el tratamiento con 0,75 mg/kg SC cada 12 horas (sólo para las dos primeras dosis un máximo de 75 mg SC, seguido de 0,75 mg/kg SC para las siguientes dosis). Para el resto de indicaciones no se necesita ninguna reducción de la dosis, a menos que la función renal esté alterada.

Población Pediátrica:

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

Insuficiencia renal:

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

Los siguientes ajustes de dosis son recomendados para dosis dentro del rango terapéutico:

	Tratamiento de la Trombosis venosa profunda establecida			
	Posología estándar		Insuficiencia renal grave	
	1 mg/kg SC dos veces al día		1 mg/kg SC una vez al día	
	1.5 mg/kg SC una vez al día		1 mg/kg SC una vez al día	
	Tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q			
	Posología estándar		Insuficiencia renal grave	
	1 mg/kg SC dos veces al día		1 mg/kg SC una vez al día	
	Tratamiento del IAMEST agudo en pacientes < 75 años			
	Posología estándar		Insuficiencia renal grave	
	30 mg bolo endovenoso más una dosis de 1 mg/kg SC seguido de 1mg/kg SC dos veces al día (máximo 100 mg para cada una de las dos primeras dosis SC)		30 mg bolo endovenoso más una dosis de 1 mg/kg SC seguido de 1mg/kg SC una vez al día (máximo 100 mg sólo para la primera dosis SC)	
	Tratamiento del IAMEST agudo en pacientes ≥ 75 años			
Posología estándar		Insuficiencia renal grave		
0,75 mg/kg SC dos veces al día sin administrar bolo IV inicial (máximo 75		1 mg/kg SC una vez al día sin administrar		

mg para cada una de las dos primeras dosis SC)		bolo endovenoso inicial (máximo 100 mg sólo para la primera dosis SC)		

Se recomiendan los siguientes ajustes de la dosis para los rangos profilácticos de la enfermedad tromboembólica venosa:

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

Los ajustes de la dosis recomendada no aplican para la indicación de hemodiálisis.

Insuficiencia renal leve y moderada: Aunque no se recomienda un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina 30 a 50 mL/min) o leve aclaración de creatinina 50 a 80 mL/min), se recomienda monitorización clínica cuidadosa.

Anestesia espinal/epidural: Para pacientes que reciben anestesia espinal / epidural (ver sección Advertencias Anestesia Epidural / Espinal).

Insuficiencia hepática: En ausencia de estudios clínicos, se debe tener cautela en pacientes con deterioro de la función hepática.

Administración

Inyección subcutánea:

Clexane® (Enoxaparina sódica) se administra por inyección subcutánea para la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa, tratamiento de trombosis venosa profunda, tratamiento de angina inestable e infarto del miocardio sin elevación del segmento ST (sin onda Q) y tratamiento de infarto del miocardio con elevación del segmento ST.

Inyección IV en bolo:

Para el infarto del miocardio con elevación del segmento ST, el tratamiento se debe iniciar con una inyección IV en bolo, seguida inmediatamente por una inyección subcutánea.

Inyección en la línea arterial:

El medicamento se administra a través de la línea arterial en un circuito de diálisis para la prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.

No se debe administrar por vía intramuscular.

Técnica para inyección subcutánea: ver instrucciones de uso al final del prospecto/inserto.

Técnica de inyección intravenosa en bolo (para indicación en IMEST solamente): Enoxaparina sódica se debe administrar a través de una línea intravenosa. No se debe mezclar ni coadministrar con otros medicamentos. Para evitar la posible mezcla de enoxaparina sódica con otros medicamentos, el acceso intravenoso elegido debe lavarse con una cantidad suficiente de solución salina o dextrosa antes y luego de la administración intravenosa en bolo de enoxaparina sódica para limpiar la línea de restos de medicamentos.

Enoxaparina sódica se puede administrar con seguridad junto con solución salina normal (NaCl 0,9%) o dextrosa 5% en agua.

Bolo inicial de 30 mg

Para el bolo inicial de 30 mg, utilizando una jeringa prellenada graduada de enoxaparina sódica, expulse el volumen en exceso para mantener sólo 30 mg (0,3 mL) dentro de la jeringa. La dosis de 30 mg puede ser luego administrada directamente dentro de la línea intravenosa.

Bolo adicional para PCI cuando la última administración SC fue aplicada más de 8 horas antes del inflado del balón.

Para pacientes que son manejados con Intervención Coronaria Percutánea (ICP), debe administrarse un bolo IV adicional de 0,3 mg/kg si la última administración SC se aplicó más de 8 horas antes del inflado del balón.

Con el propósito de asegurar la exactitud del pequeño volumen a ser inyectado, se recomienda diluir el medicamento hasta 3 mg/mL.

Para obtener una solución de 3 mg/mL, utilizando una jeringa prellenada de enoxaparina sódica de 60 mg, se recomienda usar una bolsa de infusión de 50 mL

(por ejemplo, usando ya sea solución salina normal (0,9%) o dextrosa al 5% en agua) como sigue:

Retire con una jeringa 30 mL de la bolsa de infusión y deseche el líquido. Inyecte el contenido completo de la jeringa prellenada de enoxaparina sódica de 60 mg dentro de los 20 mL que aún permanecen en la bolsa. Mezcle cuidadosamente el contenido de la bolsa. Retire el volumen de solución diluida necesario con una jeringa para administrarlo a través de la línea intravenosa.

Después de realizada la dilución, el volumen a ser inyectado puede calcularse usando la siguiente fórmula [Volumen de solución diluida (mL) = Peso del paciente (kg) x 0,1] o utilizando la tabla que aparece a continuación. Se recomienda preparar la dilución inmediatamente antes de usarla.

Volumen a inyectar a través de la línea intravenosa después de que se realiza la dilución:

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

Adicionalmente, una vez realizada la evaluación del Inserto Clexane – enoxaparina sodica CCDS V13 LRC 9 febrero 2017. Revisión octubre 2017, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, considera que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento dado que no retira la información referente a la concentración de 100 mg, cuyo registro sanitario se encuentra vencido, y no incluye el siguiente texto en el ítem de Posología: “En condiciones normales, una dosis profiláctica de 20 mg (2.000 UI) o 40 mg (4.000 UI) no modifica las pruebas de coagulación, por lo que se hace innecesaria la

monitorización rutinaria de dichas pruebas”. Por lo tanto, recomienda no aprobar el Inserto para el producto de la referencia.

3.4. ACLARACIONES

3.4.1. JARDIANCE DUO® 5 mg/850 mg JARDIANCE DUO® 12,5 mg/850 mg JARDIANCE DUO® 5 mg/1000 mg JARDIANCE DUO® 12,5 mg/1000 mg

Expediente : 20081680 / 20101206 / 20101181 / 20101182

Radicado : 2017105137 / 20181043737 / 2017105138 / 20181043718 / 2017105139 / 20181043731 / 2017105142 / 20181043720

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 5mg de Empagliflozina + 850mg de Metformina clorhidrato

Cada tableta recubierta contiene 12.5mg de Empagliflozina + 850mg de Metformina clorhidrato

Cada tableta recubierta contiene 5mg de Empagliflozina + 1000mg de Metformina clorhidrato

Cada tableta recubierta contiene 12.5mg de Empagliflozina + 1000mg de Metformina clorhidrato

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 06 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.7., en el sentido de aclarar que las indicaciones son únicamente las siguientes y no como se encuentran en el Acta mencionada:

- **Nuevas indicaciones:**

Jardiance Duo® está indicado como tratamiento complementario a un régimen de dieta y ejercicio físico para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2:

- **En los que no se logra un control adecuado con metformina**

- En los que no se logra un control adecuado con metformina en combinación con otros hipoglucemiantes, incluida la insulina
- Que ya están recibiendo tratamiento con empagliflozina y metformina coadministradas como comprimidos con cada fármaco por separado

Para reducir el riesgo de muerte cardiovascular en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida acompañado de otras medidas que reduzcan el riesgo cardiovascular.

3.4.2. MAVIRET

Expediente : 20133528

Radicado : 2017132636/20181066886

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas indicaciones y Medicamentos Biológicos aclara el concepto emitido en el Acta No. 07 de 2018 Numeral 3.1.1.2., lo anterior teniendo en cuenta la indicación aprobada mediante Acta no. 04 de 2017, numeral 3.1.1.2., en especial lo relacionado con el tipo de genotipo y los tratamientos previos:

“Mavyret también está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con infección por el genotipo 1 de VHC, que previamente han sido tratados con un régimen que contiene un inhibidor de NS5A de VHC o un inhibidor de proteasa NS3 / 4A, pero no ambos”

Tabla 2. Duración recomendada para pacientes que han recibido tratamiento previamente

Población de pacientes	Duración recomendada del tratamiento
Con tratamiento previo con inhibidor de NS5A <u>GT 1*</u>	16 semanas
Con tratamiento previo con inhibidor de NS3/4A GT 1	12 semanas
*tratamiento previo con PR, SOF+PR, SOF+R, SMV+SOF, SMV+PR, TVR+PR o BOC+PR.	

SOF: Sofosbuvir; PR: Esquemas que contienen interferón, interferón pegilado y ribavirina; R: Ritonavir; SMV: Simeprevir; TVR: Elaprevir; BOC: Boceprevir

Teniendo en cuenta lo anterior la Sala ratifica que no se recomendó la aprobación para los pacientes con genotipo 2, 3, 4, 5 o 6 con tratamientos previos, ni tampoco los genotipo 1 previamente tratados con regímenes que contienen

interferón, interferón pegilado, ribavirina y/o sofosbuvir, pero no tratamiento previo con un inhibidor de NS3/4A PI o NS5A de HCV

3.4.3. MENVEO®

Expediente : 20018959

Radicado : 2017108089 / 20181049620

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora corrige el concepto emitido en el Acta No. 06 de 2018 Numeral 3.2.8.3., en el sentido de recomendar aprobar la siguiente información y no como aparece en el Acta de la referencia:

Nueva dosificación:

Posología / dosificación-modo de administración

Posología

Niños de 2 a 23 meses de edad:

Las primeras tres dosis de Menveo, cada una de 0,5 ml deben ser administradas con un intervalo de al menos 2 meses y la cuarta dosis debe ser administrada durante el segundo año de vida (a los 12 a 16 meses).

En niños no vacunados de 7 a 23 meses de edad

Menveo debe ser administrado en dos dosis, cada una como dosis única 0,5 ml, debiendo ser administrada la segunda dosis en el segundo año de vida y al menos dos meses después de la primera dosis.

Niños (desde los 2 años de edad), adolescentes y adultos:

Menveo debe ser administrado como dosis única (0,5 ml).

Para niños entre 2 y 5 años de edad con elevado riesgo continuo de enfermedad meningocócica se puede administrar una segunda dosis 2 meses después de la primera dosis.

No existen datos para individuos mayores de 65 años de edad.

Existen datos limitados en individuos de edades entre 56-65 años.

Dosis de refuerzo

Menveo puede administrarse como una dosis de refuerzo a sujetos que previamente recibieron vacunación primaria con Menveo, otra vacuna meningocócica conjugada o vacuna meningocócica de polisacáridos no conjugada.

Cualquier producto medicinal no utilizado o material de desecho debe ser eliminado de acuerdo con los requerimientos locales.

Después de la reconstitución, el producto se debe usar de inmediato. No obstante, se ha demostrado la estabilidad química y física tras la reconstitución durante 8 horas por debajo de los 25 °C

En lactantes que inician la vacunación entre los 2 y los 6 meses de edad.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier excipiente de la vacuna, incluyendo el toxoide diftérico (CRM197) o una reacción potencialmente mortal después de la administración previa de una vacuna con componentes similares.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias

Antes de la inyección de cualquier vacuna, la persona responsable de la administración debe tomar todas las precauciones conocidas para la prevención de reacciones alérgicas o de cualquier otro tipo, incluyendo historia clínica detallada y estado de salud actual. Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre se debe tener disponible de inmediato el tratamiento y supervisión médica apropiada en el raro caso de presentarse un evento anafiláctico después de la administración de la vacuna.

Pueden ocurrir reacciones relacionadas con ansiedad, incluyendo reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones relacionadas con estrés, asociadas con la vacunación como una respuesta psicógena a la inyección de la aguja (ver sección Reacciones Adversas). Es importante que se encuentren disponibles los procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Menveo no se debe administrar por vía intravenosa bajo ninguna circunstancia.

Menveo no protegerá contra enfermedades causadas por algún otro serogrupo de *N. meningitidis* no incluido en la vacuna.

Al igual que sucede con cualquier vacuna, puede que no se produzca una respuesta inmunitaria protectora en todos los vacunados.

No mezcle Menveo o cualquiera de sus componentes con cualquier otra vacuna o diluyente en la misma jeringa o vial.

Precauciones

En personas inmunocomprometidas, es posible que la vacuna no produzca una respuesta adecuada de anticuerpos protectores. Menveo no ha sido evaluado en individuos inmunocomprometidos, individuos con infección por VIH, deficiencias del complemento e individuos con asplenia funcional o anatómica. Estos pueden no lograr respuesta inmune a las vacunas meningocócicas conjugadas de los grupos A, C, W-135 e Y.

Como con otras vacunas, la aplicación de Menveo debe ser pospuesta en individuos que sufran de enfermedad febril aguda. La presencia de una infección menor no es una contraindicación.

Interacciones

En niños de 2 a 23 meses de edad vacunados en ensayos clínicos, Menveo fue administrado concomitantemente con vacunas que contenían los siguientes antígenos: toxoide diftérico, pertussis acelular, toxoide tetánico, Haemophilus influenzae tipo b (Hib), polio inactivada, hepatitis B (VHB), hepatitis A inactivada, antígenos capsulares de las vacunas neumocócicas conjugadas heptavalentes y 13-valente (PCV 7 y PCV 13), rotavirus pentavalente y virus de sarampión, paperas, rubeola y varicela (MMRV). No se observó incremento en la reactogenicidad o cambio en el perfil de seguridad de las vacunas de rutina.

En dos estudios clínicos de lactantes que iniciaron la vacunación a los 2 meses de edad, Menveo se administró en forma concomitante con las vacunas de rutina en el lactante a los 2, 4 y 6 meses de edad : toxoide diftérico, pertussis acelular, toxoide tetánico, polio inactivada tipos 1, 2 y 3, hepatitis B, antígenos de Haemophilus influenzae tipo b (Hib); rotavirus pentavalente, y vacuna conjugada neumocócica heptavalente..Para la dosis 4, administrada a los 12 meses de edad, Menveo se administró en forma concomitante con las siguientes vacunas: conjugada neumocócica heptavalente, MMRV o MMR+V y hepatitis A inactivada. En un tercer estudio de lactantes que iniciaron la vacunación a los 2 meses de edad, Menveo se administró en forma concomitante con las vacunas de rutina en el lactante a los 2, 4 y 6 meses incluyendo la vacuna conjugada neumocócica 13 valente. No se observó interferencia inmunológica para las vacunas administradas en forma concomitante con excepción del serotipo 6B de la vacuna neumocócica en un estudio, y contra serotipo 19A de la vacuna neumocócica en otro estudio, ambos después de la dosis 3.

No se observó interferencia inmunológica después de la dosis 4 con ninguno de los serotipos de la vacuna neumocócica.

En un estudio clínico en niños (≥ 7 meses de edad), Menveo se administró en forma concomitante con vacunas MMRV o MMR+V a los 12 meses de edad. No se

observó interferencia inmunológica con las vacunas administradas en forma concomitante.

No existen datos disponibles para niños entre 2 y 10 años de edad en relación con la evaluación de la seguridad e inmunogenicidad de otras vacunas infantiles cuando se administran concomitantemente con Menveo.

En el grupo de adolescentes (11 a 18 años de edad), Menveo puede ser administrado concomitantemente con la vacuna contra tétanos, difteria de dosis reducida y pertussis acelular (Tdap) y con la vacuna cuadrivalente de papiloma humano (Tipos 6, 11, 16 y 18), recombinante (VPH). En este grupo de edad, Menveo ha sido evaluado en dos estudios de co-administración ya sea con Tdap sola o con Tdap y VPH. No existe evidencia de una mayor tasa de reactogenicidad o cambio en el perfil de seguridad de las vacunas en cada estudio. Las respuestas de anticuerpos a Menveo y a los componentes de la vacuna de difteria, tétanos, pertussis o VPH no se vieron negativamente afectadas por la co-administración. La administración secuencial de Menveo un mes después de Tdap produjo una respuesta inmune menor para el serogrupo W-135 medida por el porcentaje de sujetos con serorespuesta. Dado que al menos el 95% de los sujetos alcanzaron un hSBA $\geq 1:8$ para el serogrupo W-135 post vacunación, se desconoce la relevancia clínica de esta observación.

En adultos, Menveo puede ser administrado concomitantemente con otras vacunas: vacunas monovalente y combinada contra la hepatitis A y B, fiebre amarilla, fiebre tifoidea (polisacárido Vi), encefalitis Japonesa y rabia.

La administración concomitante de Menveo con las vacunas contra hepatitis A y B, o con las vacunas contra la fiebre tifoidea (polisacárido Vi) y fiebre amarilla, o con las vacunas contra la encefalitis Japonesa y rabia fue evaluada en un estudio clínico en adultos. No hubo evidencia de interferencias clínicamente relevantes en la respuesta de anticuerpos a los antígenos de la hepatitis A y B, fiebre tifoidea (polisacárido Vi), fiebre amarilla, encefalitis Japonesa y rabia después de completar las series de vacunación. Las respuestas de anticuerpos a Menveo no se afectaron negativamente por la coadministración. No se observaron cambios en el perfil de seguridad de las vacunas.

La administración concomitante de Menveo y otras vacunas diferentes a las listadas anteriormente no ha sido estudiada. Las vacunas concomitantes siempre deben ser administradas en sitios de inyección separados y preferiblemente contralaterales.

Si el receptor de una vacuna está en tratamiento inmunosupresor, la respuesta inmunológica puede verse disminuida.

Embarazo y lactancia

Embarazo

No existen suficientes datos clínicos disponibles sobre la exposición durante el embarazo.

Se realizó un estudio sobre toxicidad reproductiva y de desarrollo en conejos hembras con una dosis de aproximadamente 10 veces la dosis humana (en base a peso corporal). No hubo evidencia de efectos en el desarrollo materno, fetal o post-natal debido a Menveo.

Considerando la severidad de la enfermedad meningocócica invasiva causada por *Neisseria meningitidis* serogrupos, A, C, W-135 e Y, el embarazo no impide la vacunación cuando el riesgo de exposición está claramente definido.

Lactancia

Aunque no existen suficientes datos disponibles sobre el uso de Menveo durante la lactancia, es improbable que los anticuerpos secretados en la leche sean dañinos cuando sean ingeridos por el lactante. Por tanto, Menveo puede ser usado durante la lactancia.

Fertilidad

No hubo efectos sobre la reproducción o fertilidad en un estudio de toxicidad embriofetal y de desarrollo de conejos hembra que recibieron inyecciones intramusculares de Menveo 35, 21 y 7 días antes de la copulación y en los días de gestación 7 y 20. La fertilidad de los machos no ha sido evaluada en animales.

Efectos sobre la capacidad para conducir y operar maquinaria

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y operar maquinaria.

Se han reportado mareos después de la vacunación pero en raras ocasiones. Esto podría afectar de forma temporal la capacidad para conducir o utilizar maquinaria.

Síndrome de Guillain-Barré (GBS):

Se ha informado que el síndrome de Guillain-Barré (GBS) tiene una relación temporal después de la administración de otra vacuna conjugada con polisacárido meningocócico. La decisión de administrar Menveo® a sujetos con un historial conocido de Síndrome de Guillain-Barré debe tener en cuenta los posibles beneficios y riesgos.

Reacciones adversas de ensayos clínicos

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

Las frecuencias se definen como sigue:

Muy frecuente ($\geq 1/10$)

Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy rara ($< 1/10.000$)

Desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Niños de 2 a 23 meses de edad

La seguridad de Menveo en el esquema de 4 dosis fue evaluada en tres estudios clínicos multicéntricos, aleatorizados y controlados en los cuales participaron 8735 lactantes de 2 meses de edad que recibieron Menveo concomitantemente con las vacunas pediátricas de rutina (ver sección interacciones). Un total de 2864 lactantes recibieron únicamente las vacunas pediátricas de rutina. No hubo un incremento significativo en las tasas de reacciones sistémicas solicitadas o reacciones locales observadas en aquellos que recibieron las vacunas pediátricas de rutina cuando se vacunaron concomitantemente con Menveo. La reacción local más común fue la sensibilidad en el sitio de la inyección; mientras que en el caso de las reacciones sistémicas, la irritabilidad y somnolencia fueron las reacciones más comunes. La tasa más alta de reacciones solicitadas ocurrió después de la primera dosis en ambos grupos de tratamiento.

La seguridad de Menveo en el programa de 2 dosis fue evaluada en 1985 niños inmunizados entre 6 y 23 meses de edad en tres estudios aleatorizados que se enfocaron en la seguridad de Menveo administrado concomitantemente con vacunas pediátricas de rutina.

En dos estudios, la seguridad de una dosis de Menveo, cuando se administró concomitantemente con las vacunas pediátricas de rutina en el segundo año de vida fue evaluada en 345 sujetos.

La mayoría de reacciones adversas ocurrió dentro de los primeros días después de la vacunación y pocas fueron severas.

Las reacciones adversas observadas fueron:

Trastornos de metabolismo y nutrición:

Muy frecuente: desorden alimenticio

Trastornos del Sistema Nervioso:

Muy frecuente: llanto persistente, somnolencia

Trastornos Gastrointestinales:
Muy frecuente: diarrea, vómitos

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:
Frecuente: erupción cutánea

Trastornos Generales y condiciones en el sitio de administración:
Muy frecuente: irritabilidad, sensibilidad en el lugar de inyección, eritema en el lugar de inyección (≤ 50 mm), induración en el sitio de inyección (≤ 50 mm)
Frecuente: sensibilidad severa en el lugar de la inyección, fiebre
Poco frecuente: eritema en el sitio de la inyección (> 50 mm), induración en el sitio de inyección (> 50 mm)

Niños de 2 a 10 años de edad

La seguridad de Menveo en niños de 2 a 10 años de edad está basada en 4 ensayos clínicos en los que 3181 sujetos recibieron Menveo. Las tasas de reactogenicidad local y sistémica, así como las tasas de otros eventos adversos fueron generalmente similares entre quienes recibieron de Menveo y las vacunas comparadoras (vacuna meningocócica tetravalente conjugada con toxoide diftérico (ACWY-D) o la vacuna meningocócica tetravalente polisacárida (ACWY-PS)).

Las reacciones adversas más frecuentes durante los ensayos clínicos en general, persistieron durante uno o dos días y no fueron severas. Estas reacciones adversas fueron

Trastornos del metabolismo y la nutrición:
Frecuente: trastornos de la alimentación

Trastornos del sistema nervioso:
Muy frecuente: somnolencia, dolor de cabeza

Trastornos gastrointestinales:
Frecuente: náuseas, vómitos, diarrea,

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:
Frecuente: erupción cutánea

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:
Frecuente: mialgia, artralgia

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:

Muy frecuente: irritabilidad, malestar, dolor en el sitio de inyección, eritema del sitio de inyección (≤ 50 mm), induración del sitio de inyección (≤ 50 mm)

Frecuente: eritema del sitio de inyección (>50 mm), induración del sitio de inyección (>50 mm), escalofríos, fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$

Poco frecuente: prurito en el sitio de inyección

Individuos de 11 a 65 años de edad

En adolescentes y adultos, la seguridad de Menveo está basada en en cinco ensayos clínicos aleatorios controlados que incluyeron 6401 participantes (de 11 a 65 años de edad). Entre los receptores de Menveo 58,9%, 16,4%, 21,3% y 3,4% se encontraban entre los 11-18 años, 19-34 años, 35-55 años y 56-65 años, respectivamente. Los dos estudios principales de seguridad fueron ensayos aleatorizados y con control activo que reclutaron participantes entre 11 y 55 años (N = 2663) y 19 a 55 años (N = 1606), respectivamente

La incidencia y severidad de cualquier reacción local, sistémica u otra, fue generalmente similar en los grupos de Menveo en todos los estudios y dentro de los grupos de edad de adolescentes y adultos. El perfil de reactogenicidad y tasas de eventos adversos entre sujetos de edades entre 56 y 65 años que recibieron Menveo (N=216) fue similar a la observada en receptores de Menveo entre los 11 y 55 años de edad.

Las reacciones adversas más frecuentes locales y sistémicas observadas en los ensayos clínicos fueron dolor en el sitio de la inyección y dolor de cabeza.

Las reacciones adversas reportadas en tres ensayos clínicos pivotaes y dos ensayos clínicos de soporte se listan a continuación según la clase de órganos y sistemas. Los efectos secundarios más frecuentes reportados en los ensayos clínicos por lo general sólo duraron uno o dos días y no fueron habitualmente severos.

Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuente: dolor de cabeza

Poco frecuente: mareos

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: náuseas

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:

Frecuente: erupción cutánea

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Muy frecuente: mialgia
Frecuente: artralgia

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:

Muy frecuente: dolor en el sitio de inyección, eritema del sitio de inyección (≤ 50 mm), induración del sitio de inyección (≤ 50 mm), malestar

Frecuente: eritema del sitio de inyección (>50 mm), induración del sitio de inyección (>50 mm), fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$, escalofríos

Poco frecuente: prurito del sitio de inyección

En el grupo de edad de los adolescentes, la seguridad y la tolerabilidad de la vacuna fueron favorable en relación con Tdap y no cambiaron de manera significativa con la administración concomitante o secuencial de otras vacunas

**Reacciones adversas de reportes espontáneos posteriores a la comercialización
(todos los grupos etarios)**

Debido a que estos eventos fueron reportados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer, para todos los eventos, una relación causal con la exposición a la vacuna.

Trastornos del oído y del laberinto: audición disminuida, dolor de oídos, vértigo, trastorno vestibular.

Trastornos oculares: ptosis palpebral.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: prurito del sitio de inyección, dolor, eritema, inflamación e hinchazón, incluyendo hinchazón extensa de la extremidad inyectada, fatiga, malestar, pirexia.

Trastornos del sistema inmune: hipersensibilidad incluyendo anafilaxia.

Lesiones, intoxicación y complicaciones del procedimiento: caída, lesión en la cabeza.

Exámenes complementarios: alanina aminotransferasa elevada, aumento de la temperatura corporal

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artralgia, dolor óseo.

Trastornos del sistema nervioso: mareos, síncope, convulsión tónica, convulsión febril, dolor de cabeza, paresia facial, trastorno del equilibrio.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: dolor orofaríngeo.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: afecciones bullosas.

Sobredosificación

No se han reportado casos de sobredosificación.

Mantener fuera de la vista y alcance de los niños.

Así mismo, la Sala recomienda negar el Inserto e Información Para Prescribir Versión CDS 5.0 de mayo de 2016, dado que no se ajusta a lo conceptuado en el Acta de la referencia

3.4.4. ZYKADIA®

Expediente : 20125403

Radicado : 2017044745 / 2017161090

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 01 Segunda Parte SEMNNIMB de 2018, numeral 3.1.1.8., en el sentido de indicar que el plan de gestión del riesgo, que se recomienda aprobar es la versión No. 9.0 para el producto de la referencia y no como aparece en el Acta mencionada

3.4.5. ZYRTEC ZYRTEC 10mg TABLETAS ZYRTEC JARABE

Expediente : 50806 / 38734 / 19913172

Radicado : 2017075474 / 2017178338 / 2017075478 / 2017178334 / 2017075482 / 2017178384

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en Acta 02 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.12, en el sentido de indicar que las Contraindicaciones, precauciones y advertencias son las siguientes y no como aparece en el Acta mencionada:

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

Nuevas Contraindicaciones

Cetirizina está contraindicada en:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los constituyentes de esta formulación, a hidroxizina o a cualquier derivado de la piperazina
- Pacientes con insuficiencia renal severa, con una depuración de creatinina menor a 10 ml/min.

Nuevas Advertencias y Precauciones

Alcohol

A dosis terapéuticas, no se han demostrado interacciones clínicamente significativas con el alcohol (para un nivel de alcohol en sangre de 0.5 g/L). Sin embargo, se recomienda tener precaución si se ingiere alcohol de manera concomitante. Aumento del riesgo de retención urinaria

Debe tenerse precaución en pacientes con factores predisponentes para retención urinaria (ej., lesión de la médula espinal, hiperplasia prostática), ya que cetirizina puede aumentar el riesgo de retención urinaria.

Pacientes con riesgo de sufrir convulsiones

Se recomienda tener precaución en pacientes epilépticos y pacientes con riesgo de sufrir convulsiones.

Reacciones cutáneas

Se puede presentar prurito y/o urticaria cuando se suspende el uso de cetirizina, incluso si dichos síntomas no estuvieron presentes antes del inicio del tratamiento. En algunos casos, los síntomas pueden ser intensos y pueden requerir que se reinicie el tratamiento. Los síntomas deben solucionarse cuando se reinicie el tratamiento.

Niños

El uso de la formulación de comprimidos recubiertos no se recomienda para niños de menos de 6 años de edad, ya que esta formulación no permite el ajuste adecuado de la dosis. Se recomienda utilizar la formulación pediátrica de cetirizina.

Por favor tome en cuenta que, en algunos mercados, los comprimidos recubiertos pueden no estar indicado en niños menores de 12 años y mayores

El uso de la formulación de cápsulas rígidas no se recomienda en niños menores de 12 años debido a que esta formulación no permite una adaptación apropiada de la dosis. Se recomienda utilizar una formulación pediátrica de cetirizina.

Pruebas cutáneas para alergia

Las pruebas cutáneas para alergia son inhibidas por los antihistamínicos, y se recomienda un periodo de lavado de 3 días antes de realizarlas.

Alimentos

La extensión de la absorción de cetirizina no disminuye con los alimentos, aunque la velocidad de absorción disminuye.

Nuevas Interacciones:

Debido a la farmacocinética, farmacodinámica y al perfil de tolerancia de cetirizina, no se esperan interacciones con este antihistamínico. Tampoco se reportaron interacciones farmacodinámicas ni farmacocinéticas significativas en estudios de interacciones fármaco-fármaco realizados, notablemente con pseudoefedrina o teofilina (400 mg/día).

Alcohol y otros depresores del SNC

En pacientes sensibles, el uso concurrente de alcohol u otros depresores del SNC puede causar una disminución adicional del estado de alerta y deterioro del desempeño, aunque la cetirizina no potencializa el efecto del alcohol (niveles sanguíneos de 0.5 g/L).

Nuevo ítem de Embarazo y Lactancia:

Fertilidad

-
- Los datos disponibles sobre la fertilidad en humanos son limitados, pero no se ha identificado ninguna preocupación por la seguridad.
- Los datos en animales no muestran ninguna preocupación por la seguridad para la reproducción en humanos.

Nuevo ítem de Embarazo

- Se debe tener cuidado cuando se prescriba a una mujer embarazada.
- Para cetirizina, los datos recolectados de forma prospectiva sobre los resultados de embarazos no indican un potencial de toxicidad materna o fetal/embrionaria sobre las tasas iniciales.
- Los estudios con animales no indican efectos nocivos directos o indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal.

Nuevo ítem de Lactancia

- Se debe tener precaución cuando se prescriba cetirizina a una mujer que amamanta.
- La cetirizina es excretada en la leche humana a concentraciones que representan de 25% a 90% de la medida en plasma, dependiendo del tiempo transcurrido después de la administración.

Capacidad para realizar tareas que requieren juicio, habilidades motoras o cognitivas

- Las mediciones objetivas sobre la capacidad para manejar, la latencia del sueño y el desempeño en la línea de ensamblado, no han demostrado ningún efecto clínicamente relevante con la dosis recomendada de 10 mg.
- Sin embargo, los pacientes que presenten somnolencia deben evitar manejar, involucrarse en actividades potencialmente riesgosas u operar maquinaria.
- Los pacientes que pretendan manejar, o involucrarse en actividades potencialmente riesgosas o en la operación de maquinaria, no deben exceder la dosis recomendada y deben tomar en cuenta su respuesta al medicamento.

Reacciones alérgicas por excipientes:

-ZYRTEC 10mg TABLETAS contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa (deficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa) no deben tomar este medicamento.

-ZYRTEC JARABE contiene sorbitol: (diclorhidrato de cetirizina, 1 mg/ml, solución oral): este producto contiene sorbitol. los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deberán tomar este medicamento.

-ZYRTEC Y ZYRTEC JARABE contiene parabenos: (diclorhidrato de cetirizina, 1 mg/ml, solución oral y diclorhidrato de cetirizina, 10 mg/ml, gotas orales, solución): estos productos contienen metilparahidroxibenzoato o propilparahidroxibenzoato, los cuales pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

3.4.6. HAEMATE® P 1000UIPOLVO LIOFILIZADO HAEMATE® P 500UI POLVO LIOFILIZADO HAEMATE® P 250UI POLVO LIOFILIZADO

Expediente : 228404
Radicado : 2016103338

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 27 de 2016 SEMPB, numeral 3.1.3.20., en el sentido de indicar que la composición para los productos de la referencia, es la siguiente y no como aparece en el acta mencionada:

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

HAEMATE® P 500UI
Factor de coagulación humano VIII 500UI
Factor de Von Wildebrand 1200UI

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

Siendo las 16:00 del día 12 de Julio de 2018, se da por terminada la sesión ordinaria.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMNNIMB

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB

FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL
Miembro SEMNNIMB

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB

KERVIS ASID RODRIGUEZ VILLANUEVA
Miembro SEMNNIMB

KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA
Miembro SEMNNIMB

CLAUDIA YANETH NIÑO CORDERO
Miembro SEMNNIMB

JOHANNA ANDREA GARCIA CORTES
Miembro SEMNNIMB

ROSANA RAMIREZ PEDREROS
Miembro SEMNNIMB

LAURA ANGÉLICA PINEDA VELANDIA
Miembro SEMNNIMB

MAYRA ALEJANDRA GÓMEZ LEAL
Miembro SEMNNIMB

ANGELICA GINNETH FULA ARGUELLO
Miembro SEMNNIMB

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria SEMNNIMB

JAVIER HUMBERTO GUZMÁN CRUZ
Director General del Invima