



COMISIÓN REVISORA
SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS
ACTA No. 28
SESIÓN ORDINARIA
14 y 17 DE SEPTIEMBRE DE 2018

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
- 3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.9. Modificación de dosificación y posología

3.1.12. Inclusión / Exclusión de medicamentos vitales

3.3. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.4. ACLARACIONES

3. TEMAS A TRATAR

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 Medicamentos 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
Jose Gilberto Orozco Díaz
Francisco Javier Sierra Esteban

Secretaria de la Sala Especializada de Medicamentos

Gicel Karina López González





2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

No Aplica

3. TEMAS A TRATAR

3.1.9. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN Y POSOLOGÍA

3.1.9.1. EXCEDRIN TABLETAS 250 MG

Expediente : 227643

Radicado : 2017128225 / 20181127856

Fecha : 26/06/2018

Interesado : Glaxosmithkline Consumer Healthcare Colombia S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 250mg de acetaminofén (paracetamol) + 250mg de aspirina (ácido acetil salicílico) + 65mg de cafeína

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Analgésico, antipirético.

Excedrin extrafuerte comprimidos recubiertos es para aliviar temporalmente dolores fuertes y dolores leves debidos a: cefalea, resfrió, artritis, dolores musculares, sinusitis, dolor de dientes, dolor premenstrual y menstrual.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes activos o a sus excipientes, insuficiencia renal o hepática, úlcera gástrica y enfermedad ácido péptica, no administrar concomitantemente con anticoagulantes. Evítese tomar este producto simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o aines. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa. Advertencias: tercer trimestre de embarazo y lactancia. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min). Insuficiencia hepática moderada. Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas. El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (asa) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. En el caso del ácido acetil salicílico (asa) debe evitarse su uso en niños con enfermedades virales agudas.





Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018004321 emitido mediante Acta No. 07 de 2017, numeral 3.1.9.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de sobredosis y reacciones adversas
- Inserto versión Julio, 2017 (PIL versión 21 Oct 2010/02-S del 5/Nov/2010)

Nueva dosificación:

Como tomar Excedrin tabletas:

Adultos y niños de 12 años en adelante: Tomar 1 o 2 tabletas recubiertas cuando aparezcan los síntomas cada 6 horas. Para el dolor leve, una dosis de 1 tableta puede ser suficiente. No administrar más de 8 tabletas recubiertas en 24 horas. No exceder la dosis indicada.

Consumir un vaso de agua lleno con cada dosis.

No tomar Excedrin Tabletetas por más de 10 días para el dolor o 3 días para la fiebre sin consultar al médico. Si los síntomas persisten, empeoran o si se presentan nuevos síntomas, consulte al médico.

Niños menores de 12 años: No recomendado.

Si se consume más Excedrin tabletetas de lo que debería:

Tomar más de la dosis recomendada puede causar serios problemas de salud, incluyendo daño hepático serio. En caso de sobredosis, el paciente debe buscar ayuda médica o contactar al centro médico-asistencial de inmediato. La atención médica rápida es crítica para adultos; así como para los niños, incluso cuando no hay signos o síntomas.

Si los síntomas de sobredosis aparecen, ellos pueden incluir:

Mareos, zumbido en los oídos, sordera, sudoración, hiperventilación, fiebre, náuseas, vómitos, falta de apetito, palidez, somnolencia, sudoración, dolor abdominal (incluso 4 a 6 días después), dolor de cabeza, confusión, agitación, nerviosismo, insomnio, excitación, contracciones musculares, alteraciones visuales, colapso circulatorio, insuficiencia respiratoria, latido del corazón rápido o irregular.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:





Antes de tomar Excedrin tabletas:

NO tome Excedrin Tabletetas si:

- Si es alérgico o hipersensible al acetaminofén, ácido acetilsalicílico, cafeína o a cualquiera de los componentes
- Si tiene insuficiencia renal o hepática, broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.
- Si ha presentado reacciones alérgicas al ácido acetilsalicílico o AINEs. Antecedentes de reacción alérgica a cualquier otro analgésico/antipirético (reductor de la fiebre)
- Evitar tomar este producto con el consumo excesivo de alcohol.
- No administrar concomitantemente con anticoagulantes.
- No administrar concomitantemente con cualquier otro tipo de producto que contenga acetaminofén.
- Tercer semestre de embarazo o lactancia.
- Úlcera péptica, úlcera gástrica, sangrado gastrointestinal y antecedentes de enfermedad ácido péptica y disfunción hepática severa

Si alguno de estos enunciados le aplica, no tome Excedrin tabletas y consulte con el médico.

Tomar especial cuidado con Excedrin Tabletetas:

Consulte con el médico antes de tomar Excedrin Tabletetas en caso de:

Se requiere consejo médico antes de su uso, en caso de:

- Síndrome de Reye: Los niños y adolescentes que se encuentren en recuperación de varicela o síntomas similares a la gripe. Si al usar este producto se experimentan cambios en el comportamiento, con náuseas y vómito, consulte al médico, ya que pueden corresponder a síntomas tempranos del Síndrome de Reye una rara, pero sería enfermedad.
- El ácido acetilsalicílico puede causar una severa reacción alérgica, la cual incluye erupciones, inflamación facial, asma (dificultad para respirar) o shock.
- Si usted sufre de asma, úlceras, problemas estomacales como acidez, molestia estomacal o dolor de estómago que no cede o recurre, presión arterial alta, insuficiencia cardíaca, está tomando un diurético o tiene alguna otra condición seria que requiere monitoreo especial.
- Si planea someterse a una cirugía (incluyendo cirugías menores, por ejemplo, extracciones dentales) porque este producto puede llevar a una mayor tendencia al sangrado.
- Advertencia hepática: Este producto contiene Acetaminofén. Puede ocurrir daño hepático severo si:
 - Se consume más de 8 tabletas en 24 horas, la cual es la cantidad máxima diaria.





- Se consume con otros medicamentos que contengan acetaminofén.
- Toma 3 o más bebidas alcohólicas al día mientras está usando este producto
- Advertencia sobre sangrado estomacal: Este producto contiene un AINE, el cual puede causar sangrado estomacal grave. La probabilidad es mayor si usted:
 - es anciano,
 - tiene úlceras o problemas gástricos
 - toma adelgazantes de la sangre o un medicamento esteroide.
- El uso concomitante con el ácido acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. En el caso del ácido acetilsalicílico (ASA) debe evitarse su uso en niños con enfermedades virales agudas.
- Toma por un período de tiempo mayor al indicado.
- Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30mL/min).
- Insuficiencia hepática moderada.
- Se recomienda que debe iniciar el tratamiento con las dosis más bajas.
- Si el paciente presenta fiebre y rigidez en el cuello, cefaleas que iniciaron después o a causa de una lesión en la cabeza, esfuerzo, tos o flexión, su primera cefalea ocurre después de los 50 años de edad, la peor cefalea de su vida, cefaleas diarias, problemas o efectos secundarios al tomar un analgésico/antipirético (reductor de la fiebre).
- Mantener fuera del alcance de los niños.

Si alguno de estos enunciados le aplica, no consuma Excedrin Tabletas y consulte al médico.

Tomar Excedrin Tabletas con Alimentos y bebidas:

Advertencia con el alcohol: Si consume 3 o más bebidas alcohólicas al día, consulte al médico si debe consumir acetaminofén y ácido acetilsalicílico u otro medicamento reductor de la fiebre. El acetaminofén y el ácido acetilsalicílico puede causar daño hepático y sangrado estomacal.

Advertencia con la cafeína: La dosis recomendada de este producto contiene aproximadamente tanta cafeína como una taza de café. Mientras se reciba este producto, el paciente deberá limitar el uso de medicamentos, alimentos o bebidas que contengan cafeína, debido a que demasiada cafeína puede causar nerviosismo, irritabilidad, insomnio y ocasionalmente incremento en el latido cardiaco.

Tomar Excedrin Tabletas con otros medicamentos:

Informe a su médico sobre el consumo de otros medicamentos, incluidas aquellas medicinas de venta sin fórmula médica, en particular:



- Medicamentos usados para prevenir la coagulación de la sangre tales como anticoagulantes, heparina, trombolíticos u otros antiplaquetarios.
- Medicamentos usados para tratar la diabetes, gota, artritis o antihipertensivos.
- Medicamentos que contengan acetaminofén, ácido acetilsalicílico u otro analgésico o reductor de la fiebre.
- Cualquier otro medicamento

También se debe asegurar que el médico conoce a cerca del historial médico del paciente y especialmente si el paciente está bajo el cuidado de un médico para cualquier condición grave.

Embarazo y Lactancia:

Si esta en embarazo o período de lactancia, consulte con el médico antes de usar este producto. Es especialmente importante no usar ácido acético salicílico durante los tres primeros meses de embarazo, debido a que puede afectar al niño no nacido o provocar complicaciones durante el parto.

Nuevas reacciones adversas:

Como todos los medicamentos, Excedrin Tabletas puede causar eventos adversos, aunque no todos los usuarios los presenten.

Suspenda el uso y consulte al médico inmediatamente si presenta cualquiera de los siguientes síntomas:

- Reacciones alérgicas incluido asma
- Nerviosismo o insomnio
- Zumbido en los oídos o pérdida de la audición.
- El área adolorida se vuelve roja o inflamada.
- Dolor de estómago, malestar estomacal que empeora o no mejora, náuseas o vomito.
- Síndrome de Reye

Si alguno de los efectos adversos empeora o si nota otros efectos no listados en este inserto, consulte al médico.

Tomar Excedrin Tabletas con otros medicamentos:

Informe a su médico sobre el consumo de otros medicamentos, incluidas aquellas medicinas de venta sin fórmula médica, en particular:

- Medicamentos usados para prevenir la coagulación de la sangre tales como anticoagulantes, heparina, trombolíticos u otros antiplaquetarios.
- Medicamentos usados para tratar la diabetes, gota, artritis o antihipertensivos.





- Medicamentos que contengan acetaminofén, ácido acetilsalicílico u otro analgésico o reductor de la fiebre.
- Cualquier otro medicamento.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 07 de 2017 SEM, numeral 3.1.9.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la modificación de dosificación puesto que el concepto del Acta No. 03 de 2014, numeral 3.6.1., respondía a la dosificación de acetaminoféon no asociado y dado que el producto contiene otro analgésico dentro de su asociación no es recomendable la utilización de la combinación de los principios activos en sus dosis máximas. Adicionalmente, con la posología propuesta se estaría sobrepasando los límites máximos de cafeína por toma.

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1. PYCDOL 325/8

Expediente : 20110089
 Radicado : 2016070835 / 20181106552
 Fecha : 29/05/2018
 Interesado : Procaps S.A.

Principio activo: Cada cápsula blanda contiene acetaminofén 325 mg + codeína fosfato 8 mg.

Forma farmacéutica: Capsula blanda.

Indicaciones: Analgésico moderadamente narcótico en trastornos dolorosos como cefaleas, dismenorrea, procesos con algias músculo-esqueléticas y neuralgias, ejerce acción anti-pirética

Contraindicaciones y advertencias:

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, ascitis, toxemia del embarazo, shock hipovolémico o séptico, depresión severa del sistema nervioso, convulsión, hipotiroidismo.

El uso de codeína se contraindica en niños en los que pueda existir un compromiso de la respiración como es el caso de trastornos neuromusculares, patología respiratoria o cardiaca grave, infecciones pulmonares o de vías aéreas superiores,





trauma múltiple o aquellos niños que hayan sido sometidos a procedimientos quirúrgicos extensos.

La codeína se contraindica en pacientes menores de 18 años que vayan a ser intervenidos de amigdalectomía/adenoidectomía para el manejo del síndrome de apnea obstructiva del sueño. Mujeres durante la lactancia. Deficiencia conocida de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa. Deterioro de la función hepática (por ejemplo debido a hepatitis). Síndrome de Gilbert. Deterioro de la función renal.

Precauciones:

Pacientes con hipercapnia, anoxia, depresión respiratoria, convulsión, alcoholismo agudo, hipotiroidismo, asma. EPOC.

Solo debe ser utilizado para el tratamiento del dolor agudo moderado a severo en pacientes mayores de 12 años de edad, cuando no se consideren adecuados analgésicos.

La codeína deberá utilizarse en niños mayores de 12 años a la menor dosis eficaz y durante el menor tiempo posible. La dosis podrá repartirse hasta en 4 tomas diarias, administradas a intervalos no inferiores a 6 horas. La duración total del tratamiento deberá limitarse a 3 días. Se deberá informar a los pacientes o sus cuidadores para que consulten al médico si al cabo de tres días no se ha alcanzado alivio sintomático del dolor, o si presentan señales de alarma.

El British National Formulary recomienda evitar dosis grandes en pacientes que tienen deterioro de la función hepática. También deberá darse con cuidado a pacientes con dependencia de alcohol, malnutrición crónica, o deshidratación. Puede ocurrir hepatotoxicidad con el acetaminofén aún en dosis terapéuticas, después de períodos cortos de tratamiento y en pacientes con enfermedad hepática pre-existente.

Pacientes que tengan una hipersensibilidad subyacente al ácido acetilsalicílico y/o medicamentos antiinflamatorios no esteroides AINEs.

Advertencias: El acetaminofén no debe tomarse durante periodos prolongados de tiempo o en dosis mayores, sin consultar a un médico u odontólogo. Si hay alguna sospecha, aunque modesta de sobredosis de acetaminofén, un médico debe ser contactado inmediatamente.

Solicitud: El grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora Incluir en Normas Farmacológicas el producto de la referencia, en su concentración y forma farmacéutica (acetaminofén 325 mg + codeína fosfato 8 mg capsulas blandas).





CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información farmacológica actualizada y completa que sustente la eficacia y seguridad del producto de la referencia en la concentración y forma farmacéutica, dado que lo presentado se limita a un resumen incompleto de la información farmacológica.

3.4. ACLARACIONES

**3.4.1. TIVICAY10mg
TIVICAY 25 mg**

Expediente : 20132056
Radicado : 2017116894 / 20181033791
Fecha : 22/02/2018
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido mediante Acta No. 14 de 2018 SEM, numeral 3.1.6.3., en el sentido de indicar que la dosificación y el grupo etario es el siguiente y no como se encuentra en el Acta Mencionada:

Dosificación y Grupo etario:

Posología

El tratamiento con tivicay debe ser iniciado por un médico con experiencia en el manejo de la infección por hiv.
Tivicay puede tomarse con o sin alimentos.

Método de administración

Adultos

Pacientes infectados con hiv-1 sin resistencia a la clase integrasa

La dosis recomendada de tivicay es de 50 mg una vez al día.

Pacientes infectados con hiv-1 con resistencia a la clase integrasa (documentada o sospechada clínicamente)

La dosis recomendada de tivicay es de 50 mg dos veces al día. La decisión para usar tivicay en tales pacientes debe basarse en el patrón de resistencia a la integrasa.

Adolescentes





En pacientes que no han sido tratados previamente con un inhibidor de integrasas, (12 a menos de 18 años de edad y con peso mayor o igual a 40 kg), la dosis recomendada de tivicay es de 50 mg una vez al día.

No existen suficientes datos para recomendar una dosis de tivicay en adolescentes resistentes a inhibidores de integrasas menores de 18 años de edad.

Niños

En pacientes infectados con hiv-1 sin resistencia a la clase de la integrasa, la dosis recomendada de tivicay en niños (de 6 a menores de 12 años de edad) está determinada de acuerdo al peso corporal del niño. Las dosis recomendadas de acuerdo al peso corporal se presentan en la tabla siguiente.

Dosis recomendadas en pediatría

Peso corporal (kg)	Dosis
15 a menos de 20	20 mg una vez al día (Tomado en dos tabletas de 10 mg)
20 a menos de 30	25 mg una vez al día
30 a menos de 40	35 mg una vez al día (Tomado en una tableta de 25 mg y una tableta de 10 mg)
40 o mas	50 mg una vez al día

No existen suficientes datos de seguridad y eficacia disponibles como para recomendar una dosis de TIVICAY en niños menores de 6 años o que pesen menos de 15 kg

No existen suficientes datos para recomendar dosificación de TIVICAY en niños con resistencia a los inhibidores de la integrasa

Ancianos

Existen datos disponibles limitados sobre el uso de TIVICAY en pacientes de 65 años y mayores. Sin embargo, no existe evidencia de que los pacientes ancianos requieren una dosis distinta en comparación con los pacientes adultos mas jóvenes.

Insuficiencia renal





No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa (depuración de la creatinina (CrCl) < 30mL/min, que no estén en diálisis. No existen datos disponibles sobre sujetos sometidos a hemodiálisis, aunque no se esperan diferencias en la farmacocinética en esta población

Insuficiencia hepática

No se requiere ajustar dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh grado A o B). No existen datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh grado C)

3.1.12 INCLUSIÓN / EXCLUSIÓN DE MEDICAMENTOS VITALES

3.1.12.1. REGORAFENIB x 40 mg Comprimidos

Radicado: 20181188166
 Fecha: 17/09/2018
 Interesado: BAYER A.G.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la respuesta a lo requerido en el acta 22/2018 numeral 3.1.12.4 para argumentar la inclusión del medicamento Regorafenib x 40 mg comprimidos en el listado de medicamentos vitales no disponibles

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ha revisado la información allegada y la disponible en el Invima identificando que:

El medicamento regorafenib cuenta con evaluación farmacológica aprobada “está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma hepatocelular (HCC) que han tolerado Sorafenib y la enfermedad ha progresado, se encuentren en estado funcional ECOG 0-1 y que hayan suspendido el Sorafenib en las seis semanas anteriores” como figura en el Acta No. 01 de 2018 Segunda Parte de la SEMNIMB, numeral 3.1.1.5

El principio activo: Regorafenib x 40 mg se encuentra incluido en las Normas farmacológicas, 6.0.0.0.N10 grupo de medicamentos Antineoplásicos y otros medicamentos empleados en el tratamiento del cáncer

Aportan copia de concepto de la sociedad colombiana de Hepatología donde manifiestan que se trata de un medicamento indispensable e irremplazable para





salvaguardar la vida de los pacientes que cursa con hepatocarcinoma no operable y no se dispone a la fecha de sustitutos en el mercado para pacientes donde la patología ha progresado a una primera línea con otra terapia sistémica Analizados los hallazgos, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, considera que se cumplen con los criterios del Decreto 481/2004 por lo tanto recomienda ingresar el medicamento al listado de medicamentos vitales no disponibles para el uso en las indicaciones aprobadas.

3.1.12.2. INMUNOGLOBULINA ANTI D (RH)

Radicado : 20181180890
Fecha : 06/09/2018
Interesado : Kedrion Colombia S.A.S

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la exclusión del medicamento Inmunoglobulina anti D del listado de medicamentos vitales no disponibles, informando que está en capacidad de abastecer la demanda.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ha sido informada sobre el estado de desabastecimiento de la Inmunoglobulina anti D y del estado actual del reporte de ventas, verificando que aún no se ha superado el desabastecimiento de este medicamento en el mercado. Por lo tanto, la Sala no recomienda retirar este medicamento del listado de medicamentos vitales no disponibles

3.1.12.3. MITOTANO

Radicado: 20181168973
Fecha: 23/08/2018
Interesado: Valentech Pharma Colombia S.A.S

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora retirar el producto de la referencia del listado de Medicamento de Vitales No Disponibles e ingresarlo al anexo técnico de la Resolución 1124/2016 y tener en cuenta la intención de obtener registro sanitario con protección de datos.





CONCEPTO. La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora (SEM) ha revisado la información disponible sobre el producto farmacéutico Mitotano identificando que:

- En la Resolución 620 de 2002 (mayo 23) del Ministerio de Salud, por la cual se adopta el Manual de Normas Farmacológicas, se encuentra incluido el medicamento Mitotano en el Manual de Normas Farmacológicas: antineoplásicos y otros medicamentos empleados en el tratamiento del cáncer 6.0.0.0.N10
- Posteriormente en las actas 02 numeral 2.9.11 13 y 13 numeral 3.9.13 del 2010 de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión revisora, se incluyó el medicamento en el listado de medicamentos vitales no disponibles

Sobre la información farmacológica del medicamento Mitotano x 500 mg, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, la consolida de la siguiente manera:

Composición:

Cada comprimido contiene 500 mg de mitotano.

Forma farmacéutica: Comprimido.

Indicaciones:

Tratamiento sintomático del carcinoma avanzado de la corteza suprarrenal (adrenocortical) (CCS) (inextirpable, metastásico o recidivante). No se ha determinado el efecto del Mitotano en el carcinoma de la corteza suprarrenal no funcional

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Lactancia

No se debe utilizar de forma concomitante con espironolactona

Precauciones y Advertencias:

Antes de iniciar el tratamiento: valoración y manejo quirúrgico para disminuir presencia de grandes masas metastásicas para minimizar la probabilidad de infarto y hemorragia en el tumor debido al rápido efecto citotóxico del mitotano.

Riesgo de insuficiencia suprarrenal: Todos los pacientes con tumores no funcionales y el 75% de los pacientes con tumores funcionales presentan signos de insuficiencia suprarrenal, lo que haría necesaria una terapia hormonal





sustitutiva con esteroides teniendo en cuenta que el mitotano aumenta los niveles plasmáticos de las proteínas de unión a esteroides, lo que hace necesario determinar los niveles de cortisol libre y corticotropina (ACTH) para establecer la dosificación óptima de los esteroides de sustitución.

Shocks, traumatismos graves o infecciones: La administración de mitotano se debe interrumpir de inmediato en forma temporal después de un shock, traumatismo grave o infección, ya que su principal acción es la supresión suprarrenal. Se recomienda administrar esteroides exógenos, por el riesgo de que la glándula suprarrenal inhibida no empiece a secretar esteroides inmediatamente. Se debe solicitar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico inmediatamente presenten una lesión, infección u cualquier otra enfermedad concomitante, ya que tienen un mayor riesgo de desarrollar una insuficiencia adrenocortical aguda.

Control de los niveles plasmáticos: Debe hacerse un control de los niveles plasmáticos de mitotano con objeto de ajustar la dosis de este medicamento, especialmente si se considera necesario administrar dosis iniciales mayores. Puede ser necesario ajustar la dosis para alcanzar los niveles terapéuticos deseados en la ventana terapéutica entre 14 mg/l y 20 mg/l y evitar reacciones adversas específicas.

Insuficiencia renal grave: No hay suficientes datos para respaldar el uso de mitotano en pacientes con insuficiencia renal o hepática grave. En pacientes con insuficiencia hepática o renal leve a moderada se recomienda usar con precaución y monitorizar los niveles de mitotano en plasma

Se ha observado hepatotoxicidad en pacientes tratados con mitotano: Se han observado casos de daños hepáticos (hepatocelulares, colestásicos y mixtos) y hepatitis autoinmune. Se deben controlar periódicamente los parámetros indicativos de la función hepática (niveles de alanina transaminasa [ALT], aspartato transaminasa [AST] y bilirrubina), especialmente durante los primeros meses de tratamiento o cuando sea necesario aumentar la dosis.

Acumulación tisular de mitotano: El tejido adiposo puede actuar como reservorio del mitotano y causar una prolongación de su semivida y una acumulación potencial de mitotano. En consecuencia, los niveles de mitotano pueden aumentar, a pesar de que se administre una dosis constante. Por tanto, la monitorización de los niveles plasmáticos de mitotano (por ejemplo, cada dos meses) también es necesaria después de la interrupción del tratamiento, ya que puede darse una liberación prolongada de mitotano. Se recomienda precaución





y monitorización rigurosa de los niveles plasmáticos de mitotano en el tratamiento de pacientes que cursan con sobrepeso.

Trastornos del sistema nervioso central: La administración crónica a largo plazo de dosis altas de mitotano puede provocar lesiones cerebrales reversibles y afectar la función del cerebro. Se deben realizar periódicamente evaluaciones neurológicas y del comportamiento principalmente cuando los niveles de mitotano en plasma superen los 20 mg/l.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: todas las células sanguíneas pueden resultar afectadas por el tratamiento con mitotano. Durante los tratamientos con mitotano se han reportado con frecuencia leucopenia (incluida la neutropenia), anemia y trombocitopenia. Por lo tanto durante el tratamiento con mitotano debe realizarse un seguimiento de los recuentos de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas.

Tiempo de sangrado: Se ha observado un aumento del tiempo de sangrado en pacientes tratados con mitotano, lo que debe tenerse en cuenta en caso de procedimientos quirúrgicos.

Interacción con warfarina y anticoagulantes del tipo cumarina: Cuando se administre mitotano a pacientes que estén tomando anticoagulantes del tipo cumarina, los pacientes deben monitorizarse rigurosamente por la posible necesidad de ajustar la dosis del anticoagulante.

Sustancias metabolizadas por el citocromo P450 y en particular el citocromo 3A4: El mitotano es un inductor de enzimas hepáticas y se debe utilizar con precaución si se administra conjuntamente con medicamentos que puedan verse afectados por el metabolismo hepático.

Mujeres premenopáusicas: Se ha observado una mayor incidencia de macroquistes ováricos en esta población. Se han notificado casos aislados de quistes complicados (torsión de anexos y ruptura del quiste hemorrágico). Se ha observado una mejoría después de interrumpir el tratamiento con mitotano. Se debe recomendar a las mujeres que acudan al médico si experimentan síntomas ginecológicos como sangrado y/o dolor pélvico.

Pacientes pediátricos: en niños y en adolescentes puede observarse un retraso neuropsicológico durante el tratamiento con mitotano. En estos casos se debe evaluar la función tiroidea para descartar una posible insuficiencia asociada al tratamiento con mitotano.





Embarazo

Los datos disponibles, procedentes de un número limitado de embarazos con exposición a este medicamento, indican anomalías suprarrenales en el feto tras su exposición al mitotano. No se han realizado estudios de toxicidad en la reproducción en animales con el mitotano. Los estudios realizados en animales con sustancias similares han mostrado que existe toxicidad en la reproducción.

Mitotano sólo debe administrarse a mujeres embarazadas si es claramente necesario y si el beneficio clínico compensa claramente cualquier riesgo potencial para el feto.

Las mujeres potencialmente fértiles deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento, así como una vez finalizado el mismo, mientras sigan detectándose niveles de mitotano en plasma. Se debe tener en cuenta que el mitotano tarda un cierto tiempo en eliminarse del cuerpo una vez interrumpido el tratamiento

Lactancia

Dada la naturaleza lipofílica del mitotano, es probable que se excrete a la leche materna. La lactancia materna está contraindicada durante el tratamiento con mitotano, así como una vez finalizado el mismo mientras sigan detectándose niveles de mitotano en plasma.

Reacciones Adversas:

La información de seguridad agrupa datos bibliográficos y hallazgos de ensayos clínicos como el estudio FIRM ACT. En términos generales más del 80 % de los pacientes tratados con mitotano han presentado al menos un tipo de reacción adversa.

Las reacciones adversas relacionadas en el siguiente cuadro han sido clasificadas de acuerdo a su frecuencia y a un sistema de clasificación de órganos. Se agrupan las frecuencias de la siguiente manera: Muy frecuente ($\geq 1/10$), Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), Raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), Muy raro ($< 1/10,000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).





Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa		
	Muy frecuente	Frecuente	No se conoce frecuencia
Resultados paraclínicos	Enzimas hepáticas elevadas Aumento del colesterol en plasma Aumento de triglicéridos en plasma		Descenso del ácido úrico en sangre Descenso de la androstenediona en sangre (en mujeres) Descenso de la testosterona en sangre (en mujeres) Aumento de la globulina fijadora de hormonas sexuales Descenso de la testosterona libre en sangre (en hombres)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia Aumento del tiempo de hemorragia	Anemia Trombocitopenia	
Trastornos del sistema nervioso	Ataxia Parestesia Vértigo Somnolencia	Discapacidad mental Polineuropatía Trastornos motrices Mareos Cefalea	Trastornos del equilibrio
Trastornos oculares			Maculopatía Toxicidad retiniana Diplopía Opacidad del cristalino Discapacidad visual Visión borrosa
Trastornos gastrointestinales	Mucositis Vómitos Diarrea Náuseas Molestias epigástricas		Hipersecreción salivar Disgeusia Dispepsia
Trastornos renales y urinarios			Cistitis hemorrágica Hematuria Proteinuria Alteración función renal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupciones cutáneas		
Trastornos de tejido conjuntivo y músculo esqueléticos	Miastenia		
Trastornos endocrinológicos	Insuficiencia suprarrenal		Discapacidad tiroidea
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia Hipercolesterolemia Hipertrigliceridemia		Hipouricemia
Infecciones e infestaciones			micosis oportunista



Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa		
	Muy frecuente	Frecuente	No se conoce frecuencia
Trastornos vasculares			Hipertensión Hipotensión ortostática Rubor
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Astenia		Hiperpirexia Dolor generalizado
Trastornos hepatobiliares		Hepatitis auto inmunitaria	Lesiones hepáticas (hepatocelular/colestático/mixto)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Ginecomastia		Macroquistes ováricos
Trastornos psiquiátricos	Confusión		

Fuente Agencias de referencia

Descripción de las reacciones adversas

Los trastornos gastrointestinales son los que se observan con mayor frecuencia (entre el 10 y el 100% de los pacientes) y son reversibles cuando se reduce la dosis. Algunas de estas reacciones (anorexia) podrían indicar el inicio del deterioro del sistema nervioso central.

Las reacciones adversas a nivel del sistema nervioso aparecen en aproximadamente el 40 % de los pacientes. En la literatura se describen otras reacciones adversas a nivel del sistema nervioso central, como problemas de memoria, agresividad, síndrome vestibular central, disartria o síndrome de Parkinson. Las reacciones adversas graves parecen estar asociadas con la exposición acumulativa al mitotano, y su probabilidad de aparición es máxima cuando los niveles de mitotano en plasma son de 20 mg/l o mayores. Con dosis elevadas y tras un uso prolongado, puede verse afectada la función cerebral. Las reacciones adversas a nivel del sistema nervioso parecen ser reversibles tras la interrupción del tratamiento con mitotano y el descenso de los niveles en plasma.

Las erupciones cutáneas, que se observaron entre el 5 y el 25 % de los pacientes, no parecen estar relacionadas con la dosis.

Se han observado casos de leucopenia en un 8 al 12 % de los pacientes. El aumento del tiempo de sangrado es muy frecuente (90% de los pacientes): aunque se desconoce el mecanismo exacto de esta reacción y su relación con el mitotano o con la enfermedad subyacente es incierta, se debe tener en cuenta cuando se considere un procedimiento quirúrgico

Es frecuente el aumento de la actividad de las enzimas hepáticas (gamma-GT, transaminasas y fosfatasa alcalina). Se han observado casos de hepatitis





autoinmune en el 7% de los pacientes, pero no se dispone de más información sobre el mecanismo. Los niveles de enzimas hepáticas se normalizan cuando se disminuye la dosis de mitotano. Se ha notificado un caso de hepatitis colestática. Por ello, no se puede descartar una posible relación entre el daño hepático y el mitotano.

Mujeres premenopáusicas:

Se han descrito macroquistes ováricos no malignos (con síntomas como dolor pélvico, sangrado).

Pacientes pediátricos: Puede observarse un retraso neuropsicológico durante el tratamiento con mitotano. En estos casos se debe evaluar la función tiroidea para diagnosticar una posible insuficiencia tiroidea asociada al tratamiento con mitotano. También pueden observarse durante el tratamiento con mitotano hipotiroidismo y retraso del crecimiento. Se ha observado un caso de encefalopatía en un paciente pediátrico cinco meses después del inicio del tratamiento; se consideró que este caso estaba relacionado con un aumento del nivel de mitotano en plasma de 34,5 mg/l. Después de seis meses, los niveles de mitotano en plasma fueron indetectables y el paciente se recuperó clínicamente.

Interacciones:

Espironolactona: No se debe administrar mitotano en combinación con espironolactona, ya que esta sustancia activa puede bloquear la acción del mitotano.

Warfarina y anticoagulantes del tipo cumarina: Se ha observado que el mitotano acelera el metabolismo de la warfarina mediante la inducción de las enzimas microsomales hepáticas, lo que hace que aumente la dosis necesaria de warfarina. Por lo tanto, los pacientes deben monitorizarse rigurosamente por la posible necesidad de ajustar la dosis del anticoagulante cuando se administre mitotano a pacientes que estén tomando anticoagulantes como la cumarina.

Sustancias metabolizadas por el citocromo P450: Se ha demostrado que el mitotano tiene un efecto inductor sobre las isoenzimas del citocromo P450. Por lo tanto, puede que modifique las concentraciones en plasma de sustancias metabolizadas por el citocromo P450. Al no conocerse las isoenzimas CYP450 específicos afectados, se debe tener cuidado cuando se prescriban simultáneamente principios activos metabolizados por esta vía, entre otros determinados anticonvulsivos, rifabutina, rifampicina, griseofulvina y la hierba de San Juan o hipérico (*Hypericum perforatum*). En particular, mitotano ha mostrado tener un efecto inductor sobre el citocromo 3A4. Por lo tanto, puede que modifique las concentraciones en plasma de sustancias metabolizadas por





el citocromo 3A4. Se debe tener cuidado cuando se prescriban simultáneamente principios activos metabolizados por esta vía, entre otros sunitinib y midazolam.

Medicamentos con actividad sobre el sistema nervioso central: A altas concentraciones, el mitotano puede causar reacciones adversas en el sistema nervioso central. Aunque no se dispone de información específica sobre las interacciones farmacodinámicas a nivel del sistema nervioso central, debe tenerse en cuenta cuando se prescriban simultáneamente medicamentos con actividad depresora del sistema nervioso central.

Comida con alto contenido en grasa: Los datos obtenidos con varias formulaciones de mitotano sugieren que la administración conjunta con comidas con alto contenido en grasa mejora la absorción del principio activo.

Proteína de unión a hormonas: Se ha demostrado que el mitotano aumenta los niveles en plasma de la proteína de unión a hormonas, (por ejemplo, la globulina aglutinante de la hormona sexual (SHBG) y la globulina transportadora del cortisol (CBG)). Esto se debe tener en cuenta cuando se interpreten los resultados de las pruebas hormonales, además puede causar una ginecomastia.

Posología:

El tratamiento en adultos se iniciará con 2 - 3 g diarios de mitotano y se irá aumentando progresivamente (por ejemplo cada dos meses) hasta que el nivel de mitotano en plasma alcance los niveles de la ventana terapéutica (14 – 20 mg/l).

En pacientes en los que sea urgente controlar los síntomas del síndrome de Cushing, la dosis inicial alta podría llegar a 4-6 g al día, e incrementar la dosis diaria más rápidamente (por ejemplo cada semana). En general no se recomienda una dosis inicial superior a 6 g/día.

Ajustes de dosis, monitorización e interrupción

Los ajustes de dosis pretenden alcanzar una ventana terapéutica (niveles plasmáticos de mitotano entre 14 y 20 mg/l) que garantice el uso óptimo del medicamento con una seguridad aceptable. Se ha asociado toxicidad neurológica con niveles superiores a 20 mg/l, por lo que no se debería alcanzar este umbral. Existen algunos datos que sugieren que niveles de mitotano en plasma superiores a 14 mg/l podrían ser más eficaces. Los niveles plasmáticos de Mitotano superiores a 20 mg/l pueden estar relacionados con graves efectos indeseables y no proporcionan ningún beneficio respecto a su eficacia. Por ello, los niveles de Mitotano en plasma deben ser monitorizados con el fin de ajustar la dosis y evitar que se alcancen niveles tóxicos.





Sobredosis:

La sobredosis de mitotano puede conducir al deterioro del sistema nervioso central, sobre todo si los niveles de mitotano en plasma superan los 20 mg/l. No se han encontrado antidotos de eficacia probada contra la sobredosis de mitotano. El paciente debe ser objeto de un riguroso seguimiento, vigilando la reversibilidad del deterioro, pero debido a la larga semivida de eliminación del mitotano y a su naturaleza lipofílica puede que pasen semanas hasta que se recupere la normalidad. Las demás reacciones se deben tratar sintomáticamente. Debido a su naturaleza lipofílica, no es probable que se pueda dializar el mitotano.

Se recomienda aumentar la frecuencia de monitorización del nivel plasmático de mitotano (por ejemplo, cada dos semanas) en pacientes en los que exista un riesgo de sobredosis (por ejemplo, en casos de insuficiencia renal o hepática, pacientes obesos o pacientes que hayan perdido peso recientemente).

La dosificación deberá ajustarse para cada paciente, basándose en la monitorización de los niveles de Mitotano y en la tolerancia clínica hasta que los niveles de Mitotano en plasma alcancen la ventana terapéutica (14 - 20 mg/l). La concentración en plasma deseada se suele alcanzar dentro de un plazo de 3 a 5 meses.

Deben analizarse los niveles plasmáticos de mitotano después de cada ajuste de dosis y en intervalos frecuentes (por ejemplo, cada dos semanas) hasta alcanzar la dosis óptima de mantenimiento. Su monitorización deberá ser más frecuente (por ejemplo cada semana) cuando se haya utilizado una dosis inicial alta. Se debería tener en cuenta que dichos ajustes no producen cambios inmediatos en los niveles de mitotano en plasma. Además, debido a la acumulación en los tejidos, los niveles de mitotano en plasma deberían monitorizarse con regularidad (por ejemplo, una vez al mes) una vez que se ha alcanzado la dosis de mantenimiento.

También es necesario controlar regularmente (por ejemplo cada dos meses) los niveles de mitotano en plasma después de la interrupción del tratamiento. Éste puede ser retomado cuando los niveles de mitotano en plasma se encuentren entre 14 y 20 mg/l. Como consecuencia de la prolongada semivida de eliminación del mitotano, pueden persistir concentraciones relevantes en plasma durante semanas después de la suspensión del tratamiento.

Si aparecieran reacciones adversas graves, como neurotoxicidad, puede que haya que interrumpir temporalmente el tratamiento con mitotano. En caso de toxicidad leve, se debe reducir la dosis hasta alcanzar la máxima tolerada.





El tratamiento se debe continuar mientras se observen beneficios clínicos. En el caso de que no se observaran beneficios clínicos después de 3 meses con la dosis óptima, el tratamiento debe suspenderse permanentemente.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

La experiencia en niños es limitada.

La posología pediátrica del mitotano no se ha determinado con exactitud, pero parece corresponderse con la dosis en adultos, una vez realizadas las correcciones por superficie corporal.

El tratamiento se iniciará con 1,5 - 3,5 g/m²/diarios para niños y adolescentes, con el objetivo de alcanzar 4 g/m²/diarios. Los niveles de Mitotano en plasma deben monitorizarse como en el caso de los adultos, con especial atención cuando los niveles en plasma alcancen 10 mg/l, ya que se puede registrar un aumento rápido de los niveles plasmáticos. La dosis se reducirá después de 2 o 3 meses de acuerdo con los niveles plasmáticos de mitotano, o en caso de toxicidad grave.

Insuficiencia hepática

No hay experiencia sobre el uso de mitotano en pacientes con insuficiencia hepática, por lo que no hay suficientes datos para establecer una pauta posológica para este grupo. Dado que el mitotano se metaboliza principalmente a nivel hepático, cabe esperar que sus niveles plasmáticos del mitotano aumenten en caso de insuficiencia hepática. Hasta que se disponga de más datos, no se recomienda el uso de mitotano en pacientes con insuficiencia hepática grave. En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada se debe actuar con precaución y será necesario realizar una monitorización de la función hepática. Es especialmente recomendable monitorizar los niveles plasmáticos de mitotano.

Insuficiencia renal

No hay experiencia sobre el uso de mitotano en pacientes con insuficiencia renal, por lo que no hay suficientes datos para establecer una pauta posológica para este grupo. Hasta que se disponga de más datos, no se recomienda el uso de mitotano en pacientes con insuficiencia renal grave y se debe actuar con precaución en los casos de insuficiencia renal leve a moderada. En estos pacientes es especialmente recomendable monitorizar los niveles plasmáticos de mitotano.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)





No hay experiencia con el uso de mitotano en pacientes de edad avanzada, por lo que no hay suficientes datos para establecer una pauta posológica para este grupo. Hasta que se disponga de más datos, se debe actuar con precaución y se recomienda especialmente monitorizar los niveles de mitotano en plasma en estos pacientes.

Forma de administración

La dosis diaria total puede dividirse en dos o tres dosis según sea más conveniente para el paciente. Los comprimidos se tomarán con un vaso de agua durante comidas con alto contenido en grasa. Debe recomendarse a los pacientes que no tomen los comprimidos que presenten signos de deterioro, y a las personas a cargo del cuidado de los pacientes que utilicen guantes desechables cuando manipulen los comprimidos.

Vía de Administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

Sobre la solicitud de exclusión del medicamento del listado de Medicamentos Vitales no disponibles, la Sala especializada considera que no es procedente teniendo en cuenta que actualmente no se dispone de este medicamento en el mercado.

Habiendo establecido la información farmacológica y en consecuencia la norma farmacológica del producto:

En lo referente a la inclusión del medicamento en el anexo técnico de la Resolución 1124/2016 se precisa que el artículo 12 de la citada resolución establece que el INVIMA, previo concepto de la Sala Especializada de la Comisión Revisora, actualizará de forma gradual el listado de medicamentos que deben presentar estudios de Bioequivalencia (BE) y comparadores de referencia dispuestos en el anexo técnico 2 de la misma resolución, de acuerdo con la evaluación del nivel del riesgo sanitario, para lo cual tendrá en cuenta las recomendaciones de la OPS y la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (RedPARF)

Acerca de la intención de solicitud de registro sanitario con protección de datos, la sala precisa que el interesado debe dar cumplimiento a lo establecidos en el Decreto 2085/2002 por el cual se reglamentan aspectos





relacionados con la información suministrada para obtener registro sanitario respecto a nuevas entidades químicas en el área de medicamentos.

Siendo las 16:00 del día 17 de Septiembre de 2018, se da por terminada la sesión ordinaria.

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEM

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEM

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEM

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria SEM

FRANCISCO JAVIER SIERRA ESTEBAN
Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos
Presidente SEM