

COMISIÓN REVISORA
SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS
ACTA No. 09 DE 2018
SESIÓN ORDINARIA
15 Y 16 DE MARZO DE 2018

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

3. TEMAS A TRATAR

- 3.1 **MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS**
 - 3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación
 - 3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica
 - 3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración
 - 3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia
 - 3.1.8 Protocolo de biodisponibilidad y bioequivalencia
 - 3.1.9 Modificación de dosificación y posología
 - 3.1.10 Modificación de vía de administración
 - 3.1.11 Modificación de condición de venta
 - 3.1.12 Inclusión / Exclusión de medicamentos vitales
 - 3.1.13 Unificaciones
 - 3.1.14 Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- 3.3 **CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS**
- 3.4 **ACLARACIONES**

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 ANTERIOR

Acta No. 07 de 2018 SEM

3. TEMAS A TRATAR

3.1.4. EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA ASOCIACIÓN

3.1.4.1. HIERRO POLIMALTOSADO + VITAMINA B1 + VITAMINA B2 + VITAMINA B6 + NICOTINAMIDA

Expediente : 20138897
Radicado : 2017188611
Fecha : 22/12/2017
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición: Cada mL de Gotas (Solución Oral) contiene 50mg de Hierro Polimaltosado, 2.5mg de Vitamina B1, 2.5mg de Vitamina B2, 2.5mg de Vitamina B6 y 25mg de Nicotinamida

Forma farmacéutica: Gotas (Solución Oral)

Indicaciones:

- Prevención y tratamiento de la anemia ferropénica asociada o no a déficit de vitaminas del complejo B, en niños en fase de crecimiento
- Suplemento nutricional de los niños en fase de crecimiento

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes
- Obstrucción Intestinal
- Hemocromatosis
- Hemosiderosis
- Transfusiones sanguíneas repetidas
- Administración Parenteral de Hierro
- Úlcera gástrica o duodenal
- Anastomosis Gastrointestinal
- Anemia Perniciosa

Precauciones y advertencias:

- No utilizar como sustituto de una dieta balanceada
- Dada su alta Biodisponibilidad se recomienda no exceder del tiempo y las dosificaciones sugeridas, tanto en esquema de tratamiento como en la profilaxis
- Aunque no se ha reportado mancha en dientes, es importante observar una buena higiene bucal ante la posible aparición de manchas
- Mantener fuera del alcance de los niños para evitar una intoxicación aguda de hierro por sobredosis
- En anemia perniciosa el ácido fólico restablece el cuadro hematológico, pero no corrige los trastornos neurológicos
- El hierro puede teñir las heces de negro y alterar las pruebas para la detección de sangre en las heces

Interacciones:

La interacción puede disminuir el efecto de los siguientes medicamentos:

- Bifosfonatos (Alendronato, Risendronato)
- Cefalosporinas (Cefalexina)

- Hidantoínas (Fenitoína)
- Metildopa
- Penicilamina
- Quinolonas (Ciprofloxacina, Levofloxacina)
- Tetraciclinas (Doxociclina)
- Miméticos de Trombopoyetina (Eltrombopag)
- Hormonas Tiroideas (Levotiroxina)
- El alcohol disminuye la absorción
- Antidepresivos tricíclicos y las fenotiazinas
- Probenecid disminuye la absorción
- Fluoro uracilo
- Cloranfenicol, cicloserina, hidralazina, adrenocorticoides, azatioprina, clorambucilo, ciclofosfamida, ciclosporina, mercaptopurina, isoniazida o penicilamin, antagonizan la piridoxina
- Ácido quenodesoxicólico
- Isoniazida

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Administración y Posología:

La pauta de administración de Hierro polimaltosado 50mg + Vitamina B1 2.5mg + Vitamina B2 2.5mg + Vitamina B6 2.5mg + Nicotinamida 25mg, Oral, en niños se define a criterio médico, recomendando 2kg de peso/ día, de preferencia durante o después de las comidas.

En caso de estar consumiendo medicamentos que pueda interactuar con estos principios se deberá espaciar por varias horas entre estos productos.

En caso de olvido de una dosis se deberá tomar lo más pronto posible; en caso que sea tiempo de la siguiente dosis se deberá omitir la olvidada. No se deben tomar 2 dosis en una misma toma.

Grupo Etario: Niños lactantes hasta los 12 años

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial: N/A

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

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Información Para Prescribir allegada mediante radicado No. 2017188611

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora no encuentra suficientemente sustentada la solicitud para las indicaciones propuestas, ni claridad en las mismas, dado que la información allegada se refiere a las características de los principios activos por separado y recomendaciones de la OMS sobre la suplementación de hierro de manera independiente. Por tanto, la Sala considera que el interesado debe allegar información clínica con la asociación propuesta que permita establecer un balance riesgo beneficio favorable sobre el producto de la referencia.

3.1.4.2. ACIDO ALFA LIPÓICO Y COMPLEJO B

Expediente : 20138045
Radicado : 2017180848
Fecha : 12/12/2017
Interesado : Euroetika Ltda.

Composición:

Cada Tableta contiene 600mg de Acido Alfa Lipoico, 10mg de Tiamina Mononitrato, 3mg de Piridoxina Clorhidrato, 5mg de Pantotenato de Calcio y 5mg de ácido fólico

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones:

Tratamiento de la polineuropatía diabética, especialmente la de tipo neuropatía perisférica (neuropatía simétrica distal o sensitivo-motora).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento. El ácido alfa lipóico por su acción quelante, está contraindicado en casos de hipoparatiroidismo y en los casos muy graves de deficiencias renales y/o hepáticas.

Precauciones y advertencias:

Embarazo y lactancia. En pacientes diabéticos se puede requerir ajuste de las dosis de los medicamentos.

Reacciones Adversas: Ninguna Reportada

Interacciones: Ninguna Reportada

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario: 300 a 1,800 mg diarios

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial: No Reporta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de la Evaluación farmacológica de la nueva asociación para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que la mayoría de los soportes allegados no son pertinentes para la solicitud ya que hacen referencia a aspectos bioquímicos, revisiones generales y/o información relacionada con la vitamina B12 la que no hace parte de los componentes del producto.

Adicionalmente, la Sala considera que uno de los estudios allegados muestra que la administración de complejo B no modifica la neuropatía periférica diabética. Otro estudio en pacientes con esta patología, a los cuales se les suministro vitaminas B1, B6 y B12 la nefropatía empeoró, y el único estudio que presenta relacionado con la asociación es un estudio con debilidades metodológicas como baja casuística, abierto y de corta duración y los mismos autores concluyen que se requieren estudios con mayor casuística y tiempo de seguimiento.

3.1.4.3. OPTIVE FUSION®

Expediente : 20086613
Radicado : 2017188966
Fecha : 22/12/2017
Interesado : Allergan de Colombia S.A.

Composición:

Cada mL contiene 5mg de Carboximetilcelulosa sódica (Viscosidad baja 7LFPH), 9mg de Glicerina y 1mg de Hialuronato de sodio (Protegido MW 2,0 - 2,6 MDa)

Forma farmacéutica: Solución Oftálmica

Indicaciones: Optive Fusion® es una solución oftálmica indicada para el alivio temporal de la sensación de ardor, irritación e incomodidad debidas a la resequedad de los ojos de cualquier causa incluyendo por exposición al viento o al sol. También se puede usar como protección contra una irritación posterior.

Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

Hipersensibilidad a los componentes. Solo para uso oftálmico. Para evitar la contaminación no permitir que la punta del gotero toque ninguna superficie. Coloque la tapa de nuevo después de usar. Suspenda el producto y consulte al médico si experimenta dolor en el ojo, cambios en la visión, enrojecimiento constante o irritación del ojo o si los síntomas persisten o se agravan por más de 72 horas

Reacciones Adversas:

Se condujo un estudio 10078X-001 para evaluar la formulación Optive Fusion® (10077X) comparada con el producto Refresh Tears para el tratamiento de ojo seco, un total de 102 pacientes recibieron el tratamiento con Optive Fusion® y 103 pacientes Refresh Tears en este estudio se encontró que la reacción adversa más frecuente reportada por el 2% o más de la población evaluada con Optive Fusion® fue dolor ocular.

Interacciones: No conocidas

Vía de administración: Conjuntival

Dosificación y Grupo etario:

Instilar 1 ó 2 gotas de Optive Fusion® en (los) ojo(s) afectado(s) como sea necesario, si se usa post operatorio se recomienda seguir las recomendaciones

del médico. El uso concomitante con otros medicamentos oculares deberán ser administrados al menos 5 minutos después de la instilación de Optive Fusion®.

Condición de venta: Venta Libre

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de la Evaluación farmacológica de la nueva asociación para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada mL contiene 5mg de Carboximetilcelulosa sódica (Viscosidad baja 7LFPH), 9mg de Glicerina y 1mg de Hialuronato de sodio (Protegido MW 2,0 - 2,6 MDa)

Forma farmacéutica: Solución Oftálmica

Indicaciones: Optive Fusion® es una solución oftálmica indicada para el alivio temporal de la sensación de ardor, irritación e incomodidad debidas a la resequedad de los ojos de cualquier causa incluyendo por exposición al viento o al sol. También se puede usar como protección contra una irritación posterior.

Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

Hipersensibilidad a los componentes. Solo para uso oftálmico. Para evitar la contaminación no permitir que la punta del gotero toque ninguna superficie. Coloque la tapa de nuevo después de usar. Suspenda el producto y consulte al médico si experimenta dolor en el ojo, cambios en la visión, enrojecimiento constante o irritación del ojo o si los síntomas persisten o se agravan por más de 72 horas

Reacciones Adversas:

Se condujo un estudio 10078X-001 para evaluar la formulación Optive Fusion® (10077X) comparada con el producto Refresh Tears para el tratamiento de ojo seco, un total de 102 pacientes recibieron el tratamiento con Optive Fusion® y 103 pacientes Refresh Tears en este estudio se

encontró que la reacción adversa más frecuente reportada por el 2% o más de la población evaluada con Optive Fusion® fue dolor ocular.

Interacciones: No conocidas

Vía de administración: Conjuntival

Dosificación y Grupo etario:

Instilar 1 ó 2 gotas de Optive Fusion® en (los) ojo(s) afectado(s) como sea necesario, si se usa post operatorio se recomienda seguir las recomendaciones del médico. El uso concomitante con otros medicamentos oculares deberán ser administrados al menos 5 minutos después de la instilación de Optive Fusion®.

Condición de venta: Venta Libre

Norma farmacológica: 11.3.12.0.N10

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

3.1.4.4 ACETAMINOFEN 500mg + FENILEFRINA 10mg + CLORFENIRAMINA 4 mg + DEXTROMETORFANO 20mg

Expediente : 20115055

Radicado : 2016130970 / 2017034661 / 2017176301

Fecha : 01/12/2017

Interesado : Procaps S.A

Composición: Cada cápsula blanda contiene 500mg de acetaminofén + 10mg de Fenilefrina + 20mg de Dextrometorfano + 4mg de Clorfeniramina

Forma farmacéutica: Cápsula Blanda de Gelatina

Indicaciones: Tratamiento sintomático del resfriado común. Coadyuvante en infecciones de vías respiratorias, para el tratamiento del resfriado común o influenza y para el alivio de la fiebre, la tos y congestión nasal.

Contraindicaciones: Contraindicado en menores de 12 años y pacientes con hipersensibilidad a alguno de los componentes de la fórmula. Contraindicado en pacientes que estén tomando o hayan tomado en las últimas dos semanas, medicamentos con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO). Contraindicado en personas con gastritis, úlcera péptica, presión arterial alta, personas con hipertrofia prostática, glaucoma, asma, diabetes mellitus, enfermedades cardíacas y de la tiroides

Advertencias y precauciones: Antes de tomar este producto, el paciente debe informar a su médico si es alérgico a cualquiera de sus ingredientes o si padece de cualquier otra alergia. Este producto puede contener ingredientes inactivos que pueden causar reacciones alérgicas u otros problemas. Evite las bebidas alcohólicas. El paciente debe informar al médico en caso de padecer problemas respiratorios (como asma, enfisema), diabetes, glaucoma, problemas cardíacos, presión arterial alta, problemas renales, enfermedad hepática, convulsiones, dolor estomacal problemas intestinales (por ejemplo, obstrucción, estreñimiento, úlceras), hipertiroidismo (tiroides hiperactiva), problemas para orinar (por ejemplo, dificultad para orinar debido a próstata agrandada, retención de orina). Se recomienda especial cuidado si padece diabetes, dependencia alcohólica, enfermedad hepática, fenilcetonuria (pku) o cualquier otra afección que requiera que limite / evite estas sustancias en su dieta. **Advertencias:** durante el embarazo, este medicamento debe usarse sólo cuando sea claramente necesario. Este medicamento puede pasar a la leche materna y pueden tener efectos indeseables en un lactante. Contiene metabisulfito de sodio que puede causar reacciones de hipersensibilidad especialmente en asmáticos. Use con precaución en pacientes que están tomando betabloqueadores u otros antihipertensivos, o antidepresivos tricíclicos.

Se debe tener extrema precaución en pacientes adultos mayores debido a que son más propensos a desarrollar toxicidad gastrointestinal, hepática, renal y en pacientes con cuadros demenciales por deterioro de la transmisión colinérgica.

No se debe utilizar Acetaminofén 500 mg, Fenilefrina 10 mg, Clorfeniramina 4 mg y Dextrometorfano 20 mg para la tos crónica o persistente (por ej. fumadores, pacientes con asma y enfisema) o cuando la tos está acompañada por secreción excesiva de moco

Reacciones adversas: Puede ocurrir somnolencia, mareos, visión borrosa, dolor de estómago, náuseas, nerviosismo, o sequedad en la boca, nariz, garganta. Si

cualquiera de estos efectos persiste o empeoran, informe a su médico. Pueden presentarse síntomas de excitación del sistema nervioso central, como alteraciones del sueño, sequedad de boca, dolor abdominal, mareo, gastritis, urticaria, vómito. En dosis mayores puede causar depresión nerviosa, dificultad para respirar, alucinaciones, cefalea, taquicardia, anorexia, así como lesiones del hígado.

Interacciones: El uso diario y prolongado del acetaminofén puede potencializar el efecto anticoagulante de la warfarina y otras cumarinas, incrementando el riesgo de sangrado; dosis ocasionales no tienen efectos significativos.

Las potenciales interacciones del Dextrometorfano ocurren más frecuentemente en relación a su metabolismo por el citocromo CYP2D6. Sin embargo, no hay reportes de interacciones entre Dextrometorfano y el uso concomitante con Clorfeniramina. Otros fármacos o sustancias que compiten como sustratos por la acción de esta enzima puede aumentar o disminuir el metabolismo de estos fármacos. La duloxetina, fluoxetina, venlafaxina y paroxetina pueden aumentar y prolongar sus efectos al inhibir este citocromo. Se puede producir hipotensión, hiperpirexia, náuseas, mioclonias y coma (síndrome serotoninérgico) después de administrar concomitantemente inhibidores de la MAO con el Dextrometorfano. Cuando se coadministran depresores del sistema nervioso central, por ejemplo, alcohol, hipnóticos, sedantes y antidepresivos tricíclicos, con el Dextrometorfano puede presentarse un efecto aditivo.

La Clorfeniramina aumenta los efectos de la adrenalina y puede disminuir los efectos de las sulfonilureas y contrarrestar parcialmente la acción anticoagulante de la heparina. Puede potenciar el efecto sedante cuando se administra conjuntamente con otros depresores del SNC como alcohol, barbitúricos, tranquilizantes, somníferos o fármacos ansiolíticos.

La Fenilefrina debe ser usada con precaución en combinación con los inhibidores de la monoaminoxidasa que pueden prolongar e intensificar los efectos presores cardiacos de la Fenilefrina. Las combinaciones de productos que contienen Fenilefrina y un broncodilatador simpaticomimético no deben ser usadas simultáneamente con la epinefrina u otro fármaco simpaticomimético debido a que se puede presentar taquicardia o arritmias. Los antidepresivos tricíclicos, la atropina, la guanetidina, los fármacos oxitócicos pueden potenciar los efectos vasopresores de la Fenilefrina. Las fenotiazinas poseen algún efecto bloqueador α -adrenérgico, por lo tanto, la administración previa de una fenotiazina puede reducir el efecto presor y la duración de la acción de la Fenilefrina.

Betabloqueadores y otros antihipertensivos: La Fenilefrina puede reducir la eficacia de beta-bloqueadores y medicamentos antihipertensivos. Se puede aumentar el riesgo de hipertensión y otros efectos secundarios cardiovasculares. El uso concomitante de Fenilefrina con digoxina o glucósidos cardiacos puede aumentar el riesgo de presentar ritmo cardiaco irregular o ataque cardiaco.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario: Adultos y niños mayores de 12 años: 1 cápsula cada 6 u 8 horas, hasta un máximo de 4 cápsulas en 24 horas, por no más de 5 días. No exceder la dosis recomendada.

Condición de venta: Venta Libre

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición frente a la resolución No. 2017048231 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva asociación, nueva forma farmacéutica y nueva concentración para el producto de la referencia.

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

3.1.4.5. NAT B

Expediente : 20131121
Radicado : 201708610/20181003536
Fecha : 10/01/2018
Interesado : RB Pharmaceuticals S.A.S.

Composición: Cada capsula de gelatina blanda contiene:

Vitamina B1	50 mg
Vitamina B2	50 mg
Vitamina B6	50 mg
Vitamina B12	50 mcg
Nicotinamida	50 mg
Calcio Pantotenato	50 mg
Ácido Fólico	100 mg

Colina Bitratrato	50 mg
Biotina	50 mcg
Inositol	50 mg

Forma farmacéutica: Cápsula de gelatina blanda

Indicaciones:

Nat B es una fórmula de alto contenido de vitamina B indicado como suplemento nutricional.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a algún componente de la fórmula.

Precauciones y advertencias: Debe ser usado con cautela por epilépticos tratados con medicación. Consultar con el médico si se están siguiendo tratamientos para cáncer, psoriasis, artritis reumatoide, hipertensión, epilepsia y SIDA pues algunos de estos medicamentos son antagonistas del ácido fólico.

En caso de embarazo y/o lactancia consultar con el médico. Leer las instrucciones cuidadosamente antes de usar. No usar el producto después de la fecha de expiración. No usar el producto si hubiera algún cambio significativo en la apariencia de la cápsula. Mantener fuera del alcance de los niños

Reacciones adversas: En la literatura científica no se ha descrito ningún tipo de efecto secundario, siempre que el producto se tome según la posología indicada.

Interacciones: La administración conjunta de vitamina B12, junto a ciertos antiseoretos gástricos puede dar lugar a una reducción de la absorción oral de la vitamina. Los antiácidos inhiben la absorción de la vitamina B1. Esta puede aumentar los efectos de las sustancias inhibitorias neuromusculares. El ácido fólico puede interferir con los efectos antifolatos del metotrexato.

Vía de administración: Vía oral

Dosificación y Grupo etario: Para adultos 1 cápsula al día, con alimentos

Condición de venta: Venta Libre

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017014736 del 12 de diciembre de

2017 conceptuado en el Acta No. 03 de 2017 numeral 3.1.4.2., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017106610

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no presentó respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2017 SEM numeral 3.1.4.2., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia como medicamento, ya que el propio interesado su uso como suplemento alimentario, lo que no corresponde a una indicación terapéutica.

La Sala llama la atención al interesado que como suplemento vitamínico algunos de los componentes sobrepasan lo establecido en el Anexo 1 del Decreto número 3863 de 2008 para los mismos.

3.1.5 EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

3.1.5.1. RESPIROL®

Expediente : 20138810
Radicado : 2017187633
Fecha : 21/12/2017
Interesado : Laboratorios Bussie S.A.

Composición: Cada tableta recubierta de Respirol ® contiene Desloratadina 2.5 mg + Fenilefrina Clorhidrato 20 mg

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones:
Antihistamínico y descongestionante de la rinitis alérgica

Contraindicaciones:

1. Hipersensibilidad al medicamento o alguno de los componentes de la formulación. Pacientes con glaucoma de ángulo estrecho o retención urinaria y en pacientes que reciban tratamiento con IMAOS o dentro de los 14 días posteriores a la interrupción de dicho tratamiento. Pacientes con hipertensión severa o enfermedad coronaria severa y en quienes han presentado hipersensibilidad o idiosincrasia respectiva de sus componentes, de agentes adrenérgicos o de otros fármacos de estructura química similar. Niños menores de 12 años.

Precauciones y advertencias:

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y usar maquinaria: No se han observado efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y usar maquinaria, sin embargo se recomienda hacer un llamado al cuidado en los pacientes que requieran ánimo vigilante.

Embarazo:

Los datos en mujeres embarazadas indican que desloratadina no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Desloratadina durante el embarazo.

Lactancia:

Se ha detectado desloratadina en recién nacidos lactantes de madres tratadas. Se desconoce el efecto de desloratadina en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Desloratadina tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad: No hay datos disponibles sobre la fertilidad masculina y femenina.

No se ha establecido la eficacia ni la seguridad de desloratadina tabletas en niños menores de 12 años de edad y de desloratadina Jarabe en niños menores de 6 meses de edad.

Fenilefrina:

Este medicamento debe utilizarse con precaución en pacientes con patologías vasculares oclusivas Incluyendo el Fenómeno de Raynaud. No tome más de 7 días, a menos que su médico esté de acuerdo.

Embarazo y lactancia:

La seguridad de este medicamento durante el embarazo y la lactancia no ha sido establecida, pero en vista de una posible asociación de anomalías fetales con la exposición a la fenilefrina durante el primer trimestre, el uso del producto durante el embarazo debe ser evitado. Además, debido a que la fenilefrina puede reducir la perfusión placentaria, el producto no debe utilizarse en pacientes con antecedentes de pre-eclampsia. En vista de la falta de datos sobre el uso de fenilefrina durante la lactancia, este medicamento no debe usarse durante el periodo de lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
No se conocen efectos adversos.

Reacciones Adversas:

Desloratadina:

Los efectos adversos descritos son similares a los grupos que recibieron placebo, siendo más frecuentes en pacientes con diagnóstico de rinitis alérgica.

Los efectos adversos más frecuentes que el placebo son: Sequedad oral, faringitis, somnolencia, fatiga y dismenorrea. Menos frecuentes fue Cefalea, náuseas, fatiga, mialgias, mareo, somnolencia y dispepsia.

Otros efectos reportados en pacientes entre los 6 a 11 meses fueron fiebre, diarrea, irritabilidad, tos, bronquitis, otitis media, vómito, anorexia, insomnio, rinorrea, eritema y náuseas.

Excepcionalmente, reacciones de hipersensibilidad como anafilaxia, erupción cutánea, edema, prurito y taquicardia.

Metabolizadores lentos de desloratadina pueden ser más susceptibles de efectos secundarios.

Fenilefrina:

Los efectos adversos pueden incluir taquicardia, arritmias cardíacas, palpitaciones, Hipertensión, náuseas, vómitos, dolor de cabeza y ocasionalmente retención urinaria en hombres.

Interacciones:

Desloratadina:

El potencial de interacciones farmacocinética con desloratadina son debido al uso de medicamentos que afectan el sistema enzimático microsomal hepático como: azitromicina, cimetidina, eritromicina, ketoconazol, fluoxetina, dado que

incrementan los niveles séricos de desloratadina y su metabolito activo sin tener significado clínico. No se han descritos interacción con alcohol, alimentos incluido el jugo de toronja.

Fenilefrina:

No se debe administrar a pacientes tratados con inhibidores de la monoamino oxidasa o dentro de los 14 días siguientes a la interrupción de dicho tratamiento. Puede potenciar los efectos de los fármacos anticolinérgicos como los antidepressivos tricíclicos. Puede incrementar la posibilidad de arritmias en pacientes digitalizados. Puede potenciar los efectos cardiovasculares de otras aminas simpaticomiméticas (por ejemplo, descongestionantes).

Este medicamento no debe tomarse junto con vasodilatadores, betabloqueantes o Inductores enzimáticos tales como alcohol.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Adultos y Adolescentes Mayores de 12 años: Tomar 1 tableta cada 12 horas vía oral.

Condición de venta: Venta Libre

Historial comercial: N/A

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Información Para Prescribir y Ficha Médica allegados mediante radicado No. 2017187633

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos que justifiquen la utilidad de la asociación en la indicación propuesta, ya que la asociación aceptada en normas farmacológicas esta destinada únicamente al tratamiento sintomático del resfriado común.

Así mismo, la Sala considera que en la ficha técnica y en la información relacionada con el producto se debe proponer una indicación para la asociación y no la de cada uno de los componentes por separado.

Por último, la Sala solicita se aclare la forma de fraccionamiento de la tableta recubierta.

3.1.5.2. CEFEPIMA INYECCIÓN

Expediente : 20139140
Radicado : 2017190765
Fecha : 27/12/2017
Interesado : Laboratorios Baxter S.A.

Composición: Cada 100 mL de solución contienen Cefepima clorhidrato equivalente a Cefepima 2 g (20 mg/ mL)

Forma farmacéutica: Solución inyectable (congelada)

Indicaciones:

Cefepima Inyección es un antibacteriano cefalosporínico indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones causadas por cepas susceptibles de los microorganismos designados:

Neumonía

Cefepima Inyección está indicada para la neumonía (moderada a severa) causada por *Streptococcus pneumoniae*, incluyendo casos asociados con bacteriemia concurrente, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* o especies de *Enterobacter*.

Terapia empírica para pacientes con neutropenia febril

Cefepima Inyección como monoterapia está indicada para el tratamiento de pacientes con neutropenia febril. En pacientes con alto riesgo de infección (incluyendo pacientes con un historial de trasplante reciente de médula ósea, con hipotensión en la consulta, con neoplasia hematológica subyacente, o con neutropenia prolongada o severa), puede no ser adecuada la monoterapia antimicrobiana. No se dispone de datos suficientes que avalen la eficacia de la monoterapia con cefepima en dichos pacientes.

Infecciones de las vías urinarias, complicadas y no complicadas (incluyendo pielonefritis)

Cefepima Inyección está indicada para infecciones de las vías urinarias, complicadas y no complicadas (incluyendo pielonefritis), causadas por *Escherichia coli* o *Klebsiella pneumoniae* cuando la infección es severa; o causadas por *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* o *Proteus mirabilis*, cuando la infección es leve a moderada, incluyendo casos asociados con bacteriemia concurrente con estos microorganismos.

Infecciones de la piel y de la estructura cutánea no complicadas

Cefepima Inyección está indicada para infecciones de la piel y de la estructura cutánea no complicadas causadas por *Staphylococcus aureus* (sólo cepas susceptibles a la meticilina) o *Streptococcus pyogenes*.

Infecciones intraabdominales complicadas

Cefepima Inyección está indicada para infecciones intraabdominales complicadas (usada en combinación con metronidazol) causadas por *Escherichia coli*, estreptococos del grupo viridans, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, especies de *Enterobacter* o *Bacteroides fragilis*

Contraindicaciones:

Cefepima Inyección está contraindicada en pacientes que han demostrado reacción de hipersensibilidad inmediata a la cefepima o a antibióticos de la clase cefalosporínicos, penicilinas y otros antibióticos betalactámicos.

Las soluciones que contienen dextrosa pueden estar contraindicadas en pacientes con alergia conocida al maíz o a productos del maíz.

Precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad

Antes de iniciar el tratamiento con Cefepima Inyección, se debe investigar cuidadosamente si el paciente ha presentado previamente reacciones inmediatas de hipersensibilidad a la cefepima, cefalosporinas, penicilinas u otros betalactámicos. En el caso de que se administre este producto a pacientes sensibles a la penicilina, mantener supervisión clínica ya que se ha documentado hipersensibilidad cruzada con medicamentos antibacterianos betalactámicos y puede producirse en hasta el 10% de los pacientes con historial de alergia a la penicilina. En el caso de que se produzca una reacción alérgica con Cefepima Inyección, suspender el tratamiento y adoptar las medidas de apoyo apropiadas.

Neurotoxicidad

Se han documentado las siguientes reacciones adversas serias, incluyendo casos que amenazaron la vida o fatales: encefalopatía (alteración de la conciencia, incluyendo confusión, alucinaciones, estupor y coma), afasia, mioclono, convulsiones y estado epiléptico no convulsivo [véase Reacciones adversas].

La mayoría de los casos se produjo en pacientes con insuficiencia renal a quienes no se les realizó un ajuste adecuado de la dosis. Sin embargo, se han producido algunos casos de neurotoxicidad en pacientes a quienes se les ajustó adecuadamente la dosis de acuerdo a su grado de insuficiencia renal.

En la mayoría de los casos, los síntomas de neurotoxicidad fueron reversibles y se resolvieron tras suspender la administración de cefepima y/o después de la hemodiálisis. En caso de que se produzca neurotoxicidad asociada con cefepima, suspender la administración de cefepima y adoptar las medidas de apoyo apropiadas.

Diarrea asociada a Clostridium difficile

Se ha documentado diarrea asociada a Clostridium difficile (DACD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo la cefazolina, y puede variar en severidad desde diarrea leve a colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, lo que puede causar la proliferación del C. difficile.

El C. difficile produce toxinas A y B, las cuales contribuyen al desarrollo de DACD. Las cepas de C. difficile productoras de hipertoxicidad ocasionan una mayor morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía. Se deberá considerar DACD en todos los pacientes que presenten diarrea después del uso de antibióticos. Se requiere de una minuciosa historia clínica médica, ya que se ha informado que la DACD puede ocurrir incluso después que han pasado más de 2 meses desde la administración de los agentes antibacterianos.

Si se sospecha o se confirma la DACD, podría ser necesario suspender el uso del medicamento antibacteriano en curso no dirigido contra el C. difficile. Deberá adoptarse el correspondiente manejo de fluidos y electrolitos, suplemento de proteínas, tratamiento del C. difficile con medicamento antibacteriano y evaluación quirúrgica cuando estén clínicamente indicados.

Desarrollo de bacterias resistentes al medicamento

Es improbable que la prescripción de cefepima en ausencia de una presunta o probada infección bacteriana o para una indicación profiláctica redunde en algún

beneficio al paciente, aumentando el riesgo de desarrollo de bacterias resistentes al medicamento.

Como ocurre con otros antimicrobianos, el uso prolongado de cefepima puede dar lugar a un crecimiento excesivo de microorganismos no susceptibles. Es fundamental la constante evaluación del estado del paciente. En caso de que se produzca una superinfección durante el tratamiento, deberán adoptarse las medidas adecuadas.

Interacciones farmacológicas y con pruebas de laboratorio

Glucosa en la orina

La administración de cefepima puede producir una reacción positiva falsa de glucosuria cuando se emplean algunos métodos (p.ej., tabletas CLINITEST) [véase Interacciones farmacológicas].

Prueba de Coombs

Se han documentado pruebas de Coombs directas positivas durante el tratamiento con cefepima. En pacientes que desarrollen anemia hemolítica, suspender la administración del tratamiento e iniciar la terapia adecuada. Se pueden observar pruebas de Coombs positivas en neonatos cuyas madres recibieron medicamentos antibacterianos cefalosporínicos antes del parto.

Tiempo de protrombina

Muchas cefalosporinas, incluyendo cefepima, han sido asociadas con una caída de la actividad de la protrombina. Entre aquéllos en riesgo están las personas con insuficiencia hepática o renal o con un deficiente estado nutricional, así como pacientes a quienes se les administre un curso prolongado de terapia antimicrobiana. Deberá monitorearse el tiempo de protrombina en los pacientes en riesgo y administrar vitamina K exógena según se indique.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas son tratadas en otras secciones del formato de presentación:

- Reacciones de hipersensibilidad
- Neurotoxicidad
- Diarrea asociada con *Clostridium difficile*

Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos

clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

En los ensayos clínicos que emplearon dosis múltiples de cefepima, 4137 pacientes fueron tratados con las dosis recomendadas de cefepima (500 mg a 2 g por vía intravenosa cada 12 horas). Si bien no se produjeron muertes ni incapacidades permanentes relacionadas con la toxicidad del medicamento, sesenta y cuatro (1,5%) pacientes suspendieron la medicación debido a reacciones adversas. Treinta y tres (51%) de estos 64 pacientes que suspendieron el tratamiento lo hicieron por erupción cutánea. El porcentaje de pacientes tratados con cefepima que suspendió el medicamento del estudio debido a reacciones adversas relacionadas con el medicamento fue similar con dosis de 500 mg, de 1 g y de 2 g cada 12 horas (0,8%, 1,1%, y 2% respectivamente). No obstante, la incidencia de suspensiones debidas a erupción aumentó con dosis superiores a la recomendada.

Las siguientes reacciones adversas fueron identificadas en los ensayos clínicos realizados en Norteamérica (n=3125 pacientes tratados con cefepima).

Tabla: Reacciones adversas en ensayos clínicos con regímenes de dosis múltiples de cefepima en Norteamérica

<p>INCIDENCIA IGUAL O SUPERIOR AL 1%</p>	<p>Reacciones adversas locales (3%), incluyendo flebitis (1,3%), dolor y/o inflamación (0,6%)* y erupción cutánea (1,1%)</p>
<p>INCIDENCIA INFERIOR AL 1% PERO SUPERIOR AL 0,1%</p>	<p>Colitis (incluyendo colitis pseudomembranosa), diarrea, eritema, fiebre, dolor de cabeza, náusea, moniliasis oral, prurito, urticaria, vaginitis, vómito y anemia</p>

* Reacciones locales, con independencia de su relación con cefepima en aquellos pacientes a quienes se les administró infusión intravenosa (n=3048).

En la dosis más alta de 2 g cada 8 horas, la incidencia de reacciones adversas fue más elevada entre los 795 pacientes a quienes se les administró esta dosis de cefepima. Consistieron en erupción cutánea (4%), diarrea (3%), náusea (2%), vómito (1%), prurito (1%), fiebre (1%) y dolor de cabeza (1%).

Los siguientes cambios adversos en pruebas de laboratorio (Tabla siguiente) con cefepima fueron observados durante ensayos clínicos realizados en Norteamérica.

Tabla: Cambios adversos en pruebas de laboratorio en ensayos clínicos con regímenes de dosis múltiples de cefepima en Norteamérica

<p>INCIDENCIA IGUAL O SUPERIOR AL 1%</p>	<p>Prueba de Coombs positiva (sin hemólisis) (16,2%), disminución del fósforo (2,8%); aumento de la alanino transaminasa (ALT) (2,8%), aspartato transaminasa (AST) (2,4%), eosinófilos (1.7%); TPT anormal (1,6%) y tiempo de protrombina (TP) anormal (1,4%)</p>
<p>INCIDENCIA INFERIOR AL 1% PERO SUPERIOR AL 0,1%</p>	<p>Aumento de la fosfatasa alcalina, nitrógeno ureico en sangre (BUN), calcio, creatinina, fósforo, potasio, bilirrubina total; disminución del calcio *, hematocrito, neutrófilos, plaquetas y glóbulos blancos.</p>

* La hipocalcemia fue más común entre los pacientes ancianos. No se documentaron las consecuencias clínicas de los cambios del calcio ni del fósforo.

En los ensayos clínicos de pacientes pediátricos se observó un perfil de seguridad similar.

Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de la Cefepima Inyección. Puesto que estas reacciones son documentadas de forma voluntaria en una población de tamaño variable, no siempre es posible calcular de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Además de las reacciones adversas documentadas durante los ensayos clínicos realizados en Norteamérica con cefepima, se han documentado las siguientes reacciones adversas durante la experiencia posterior a la comercialización a nivel global.

Se ha documentado encefalopatía (alteración de la conciencia incluyendo confusión, alucinaciones, estupor y coma), afasia, mioclono, convulsiones y estado epiléptico no convulsivo

Se ha documentado anafilaxis, incluyendo shock anafiláctico, leucopenia temporal, neutropenia, agranulocitosis y trombocitopenia.

Reacciones Adversas a la clase cefalosporinas

Además de las reacciones adversas citadas anteriormente, que han sido observadas en pacientes tratados con cefepima, se han documentado las siguientes reacciones adversas y alteraciones en pruebas de laboratorio con medicamentos antibacterianos de la clase de las cefalosporinas: Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica, insuficiencia renal, nefropatía tóxica, anemia aplásica, anemia hemolítica, hemorragia, insuficiencia hepática incluyendo colestasis; y pancitopenia.

Interacciones:

Interacciones farmacológicas y con pruebas de laboratorio
Glucosa en la orina

La administración de cefepima puede producir una reacción positiva falsa de glucosuria cuando se emplean algunos métodos (p.ej., tabletas CLINITEST). Se recomienda el uso de pruebas basadas en las reacciones de la enzima glucosa oxidasa.

Prueba de Coombs

Se han documentado pruebas de Coombs directas positivas durante el tratamiento con cefepima. En pacientes que desarrollen anemia hemolítica, suspender la administración del tratamiento e iniciar la terapia adecuada. Se pueden observar pruebas de Coombs positivas en neonatos cuyas madres recibieron medicamentos antibacterianos cefalosporínicos antes del parto.

Tiempo de protrombina

Muchas cefalosporinas, incluyendo cefepima, han sido asociadas con una caída de la actividad de la protrombina. Entre aquéllos en riesgo están las personas con insuficiencia hepática o renal o con un deficiente estado nutricional, así como pacientes a quienes se les administre un curso prolongado de terapia antimicrobiana. Deberá monitorearse el tiempo de protrombina en los pacientes en riesgo y administrar vitamina K exógena según se indique.

Aminoglucósidos

Deberá monitorearse cuidadosamente la función renal si se administran altas dosis de aminoglucósidos con la Cefepima Inyección debido al incremento del potencial de nefrotoxicidad y ototoxicidad de los antibióticos aminoglucósidos.

Diuréticos

Se ha documentado nefrotoxicidad después de la administración simultánea de otras cefalosporinas con diuréticos como la furosemida.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología en adultos

Las dosis recomendadas en adultos y las vías de administración se presentan en la tabla siguiente para pacientes con un aclaramiento de creatinina mayor de 60 mL/min. Administrar Cefepima Inyección por vía intravenosa (IV) durante aproximadamente 30 minutos.

Tabla: Esquema de dosificación recomendado para Cefepima Inyección de en pacientes adultos con un aclaramiento de creatinina (ACr) mayor de 60 mL/min

Lugar y tipo de infección	Dosis	Frecuencia	Duración (días)
Adultos			
Neumonía moderada a severa debida a <i>S. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i> *, <i>K. pneumoniae</i> o especies de <i>Enterobacter</i>	1-2 g IV	Cada 8-12 horas	10
Terapia empírica para pacientes con neutropenia febril [véase Indicaciones y uso y Estudios clínicos]	2 g IV	Cada 8 horas	7†
Infecciones leves a moderadas de las vías urinarias, complicadas o no complicadas, incluyendo pielonefritis, debidas a <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> o <i>P. mirabilis</i>	0,5-1 g IV	Cada 12 horas	7-10
Infecciones severas de las vías urinarias, complicadas o no complicadas, incluyendo pielonefritis, debidas a <i>E. coli</i> o <i>K. pneumoniae</i>	2 g IV	Cada 12 horas	10
Infecciones moderadas a severas de la piel y de la estructura cutánea no complicadas debidas a <i>S. aureus</i> o <i>S. pyogenes</i>	2 g IV	Cada 12 horas	10
Infecciones intraabdominales complicadas (usada en combinación con metronidazol) causadas por <i>E. coli</i> , estreptococos del grupo viridans, <i>P. aeruginosa</i> *, <i>K. pneumoniae</i> , especies de <i>Enterobacter</i> o <i>B. fragilis</i> [véase Estudios clínicos]	2 g IV	Cada 8-12 horas	7-10

* Con *Pseudomonas aeruginosa*, usar 2 g IV cada 8 horas

† O hasta la resolución de la neutropenia. En pacientes que estén afebriles pero permanecen neutropénicos durante más de 7 días, deberá reevaluarse frecuentemente la necesidad de continuar con el tratamiento antimicrobiano.

Pacientes pediátricos (2 meses a 16 años)

En pacientes pediátricos la dosis máxima no deberá exceder la dosis recomendada en adultos. La dosis habitual recomendada en pacientes

pediátricos de hasta 40 kg de peso para las duraciones mencionadas anteriormente con los adultos es:

50 mg por kg por dosis, administrados cada 12 horas para infecciones de las vías urinarias, complicadas y no complicadas (incluyendo pielonefritis), infecciones de la piel y de la estructura cutánea no complicadas y neumonía

Para la neumonía moderada a severa debida a P. aeruginosa, administrar 50 mg por kg por dosis, cada 8 horas.

50 mg por kg por dosis, cada 8 horas para pacientes con neutropenia febril. Cefepima Inyección en envase GALAXY sólo debe utilizarse con pacientes pediátricos que requieran la dosis completa de 2 gramos y no cualquier fracción de la misma.

Ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal

Pacientes adultos

En pacientes con un aclaramiento de creatinina menor o igual a 60 mL/min deberá ajustarse la dosis de Cefepima Inyección para compensar la menor proporción de eliminación renal. La dosis inicial recomendada de Cefepima Inyección en estos pacientes debería ser la misma que la de los pacientes con un ACr mayor de 60 mL/min, excepto en pacientes que reciben hemodiálisis. En la Tabla 2 se presentan las dosis recomendadas de la Cefepima Inyección en pacientes con insuficiencia renal.

Cuando solamente se disponga de la creatinina sérica, se puede emplear la siguiente fórmula (ecuación de Cockcroft y Gault)¹ para calcular el aclaramiento de creatinina. La creatinina sérica debería representar un estado constante de la función renal:

$$\text{Hombres: Aclaramiento de creatinina (mL/min)} = \frac{\text{Peso (kg)} \times (140 - \text{edad})}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dL)}}$$

Mujeres: 0,85 x valor anterior

Tabla: Esquema de dosificación recomendado para Cefepima Inyección en pacientes adultos con un aclaramiento de creatinina (ACr) menor o igual 60 mL/min

Aclaramiento de creatinina (mL/min)	Esquema de mantenimiento recomendado
-------------------------------------	--------------------------------------

Más de 60	500 mg cada 12 horas	1 g cada 12 horas	2 g cada 12 horas	2 g cada 8 horas
30–60	500 mg cada 24 horas	1 g cada 24 horas	2 g cada 24 horas	2 g cada 12 horas
11–29	500 mg cada 24 horas	500 mg cada 24 horas	1 g cada 24 horas	2 g cada 24 horas
Menos de 11	250 mg cada 24 horas	250 mg cada 24 horas	500 mg cada 24 horas	1 g cada 24 horas
Diálisis peritoneal continua ambulatoria, DPCA	500 mg cada 48 horas	1 g cada 48 horas	2 g cada 48 horas	2 g cada 48 horas
Hemodiálisis*	1 g el día 1, luego 500 mg cada 24 horas después			1 g cada 24 horas

* En los días de hemodiálisis Cefepima Inyección debería administrarse tras la hemodiálisis. Siempre que sea posible, la inyección de cefepima debería administrarse a la misma hora cada día.

En pacientes que reciben diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA), Cefepima Inyección puede administrarse en las dosis recomendadas con un intervalo de 48 horas

En pacientes que reciben hemodiálisis, aproximadamente el 68% de la cantidad total de cefepima presente en el organismo al inicio de la diálisis será eliminado durante una sesión de diálisis de 3 horas. La dosis de Cefepima Inyección para pacientes en hemodiálisis es de 1 g el día 1, seguido por 500 mg cada 24 horas para el tratamiento de todas las infecciones excepto la neutropenia febril, que es de 1 g cada 24 horas.

Cefepima Inyección debe administrarse a la misma hora cada día, una vez finalizado el tratamiento en los días de hemodiálisis

Pacientes pediátricos

No se dispone de datos de pacientes pediátricos con deterioro de la función renal; no obstante, dado que las propiedades farmacocinéticas de la cefepima son similares para pacientes pediátricos y adultos, para los pacientes pediátricos se recomiendan cambios en el régimen de dosis proporcionales a los realizados en los adultos

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial: Este producto está registrado en Estados Unidos donde la molécula y la vía de administración están aprobadas desde 1996. Las indicaciones

propuestas para el producto son las mismas que figuran en el inserto aprobado por la FDA.

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

Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica y nueva concentración
Inserto e Información Para Prescribir allegado bajo Radicado No. 2017190765

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustar la indicación en el sentido que esta indicado en infecciones severas en las que existen factores de riesgo para *Pseudomonas aeruginosa* o *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina.

Así mismo, la Sala considera que si bien la cefepima es un principio activo ya aceptado en normas farmacológicas, el interesado debe presentar su solicitud con una información ordenada y concreta sobre su preparación que permita hacer la evaluación de las ventajas de la forma solución congelada frente a la tradicional de polvo liofilizado. El interesado hace afirmaciones especulativas sobre posibles ventajas (por ejemplo “no riesgo de contaminación o error inherente a la reconstitución”), que deben ser demostradas con sustento técnico científico y analizadas frente a los posibles riesgos de una inadecuada cadena de frío y la disponibilidad oportuna del medicamento para su administración.

La Sala llama la atención sobre los posibles inconvenientes en la práctica clínica, dadas las condiciones señaladas para el tiempo de descongelamiento versus el uso oportuno en un paciente que lo requiera en forma inmediata.

3.1.5.3. NEOFORDEX®

Expediente : 20139289
Radicado : 2017191878
Fecha : 29/12/2017
Interesado : Valentech Pharma Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta contiene Dexametasona Acetato 44,30 mg (equivalente a 40 mg de dexametasona base)

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones:

Neofordex está indicado en adultos para el tratamiento del mieloma múltiple sintomático, combinado con otros medicamentos

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
Enfermedad vírica activa (especialmente hepatitis vírica, herpes, varicela, herpes zóster).

Psicosis no controlada.

Cuando Neofordex se administra combinado con otros medicamentos, se deben consultar las contraindicaciones adicionales en sus Fichas Técnicas o Resúmenes de las Características del Producto

Precauciones y advertencias:

Neofordex es un glucocorticoide de dosis elevada, lo que debe tenerse en cuenta durante el seguimiento del paciente. El beneficio del tratamiento con dexametasona se debe evaluar con prudencia y de manera constante frente a los riesgos reales y posibles.

Riesgo de infección

El tratamiento con dexametasona de dosis elevadas aumenta el riesgo de infecciones graves, en particular las provocadas por bacterias, hongos y/o parásitos. Estas infecciones también pueden ser provocadas por microorganismos que raramente son patógenos en circunstancias normales (infecciones oportunistas). El tratamiento con dexametasona puede ocultar los signos de las primeras fases de una infección.

Antes de iniciar el tratamiento, se deben eliminar todas las fuentes de infección, especialmente de tuberculosis. Durante el tratamiento, los pacientes deben someterse a una estrecha vigilancia para detectar infecciones, especialmente la neumonía, que aparece con frecuencia. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y los síntomas de la neumonía y recomendarles que acudan al médico

en caso de que aparezcan. En caso de una enfermedad infecciosa activa, se debe añadir un tratamiento antiinfeccioso adecuado al tratamiento con Neofordex.

En los casos de tuberculosis previa con secuelas radiológicas importantes o si no hay seguridad de que se hubiese seguido un tratamiento completo de seis meses con rifampicina, es necesario instaurar un tratamiento profiláctico contra la tuberculosis.

Existe riesgo de estrongiloidiasis grave. Los pacientes de zonas endémicas (regiones tropicales y subtropicales, sur de Europa) deben someterse a análisis de heces y, si fuera necesario, a un tratamiento de erradicación del parásito antes de iniciar el tratamiento con dexametasona.

Algunas enfermedades víricas (varicela, sarampión) pueden agravarse en los pacientes a los que se administra tratamiento con glucocorticoides o a los que se hubieran administrado glucocorticoides durante los 3 meses anteriores. Los pacientes deben evitar el contacto con personas afectadas de varicela o sarampión. Los pacientes inmunocomprometidos que no hayan padecido anteriormente la varicela o el sarampión están expuestos a un riesgo mayor. Si estos pacientes han entrado en contacto con personas enfermas de varicela o sarampión, debe iniciarse un tratamiento preventivo con inmunoglobulinas intravenosas normales o una inmunización pasiva con inmunoglobulina contra varicela zóster (VZIG). Se debe recomendar a los pacientes expuestos que acudan al médico lo antes posible.

Neofordex no se debe emplear con vacunas vivas atenuadas. Por lo general es posible vacunar con vacunas inactivadas. Sin embargo, la respuesta inmunitaria y por tanto el efecto de la vacunación pueden verse reducidos por las altas dosis de glucocorticoides.

La dexametasona puede inhibir la reacción cutánea en la prueba de alergia. También puede afectar a la prueba de nitroazul de tetrazolio (NBT) para la detección de infecciones bacterianas y provocar resultados falsos negativos.

Trastornos psiquiátricos

Se debe advertir a los pacientes y/o los cuidadores que pueden producirse reacciones adversas psiquiátricas potencialmente graves con los esteroides sistémicos. Los síntomas aparecen habitualmente a los pocos días o semanas de iniciar el tratamiento. Los riesgos pueden ser mayores con dosis elevadas, aunque los niveles de las dosis no permiten predecir el inicio, el tipo, la gravedad ni la

duración de las reacciones. La mayoría de los casos se recuperan después de reducir o interrumpir la administración, aunque puede ser necesario iniciar un tratamiento específico. Se debe aconsejar a los pacientes/cuidadores que acudan al médico si aparecen síntomas psicológicos preocupantes, especialmente si se sospecha de estados depresivos o de tendencias suicidas. Los pacientes/cuidadores también deben mantenerse alerta ante las posibles alteraciones psiquiátricas que pueden producirse durante o inmediatamente después de reducir/interrumpir la administración de esteroides sistémicos, aunque estas reacciones no se han notificado con frecuencia.

Se deben tomar precauciones especiales al considerar el empleo de corticosteroides sistémicos en pacientes que padezcan o hayan padecido, ellos o sus parientes en primer grado, trastornos afectivos graves, como enfermedades depresivas o maniacodepresivas y psicosis esteroideas previas, entre otras.

El insomnio se puede reducir administrando Neofordex por la mañana.

Trastornos gastrointestinales

Antes de iniciar la administración de los corticosteroides es preciso iniciar un tratamiento para las úlceras gástricas o duodenales activas. Se debe examinar la aplicación de una profilaxis adecuada para los pacientes con antecedentes o factores de riesgo de úlcera, hemorragia o perforación gástrica o duodenal. Se debe efectuar un seguimiento clínico de los pacientes, también por endoscopia.

Trastornos oculares

El tratamiento sistémico con glucocorticoides puede inducir coriorretinopatía, la cual puede tener como resultado alteración de la visión, incluida pérdida de visión.

El uso prolongado de corticosteroides puede provocar cataratas subcapsulares, glaucoma con posible lesión de los nervios ópticos, a la vez que puede potenciar la aparición de infecciones oculares fúngicas o víricas secundarias. Se deben tomar precauciones especiales a la hora de tratar a los pacientes con glaucoma (o con antecedentes familiares de glaucoma) así como a los que padecen herpes ocular simple, debido a la posibilidad de perforación corneal.

Tendinitis

Los corticosteroides pueden favorecer la aparición de tendinitis y, en casos excepcionales, de rotura del tendón afectado. Este riesgo se incrementa con el uso concomitante de fluoroquinolonas y en pacientes de diálisis con hiperparatiroidismo secundario o después de un trasplante de riñón.

Pacientes de edad avanzada

Las reacciones adversas frecuentes a los corticosteroides sistémicos pueden estar asociadas a consecuencias más graves en los pacientes de edad avanzada, especialmente a osteoporosis, hipertensión, hipopotasemia, diabetes, propensión a las infecciones y adelgazamiento de la piel. Es necesaria una supervisión clínica atenta para evitar las reacciones potencialmente mortales.

Seguimiento

El uso de corticosteroides requiere un seguimiento adecuado de los pacientes con colitis ulcerosa (debido al riesgo de perforación), anastomosis intestinales recientes, diverticulitis, infarto de miocardio reciente (riesgo de rotura de la pared libre del ventrículo izquierdo), diabetes mellitus (o antecedentes familiares), insuficiencia renal, insuficiencia hepática, osteoporosis y miastenia grave.

Tratamiento a largo plazo

Durante el tratamiento, se debe seguir una dieta pobre en azúcares simples y rica en proteína debido al efecto hiperglucemiante de los corticosteroides y a su estimulación del catabolismo proteínico con balance de nitrógeno negativo.

La retención de agua y sodio es frecuente y puede provocar hipertensión. Se debe reducir el aporte de sodio y controlar la tensión arterial. Hay que prestar especial atención a la hora de tratar a los pacientes con insuficiencia renal, hipertensión o insuficiencia cardíaca congestiva.

Durante el tratamiento se deben controlar los niveles de potasio. Se deben administrar suplementos de potasio, especialmente, cuando exista riesgo de arritmia cardíaca o con la administración concomitante de medicamentos que provocan hipopotasemia.

El tratamiento con glucocorticoides puede atenuar el efecto del tratamiento antidiabético y antihipertensor. Es posible que se deba aumentar la dosis de insulina, de los medicamentos antidiabéticos y de los fármacos antihipertensores orales.

Dependiendo de la duración del tratamiento, el metabolismo del calcio puede verse afectado. Es preciso controlar los niveles de calcio y vitamina D. Se debe analizar el uso de bifosfonatos en los pacientes a los que aún no se les hayan recetado para la enfermedad ósea relacionada con el mieloma múltiple, especialmente si presentan factores de riesgo de osteoporosis.

Intolerancia a la lactosa

Neofordex contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Uso combinado con otro(s) tratamiento(s) para el mieloma múltiple

Cuando Neofordex se administra combinado con otros medicamentos, se debe consultar la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto de dichos medicamentos antes de iniciar el tratamiento con Neofordex.

Cuando Neofordex se usa combinado con teratógenos conocidos (por ejemplo, talidomida, lenalidomida, pomalidomida, plerixafor), se debe prestar especial atención a la realización de pruebas y la prevención del embarazo.

Acontecimientos tromboembólicos venosos y arteriales En los pacientes con mieloma múltiple, la combinación de dexametasona con talidomida y sus análogos está asociada a un mayor riesgo de tromboembolia venosa (predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) y tromboembolia arterial (predominantemente infarto de miocardio y acontecimiento cerebrovascular).

Por consiguiente, los pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolia (por ejemplo, trombosis previa) deben ser supervisados atentamente. Es preciso tomar medidas para intentar reducir todos los factores de riesgo modificables (por ejemplo, tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia). La administración concomitante de medicamentos eritropoyéticos también puede incrementar el riesgo de trombosis en estos pacientes. Por tanto, los medicamentos eritropoyéticos u otros medicamentos que pueden aumentar el riesgo de trombosis, como los tratamientos de sustitución hormonal, deben ser empleados con precaución en los pacientes afectados de mieloma múltiple que reciben dexametasona con talidomida y sus análogos. Cuando se alcance una concentración de hemoglobina superior a 12 g/dl se debe suspender el tratamiento con los medicamentos eritropoyéticos.

Se recomienda a los pacientes y a los médicos mantenerse alerta frente a los signos y los síntomas de la tromboembolia. Se debe aconsejar a los pacientes que acudan al médico si presentan síntomas como disnea, dolor en el pecho o hinchazón de brazos o piernas. Se debe recomendar el seguimiento de un tratamiento antitrombótico profiláctico, especialmente en pacientes que presentan otros factores de riesgo de trombosis. La decisión de aplicar medidas profilácticas

antitrombóticas debe adoptarse tras evaluar cuidadosamente los factores de riesgo subyacentes de cada paciente.

Si el paciente experimenta episodios tromboembólicos, debe interrumpirse el tratamiento e iniciar una terapia anticoagulante. Una vez que se haya estabilizado al paciente con el tratamiento anticoagulante y se hayan resuelto todas las complicaciones del episodio tromboembólico, es posible volver a iniciar el tratamiento con dexametasona y talidomida o sus análogos a la dosis inicial, dependiendo de la evaluación de la relación riesgo/beneficio. El paciente debe continuar la terapia anticoagulante durante todo el tratamiento con dexametasona y talidomida o sus análogos.

Neutropenia y trombocitopenia

La combinación de dexametasona y lenalidomida en pacientes con mieloma múltiple está asociada a una mayor incidencia de neutropenia de grado 4 (5,1 % en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona frente al 0,6 % en los pacientes tratados con placebo/dexametasona). Los episodios observados de neutropenia febril de grado 4 fueron poco frecuentes (0,6 % en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona frente al 0,0 % en los pacientes tratados con placebo/dexametasona). La neutropenia fue la reacción adversa hematológica de grado 3 o 4 más notificada de forma más frecuente en pacientes con mieloma múltiple recidivante/que no responde al tratamiento tratados con la combinación de dexametasona con pomalidomida. Los pacientes deben someterse a controles para detectar la aparición de reacciones adversas, especialmente neutropenia. Es preciso advertir a los pacientes que deben notificar los episodios febriles lo antes posible. Puede ser necesario reducir la dosis de lenalidomida o pomalidomida. En caso de neutropenia, el médico debe considerar el uso de factores de crecimiento en el manejo de los pacientes.

La combinación de dexametasona y lenalidomida en pacientes con mieloma múltiple está asociada a una mayor incidencia de trombocitopenia de grado 3 y grado 4 (9,9 % y 1,4 %, respectivamente, en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona frente al 2,3 % y 0,0 % en los pacientes tratados con placebo/dexametasona). La trombocitopenia también fue una reacción notificada de forma muy frecuente en pacientes con mieloma múltiple recidivante/que no responde al tratamiento tratados con la combinación de dexametasona y pomalidomida. Se recomienda a los pacientes y a los médicos mantenerse alerta frente a los signos y los síntomas de hemorragia, como petequias y epistaxis, especialmente en caso de tratamiento concomitante que pueda provocar

hemorragias. Puede ser necesario reducir la dosis de lenalidomida o pomalidomida.

Se debe efectuar un hemograma completo, que incluya el número de glóbulos blancos con recuento diferencial, número de plaquetas, hemoglobina y hematocrito a nivel inicial, todas las semanas durante las 8 primeras semanas del tratamiento con dexametasona/lenalidomida, y a continuación mensualmente para controlar las citopenias.

Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas a Neofordex corresponden al perfil de seguridad predecible de los glucocorticoides. Muy frecuentemente se puede producir hiperglucemia, insomnio, dolor muscular y debilidad, astenia, fatiga, edema y aumento de peso. Las reacciones adversas menos frecuentes pero graves incluyen neumonía y otras infecciones y trastornos psiquiátricos. Combinado con la talidomida o sus análogos, las reacciones adversas más frecuentes fueron episodios tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar y mielosupresión, concretamente neutropenia y trombocitopenia.

La incidencia de las reacciones adversas predecibles, como atrofia suprarrenal, guarda relación con la dosis, el tiempo de administración y la duración del tratamiento.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en los pacientes tratados con dexametasona se incluyen a continuación según el sistema de clasificación de órganos y frecuencia. Los datos provienen de la experiencia histórica y los estudios clínicos en pacientes con mieloma múltiple en los que la dexametasona se usó como monoterapia o combinada con un placebo. La frecuencia de las reacciones adversas se define de la forma siguiente: 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 ($< 1/10\ 000$), no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Frecuentes: neumonía, herpes zóster, infección de las vías respiratorias superiores, infección de las vías respiratorias inferiores, candidiasis oral, infección fúngica oral, infección de las

	vías urinarias, herpes simple, candidiasis; No conocidas: infección, septicemia.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes: neutropenia, anemia, trombocitopenia, linfopenia, leucopenia, leucocitosis; Poco frecuentes: neutropenia febril, pancitopenia, coagulopatía
Trastornos endocrinos	Frecuentes: síndrome de Cushing; Poco frecuentes: hipotiroidismo; No conocidos: atrofia suprarrenal, síndrome por privación de esteroides, insuficiencia suprarrenal, hirsutismo, irregularidades menstruales.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes: hiperglucemia; Frecuentes: hipopotasemia, diabetes mellitus, anorexia, aumento del apetito o inapetencia, hipoalbuminemia, retención de líquidos, hiperuricemia; Poco frecuentes: deshidratación, hipocalcemia, hipomagnesemia; No conocidos: menor tolerancia a la glucosa, retención de sodio, alcalosis metabólica.
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes: insomnio; Frecuentes: depresión, ansiedad, agresión, estado de confusión, irritabilidad, nerviosismo, alteración del estado de ánimo, agitación, estado de ánimo eufórico; Poco frecuentes: cambios de humor, alucinaciones; No conocidos: manía, psicosis, alteraciones de la conducta.
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: neuropatía periférica, mareos, hiperactividad psicomotora, trastornos de la atención, deterioro de la memoria, temblor, parestesia, cefalea, ageusia, disgeusia, somnolencia, letargo, trastorno del equilibrio, disfonía; Poco frecuentes: accidente cerebrovascular, episodio isquémico transitorio, amnesia, coordinación anormal, ataxia, síncope; No conocidos: convulsiones.
Trastornos oculares	Frecuentes: visión borrosa, cataratas; Poco frecuentes: conjuntivitis, aumento del lagrimeo; No conocidos: coriorretinopatía, glaucoma.
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes: vértigo.
Trastornos cardíacos	Frecuentes: fibrilación auricular, extrasístoles supraventriculares, taquicardia, palpitaciones; Poco frecuentes: isquemia miocárdica, bradicardia; No conocidos: insuficiencia cardíaca congestiva.
Trastornos vasculares	Frecuentes: reacciones tromboembólicas venosas, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar, hipertensión, hipotensión, sofocos, aumento de la tensión arterial, descenso de la tensión arterial diastólica; No conocidos: púrpura, hematomas.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes: bronquitis, tos, disnea, dolor faringolaríngeo, ronquera, hipo.
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes: estreñimiento; Frecuentes: vómitos, diarrea, náuseas, dispepsia, estomatitis, gastritis, dolor abdominal, boca seca, distensión abdominal,

	<p>flatulencia;</p> <p>No conocidos: pancreatitis, perforación gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal, úlcera gastrointestinal.</p>
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes: resultados anómalos en las pruebas de la función hepática, aumento de los niveles de alanina aminotransferasa.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<p>Frecuentes: sarpullido, eritema, hiperhidrosis, prurito, xerosis cutánea, alopecia;</p> <p>Poco frecuentes: urticaria; No conocidos: atrofia cutánea, acné.</p>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<p>Muy frecuentes: debilidad muscular, espasmos musculares;</p> <p>Frecuentes: miopatía, dolor musculoesquelético, artralgia, dolor en las extremidades;</p> <p>No conocidos: fractura patológica, osteonecrosis, osteoporosis, rotura tendinosa.</p>
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes: poliaquiuria; Poco frecuentes: insuficiencia renal.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<p>Muy frecuentes: fatiga, astenia, edema (que incluye edema periférico y facial); Frecuentes: dolor, inflamación de las mucosas, pirexia, escalofríos, malestar;</p> <p>No conocidos: problemas de cicatrización.</p>
Exploraciones complementarias	Frecuentes: pérdida de peso, aumento de peso.

Descripción de determinadas reacciones adversas Antes de utilizar Neofordex combinado con cualquier otro medicamento, se debe consultar la Ficha Técnica o el Resumen de las Características del Producto.

La tasa de incidencia de algunas reacciones adversas varía dependiendo de la combinación de tratamientos utilizado.

La combinación de lenalidomida con dexametasona en pacientes con mieloma múltiple recidivante o que no responden al tratamiento se asocia a una mayor incidencia de neutropenia de grado 4 (5,1 % en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona frente al 0,6 % en los pacientes tratados con placebo/dexametasona). Se observaron episodios de neutropenia febril de grado 4 de forma poco frecuente (0,6 % en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona frente al 0,0 % en los pacientes tratados con placebo/dexametasona). Se notificó una incidencia similar de neutropenia de grado alto en los pacientes de diagnóstico reciente tratados con la combinación de lenalidomida y dexametasona.

Se produjo neutropenia en el 45,3 % de los pacientes con mieloma múltiple recidivante y que no responde al tratamiento tratados con dosis bajas de dexametasona más pomalidomida (Pom + LD-Dex) y en el 19,5 % de los

pacientes que habían recibido dosis elevadas de dexametasona (HD-Dex). La neutropenia fue de grado 3 o 4 en el 41,7 % de los pacientes que recibieron Pom + LD-Dex, comparado con el 14,8 % que recibieron HD-Dex. En los pacientes tratados con Pom + LD-Dex, la neutropenia raramente fue grave (2,0 % de los pacientes), no condujo a la suspensión del tratamiento, estaba asociada con una interrupción del tratamiento en el 21,0 % de los pacientes y con una reducción de la dosis en el 7,7 % de los pacientes. La neutropenia febril (NF) ocurrió en el 6,7 % de los pacientes que recibieron Pom + LD-Dex pero en ninguno de los pacientes que recibieron HD-Dex. Todos los casos fueron de grado 3 o 4. En el 4,0 % de los pacientes se notificó NF grave. La FN estaba asociada con una interrupción de la dosis en el 3,7 % de los pacientes y con una reducción de la dosis en 1,3 % de los pacientes, no siendo necesaria la suspensión del tratamiento.

La combinación de dexametasona con lenalidomida en pacientes con mieloma múltiple recidivante o que no responde al tratamiento se asocia a una mayor incidencia de trombocitopenia de grado 3 y grado 4 (9,9 % y 1,4 %, respectivamente, en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona frente al 2,3 % y 0,0 % en los pacientes tratados con placebo/dexametasona). Se notificó una incidencia similar de trombocitopenia de grado alto en los pacientes recientemente diagnosticados tratados con la combinación de lenalidomida y dexametasona. Se produjo trombocitopenia en el 27,0 % de los pacientes con mieloma múltiple recidivante y que no responde al tratamiento tratados con Pom + LD-Dex y en el 26,8 % de los pacientes que habían recibido HD-Dex. La trombocitopenia fue de grado 3 o 4 en el 20,7 % de los pacientes que habían recibido Pom + LD-Dex y en el 24,2 % de los que habían recibido HD-Dex. En los pacientes tratados con Pom + LD-Dex, la trombocitopenia fue grave en el 1,7 % de los pacientes, condujo a la reducción de la dosis en el 6,3 % de los pacientes, a la interrupción de la dosis en el 8 % de los pacientes y a la suspensión del tratamiento en el 0,7 % de los pacientes.

La combinación de lenalidomida, talidomida o pomalidomida con dexametasona se asocia a un mayor riesgo de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar en pacientes con mieloma múltiple. La administración concomitante de medicamentos eritropoyéticos o los antecedentes de trombosis venosa profunda también pueden aumentar el riesgo de trombosis en estos pacientes.

Se pueden observar reacciones de neuropatía periférica de grado bajo, predominantemente parestesia de grado 1, solo con dexametasona en hasta el 34 % de los pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticados. Sin embargo, tanto la incidencia como la gravedad de la neuropatía periférica

aumentan con la administración concomitante de bortezomib o talidomida. En un estudio, el 10,7 % de los pacientes tratados con talidomida y dexametasona experimentó reacciones neuropáticas de grado 3/4, frente al 0,9 % de los pacientes tratados solo con dexametasona.

Interacciones:

Efectos de otros medicamentos sobre la dexametasona La dexametasona es metabolizada por la enzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4) y transportada por la glicoproteína P (P-gp, también llamada MDR1). La administración concomitante de dexametasona con inductores o inhibidores de CYP3A4 o de P-gp puede reducir o aumentar la concentración de dexametasona en plasma, respectivamente.

Las siguientes combinaciones se deben emplear con precaución porque provocan cambios en la farmacocinética de la dexametasona:

- Medicamentos que pueden reducir la concentración de dexametasona en plasma:
 - Aminoglutetimida, porque reduce la eficacia de la dexametasona al aumentar su metabolismo hepático.
 - Antiepilépticos que son inductores de las enzimas hepáticas: carbamazepina, fosfenitoína, fenobarbital, fenitoína y primidona, por la reducción de los niveles de dexametasona en plasma y, por tanto, de su eficacia.
 - Con la rifampicina, porque reduce la concentración de dexametasona en plasma y su eficacia al aumentar su metabolismo hepático.
 - Medicamentos gastrointestinales tópicos, antiácidos y carbono activado, además de con la colestiramina, porque reduce la absorción intestinal de la dexametasona. La administración de estos medicamentos y de Neofordex se debe espaciar al menos dos horas.
 - Efedrina, por la reducción de los niveles de dexametasona en plasma por el mayor aclaramiento metabólico

- Medicamentos que pueden aumentar la concentración de dexametasona en plasma:
 - Aprepitant y fosaprepitant, porque aumentan la concentración de dexametasona en plasma al reducir su metabolismo hepático.

- Claritromicina, eritromicina, telitromicina, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, nelfinavir y ritonavir: aumentan la concentración de dexametasona en plasma porque estos inhibidores enzimáticos reducen su metabolismo hepático.

Efectos de la dexametasona sobre otros medicamentos La dexametasona es un inductor moderado de CYP3A4 y de P-gp. La administración concomitante de dexametasona con sustancias que metabolizadas por CYP3A4 o transportadas por P-gp podría provocar un mayor aclaramiento y reducir las concentraciones en plasma de estas sustancias:

- Anticonceptivos orales, ya que no cabe descartar que la eficacia de los anticonceptivos orales se reduzca durante el tratamiento. No se han realizado estudios de interacciones con los anticonceptivos orales. Se deben tomar medidas eficaces para prevenir el embarazo. También puede reducir la eficacia de la terapia de sustitución hormonal.
- Anticoagulantes orales, por el posible efecto de los corticosteroides sobre el metabolismo del anticoagulante oral y sobre los factores de coagulación, además del riesgo de hemorragia (mucosa del aparato digestivo, fragilidad vascular) del tratamiento con dexametasona sola a dosis elevadas o durante periodos de tratamiento superiores a 10 días. Cuando es necesario administrar la combinación, se debe reforzar la supervisión y controlar los parámetros de coagulación después de la primera semana y posteriormente cada dos semanas de tratamiento y, además, después de finalizar el tratamiento.
- Docetaxel y ciclofosfamida, porque reduce sus niveles en plasma por inducción de CYP3A y P-gp.
- Lapatinib, por la mayor hepatotoxicidad del lapatinib probablemente por inducción del metabolismo por CYP3A4.
- Ciclosporina, por la reducción de la biodisponibilidad de la ciclosporina y de los niveles en plasma. La ciclosporina también puede aumentar la captación intracelular de la dexametasona. Además, se han notificado convulsiones con el uso concurrente de dexametasona y ciclosporina. Se debe evitar el uso concomitante de dexametasona y ciclosporina.
- Midazolam, por una reducción de los niveles en plasma de midazolam por inducción de CYP3A4. Puede reducir la eficacia de midazolam.
- Ivermectina, por la reducción de los niveles en plasma de ivermectina. Antes de usar dexametasona se debe concluir satisfactoriamente la erradicación de parásitos.

- Rifabutina, por la reducción de los niveles en plasma de rifabutina por inducción de CYP3A4 intestinal y hepático.
- Indinavir, por la fuerte reducción de los niveles en plasma de indinavir por inducción del CYP3A4 intestinal.
- Eritromicina, por el mayor metabolismo de la eritromicina en los pacientes no portadores del alelo CYP3A5*1 después del tratamiento con dexametasona.
- Isoniazida, porque los glucocorticoides pueden reducir las concentraciones en plasma de isoniazida, probablemente por estimulación del metabolismo hepático de la isoniazida y por reducción del metabolismo de los glucocorticoides.
- Praziquantel, por la reducción de las concentraciones en plasma de praziquantel por el aumento de su metabolismo hepático por la dexametasona, con riesgo de fracaso del tratamiento. El tratamiento con los dos medicamentos se debe espaciar al menos una semana.

La administración diaria repetida de dexametasona también reduce los niveles de dexametasona en plasma por inducción de CYP3A4 y P-gp. No es necesario ajustar la dosis en el tratamiento del mieloma múltiple. La dexametasona no presenta interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas con talidomida, lenalidomida, pomalidomida, bortezomib, vincristina o doxorubicina.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe ser iniciado y controlado bajo supervisión de médicos con experiencia en el manejo del mieloma múltiple.

Posología

La dosis y la frecuencia de administración dependen del protocolo terapéutico y los tratamientos asociados. La administración de Neofordex debe seguir las instrucciones para la administración de dexametasona cuando estén descritas en la Ficha Técnica o en el Resumen de las Características del Producto de los tratamientos asociados. En caso contrario, deben seguirse los protocolos y directrices de tratamiento locales o internacionales. El médico prescriptor del medicamento debe analizar cuidadosamente qué dosis de dexametasona debe utilizar, tomando en consideración el estado y la fase de la enfermedad del paciente.

La posología habitual de la dexametasona es de 40 mg una vez por cada día de administración.

Al finalizar el tratamiento, la dosis de dexametasona se debe reducir gradualmente hasta abandonarla por completo.

Pacientes de edad avanzada

En los pacientes de edad avanzada y/o con un estado debilitado, la dosis diaria se puede reducir a 20 mg de dexametasona, de acuerdo con la pauta de tratamiento adecuada.

Insuficiencia hepática o renal

Los pacientes con insuficiencia hepática o renal requieren un seguimiento adecuado; los pacientes con insuficiencia hepática se deben medicar con precaución, ya que no existen datos para esta población de pacientes.

Población pediátrica

No existe un uso relevante de Neofordex en la población pediátrica para la indicación de mieloma múltiple.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica y nueva concentración
- Inserto y Resumen de las Características del Producto allegado bajo radicado No. 2017191878

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia con la siguiente información:

Composición:

Cada tableta contiene Dexametasona Acetato 44,30 mg (equivalente a 40 mg de dexametasona base)

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones:

Neofordex está indicado en adultos para el tratamiento del mieloma múltiple sintomático, combinado con otros medicamentos

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
Enfermedad vírica activa (especialmente hepatitis vírica, herpes, varicela, herpes zóster).

Psicosis no controlada.

Cuando Neofordex se administra combinado con otros medicamentos, se deben consultar las contraindicaciones adicionales en sus Fichas Técnicas o Resúmenes de las Características del Producto

Precauciones y advertencias:

Neofordex es un glucocorticoide de dosis elevada, lo que debe tenerse en cuenta durante el seguimiento del paciente. El beneficio del tratamiento con dexametasona se debe evaluar con prudencia y de manera constante frente a los riesgos reales y posibles.

Riesgo de infección

El tratamiento con dexametasona de dosis elevadas aumenta el riesgo de infecciones graves, en particular las provocadas por bacterias, hongos y/o parásitos. Estas infecciones también pueden ser provocadas por microorganismos que raramente son patógenos en circunstancias normales (infecciones oportunistas). El tratamiento con dexametasona puede ocultar los signos de las primeras fases de una infección.

Antes de iniciar el tratamiento, se deben eliminar todas las fuentes de infección, especialmente de tuberculosis. Durante el tratamiento, los pacientes deben someterse a una estrecha vigilancia para detectar infecciones, especialmente la neumonía, que aparece con frecuencia. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y los síntomas de la neumonía y recomendarles que acudan al médico en caso de que aparezcan. En caso de una enfermedad infecciosa activa, se debe añadir un tratamiento antiinfeccioso adecuado al tratamiento con Neofordex.

En los casos de tuberculosis previa con secuelas radiológicas importantes o si no hay seguridad de que se hubiese seguido un tratamiento completo de

seis meses con rifampicina, es necesario instaurar un tratamiento profiláctico contra la tuberculosis.

Existe riesgo de estrongiloidiasis grave. Los pacientes de zonas endémicas (regiones tropicales y subtropicales, sur de Europa) deben someterse a análisis de heces y, si fuera necesario, a un tratamiento de erradicación del parásito antes de iniciar el tratamiento con dexametasona.

Algunas enfermedades víricas (varicela, sarampión) pueden agravarse en los pacientes a los que se administra tratamiento con glucocorticoides o a los que se hubieran administrado glucocorticoides durante los 3 meses anteriores. Los pacientes deben evitar el contacto con personas afectadas de varicela o sarampión. Los pacientes inmunocomprometidos que no hayan padecido anteriormente la varicela o el sarampión están expuestos a un riesgo mayor. Si estos pacientes han entrado en contacto con personas enfermas de varicela o sarampión, debe iniciarse un tratamiento preventivo con inmunoglobulinas intravenosas normales o una inmunización pasiva con inmunoglobulina contra varicela zóster (VZIG). Se debe recomendar a los pacientes expuestos que acudan al médico lo antes posible.

Neofordex no se debe emplear con vacunas vivas atenuadas. Por lo general es posible vacunar con vacunas inactivadas. Sin embargo, la respuesta inmunitaria y por tanto el efecto de la vacunación pueden verse reducidos por las altas dosis de glucocorticoides.

La dexametasona puede inhibir la reacción cutánea en la prueba de alergia. También puede afectar a la prueba de nitrozul de tetrazolio (NBT) para la detección de infecciones bacterianas y provocar resultados falsos negativos.

Trastornos psiquiátricos

Se debe advertir a los pacientes y/o los cuidadores que pueden producirse reacciones adversas psiquiátricas potencialmente graves con los esteroides sistémicos. Los síntomas aparecen habitualmente a los pocos días o semanas de iniciar el tratamiento. Los riesgos pueden ser mayores con dosis elevadas, aunque los niveles de las dosis no permiten predecir el inicio, el tipo, la gravedad ni la duración de las reacciones. La mayoría de los casos se recuperan después de reducir o interrumpir la administración, aunque puede ser necesario iniciar un tratamiento específico. Se debe aconsejar a los pacientes/cuidadores que acudan al médico si aparecen

síntomas psicológicos preocupantes, especialmente si se sospecha de estados depresivos o de tendencias suicidas. Los pacientes/cuidadores también deben mantenerse alerta ante las posibles alteraciones psiquiátricas que pueden producirse durante o inmediatamente después de reducir/interrumpir la administración de esteroides sistémicos, aunque estas reacciones no se han notificado con frecuencia.

Se deben tomar precauciones especiales al considerar el empleo de corticosteroides sistémicos en pacientes que padezcan o hayan padecido, ellos o sus parientes en primer grado, trastornos afectivos graves, como enfermedades depresivas o maniacodepresivas y psicosis esteroideas previas, entre otras.

El insomnio se puede reducir administrando Neofordex por la mañana.

Trastornos gastrointestinales

Antes de iniciar la administración de los corticosteroides es preciso iniciar un tratamiento para las úlceras gástricas o duodenales activas. Se debe examinar la aplicación de una profilaxis adecuada para los pacientes con antecedentes o factores de riesgo de úlcera, hemorragia o perforación gástrica o duodenal. Se debe efectuar un seguimiento clínico de los pacientes, también por endoscopia.

Trastornos oculares

El tratamiento sistémico con glucocorticoides puede inducir coriorretinopatía, la cual puede tener como resultado alteración de la visión, incluida pérdida de visión.

El uso prolongado de corticosteroides puede provocar cataratas subcapsulares, glaucoma con posible lesión de los nervios ópticos, a la vez que puede potenciar la aparición de infecciones oculares fúngicas o víricas secundarias. Se deben tomar precauciones especiales a la hora de tratar a los pacientes con glaucoma (o con antecedentes familiares de glaucoma) así como a los que padecen herpes ocular simple, debido a la posibilidad de perforación corneal.

Tendinitis

Los corticosteroides pueden favorecer la aparición de tendinitis y, en casos excepcionales, de rotura del tendón afectado. Este riesgo se incrementa con

el uso concomitante de fluoroquinolonas y en pacientes de diálisis con hiperparatiroidismo secundario o después de un trasplante de riñón.

Pacientes de edad avanzada

Las reacciones adversas frecuentes a los corticosteroides sistémicos pueden estar asociadas a consecuencias más graves en los pacientes de edad avanzada, especialmente a osteoporosis, hipertensión, hipopotasemia, diabetes, propensión a las infecciones y adelgazamiento de la piel. Es necesaria una supervisión clínica atenta para evitar las reacciones potencialmente mortales.

Seguimiento

El uso de corticosteroides requiere un seguimiento adecuado de los pacientes con colitis ulcerosa (debido al riesgo de perforación), anastomosis intestinales recientes, diverticulitis, infarto de miocardio reciente (riesgo de rotura de la pared libre del ventrículo izquierdo), diabetes mellitus (o antecedentes familiares), insuficiencia renal, insuficiencia hepática, osteoporosis y miastenia grave.

Tratamiento a largo plazo

Durante el tratamiento, se debe seguir una dieta pobre en azúcares simples y rica en proteína debido al efecto hiperglucemiante de los corticosteroides y a su estimulación del catabolismo proteínico con balance de nitrógeno negativo.

La retención de agua y sodio es frecuente y puede provocar hipertensión. Se debe reducir el aporte de sodio y controlar la tensión arterial. Hay que prestar especial atención a la hora de tratar a los pacientes con insuficiencia renal, hipertensión o insuficiencia cardíaca congestiva.

Durante el tratamiento se deben controlar los niveles de potasio. Se deben administrar suplementos de potasio, especialmente, cuando exista riesgo de arritmia cardíaca o con la administración concomitante de medicamentos que provocan hipopotasemia.

El tratamiento con glucocorticoides puede atenuar el efecto del tratamiento antidiabético y antihipertensor. Es posible que se deba aumentar la dosis de insulina, de los medicamentos antidiabéticos y de los fármacos antihipertensores orales.

Dependiendo de la duración del tratamiento, el metabolismo del calcio puede verse afectado. Es preciso controlar los niveles de calcio y vitamina D. Se debe analizar el uso de bifosfonatos en los pacientes a los que aún no se les hayan recetado para la enfermedad ósea relacionada con el mieloma múltiple, especialmente si presentan factores de riesgo de osteoporosis.

Intolerancia a la lactosa

Neofordex contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Uso combinado con otro(s) tratamiento(s) para el mieloma múltiple

Cuando Neofordex se administra combinado con otros medicamentos, se debe consultar la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto de dichos medicamentos antes de iniciar el tratamiento con Neofordex.

Cuando Neofordex se usa combinado con teratógenos conocidos (por ejemplo, talidomida, lenalidomida, pomalidomida, plerixafor), se debe prestar especial atención a la realización de pruebas y la prevención del embarazo.

Acontecimientos tromboembólicos venosos y arteriales En los pacientes con mieloma múltiple, la combinación de dexametasona con talidomida y sus análogos está asociada a un mayor riesgo de tromboembolia venosa (predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) y tromboembolia arterial (predominantemente infarto de miocardio y acontecimiento cerebrovascular).

Por consiguiente, los pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolia (por ejemplo, trombosis previa) deben ser supervisados atentamente. Es preciso tomar medidas para intentar reducir todos los factores de riesgo modificables (por ejemplo, tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia). La administración concomitante de medicamentos eritropoyéticos también puede incrementar el riesgo de trombosis en estos pacientes. Por tanto, los medicamentos eritropoyéticos u otros medicamentos que pueden aumentar el riesgo de trombosis, como los tratamientos de sustitución hormonal, deben ser empleados con precaución en los pacientes afectados de mieloma múltiple que reciben dexametasona con talidomida y sus análogos. Cuando se alcance una concentración de

hemoglobina superior a 12 g/dl se debe suspender el tratamiento con los medicamentos eritropoyéticos.

Se recomienda a los pacientes y a los médicos mantenerse alerta frente a los signos y los síntomas de la tromboembolia. Se debe aconsejar a los pacientes que acudan al médico si presentan síntomas como disnea, dolor en el pecho o hinchazón de brazos o piernas. Se debe recomendar el seguimiento de un tratamiento antitrombótico profiláctico, especialmente en pacientes que presentan otros factores de riesgo de trombosis. La decisión de aplicar medidas profilácticas antitrombóticas debe adoptarse tras evaluar cuidadosamente los factores de riesgo subyacentes de cada paciente.

Si el paciente experimenta episodios tromboembólicos, debe interrumpirse el tratamiento e iniciar una terapia anticoagulante. Una vez que se haya estabilizado al paciente con el tratamiento anticoagulante y se hayan resuelto todas las complicaciones del episodio tromboembólico, es posible volver a iniciar el tratamiento con dexametasona y talidomida o sus análogos a la dosis inicial, dependiendo de la evaluación de la relación riesgo/beneficio. El paciente debe continuar la terapia anticoagulante durante todo el tratamiento con dexametasona y talidomida o sus análogos.

Neutropenia y trombocitopenia

La combinación de dexametasona y lenalidomida en pacientes con mieloma múltiple está asociada a una mayor incidencia de neutropenia de grado 4 (5,1 % en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona frente al 0,6 % en los pacientes tratados con placebo/dexametasona). Los episodios observados de neutropenia febril de grado 4 fueron poco frecuentes (0,6 % en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona frente al 0,0 % en los pacientes tratados con placebo/dexametasona. La neutropenia fue la reacción adversa hematológica de grado 3 o 4 más notificada de forma más frecuente en pacientes con mieloma múltiple recidivante/que no responde al tratamiento tratados con la combinación de dexametasona con pomalidomida. Los pacientes deben someterse a controles para detectar la aparición de reacciones adversas, especialmente neutropenia. Es preciso advertir a los pacientes que deben notificar los episodios febriles lo antes posible. Puede ser necesario reducir la dosis de lenalidomida o pomalidomida. En caso de neutropenia, el médico debe considerar el uso de factores de crecimiento en el manejo de los pacientes.

La combinación de dexametasona y lenalidomida en pacientes con mieloma múltiple está asociada a una mayor incidencia de trombocitopenia de grado 3 y grado 4 (9,9 % y 1,4 %, respectivamente, en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona frente al 2,3 % y 0,0 % en los pacientes tratados con placebo/dexametasona). La trombocitopenia también fue una reacción notificada de forma muy frecuente en pacientes con mieloma múltiple recidivante/que no responde al tratamiento tratados con la combinación de dexametasona y pomalidomida. Se recomienda a los pacientes y a los médicos mantenerse alerta frente a los signos y los síntomas de hemorragia, como petequias y epistaxis, especialmente en caso de tratamiento concomitante que pueda provocar hemorragias. Puede ser necesario reducir la dosis de lenalidomida o pomalidomida.

Se debe efectuar un hemograma completo, que incluya el número de glóbulos blancos con recuento diferencial, número de plaquetas, hemoglobina y hematocrito a nivel inicial, todas las semanas durante las 8 primeras semanas del tratamiento con dexametasona/lenalidomida, y a continuación mensualmente para controlar las citopenias.

Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas a Neofordex corresponden al perfil de seguridad predecible de los glucocorticoides. Muy frecuentemente se puede producir hiperglucemia, insomnio, dolor muscular y debilidad, astenia, fatiga, edema y aumento de peso. Las reacciones adversas menos frecuentes pero graves incluyen neumonía y otras infecciones y trastornos psiquiátricos. Combinado con la talidomida o sus análogos, las reacciones adversas más frecuentes fueron episodios tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar y mielosupresión, concretamente neutropenia y trombocitopenia.

La incidencia de las reacciones adversas predecibles, como atrofia suprarrenal, guarda relación con la dosis, el tiempo de administración y la duración del tratamiento.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en los pacientes tratados con dexametasona se incluyen a continuación según el sistema de clasificación de órganos y frecuencia. Los datos provienen de la experiencia histórica y los estudios clínicos en pacientes con mieloma múltiple en los que la

dexametasona se usó como monoterapia o combinada con un placebo. La frecuencia de las reacciones adversas se define de la forma siguiente: 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 ($< 1/10\ 000$), no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Frecuentes: neumonía, herpes zóster, infección de las vías respiratorias superiores, infección de las vías respiratorias inferiores, candidiasis oral, infección fúngica oral, infección de las vías urinarias, herpes simple, candidiasis; No conocidas: infección, septicemia.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes: neutropenia, anemia, trombocitopenia, linfopenia, leucopenia, leucocitosis; Poco frecuentes: neutropenia febril, pancitopenia, coagulopatía
Trastornos endocrinos	Frecuentes: síndrome de Cushing; Poco frecuentes: hipotiroidismo; No conocidos: atrofia suprarrenal, síndrome por privación de esteroides, insuficiencia suprarrenal, hirsutismo, irregularidades menstruales.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes: hiperglucemia; Frecuentes: hipopotasemia, diabetes mellitus, anorexia, aumento del apetito o inapetencia, hipoalbuminemia, retención de líquidos, hiperuricemia; Poco frecuentes: deshidratación, hipocalcemia, hipomagnesemia; No conocidos: menor tolerancia a la glucosa, retención de sodio, alcalosis metabólica.
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes: insomnio; Frecuentes: depresión, ansiedad, agresión, estado de confusión, irritabilidad, nerviosismo, alteración del estado de ánimo, agitación, estado de ánimo eufórico; Poco frecuentes: cambios de humor, alucinaciones; No conocidos: manía, psicosis, alteraciones de la conducta.
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: neuropatía periférica, mareos, hiperactividad psicomotora, trastornos de la atención, deterioro de la memoria, temblor, parestesia, cefalea, ageusia, disgeusia, somnolencia, letargo, trastorno del equilibrio, disfonía; Poco frecuentes: accidente cerebrovascular, episodio isquémico transitorio, amnesia, coordinación anormal, ataxia, síncope; No conocidos: convulsiones.
Trastornos oculares	Frecuentes: visión borrosa, cataratas; Poco frecuentes: conjuntivitis, aumento del lagrimeo; No conocidos: coriorretinopatía, glaucoma.
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes: vértigo.
Trastornos cardiacos	Frecuentes: fibrilación auricular, extrasístoles

	<p>supraventriculares, taquicardia, palpitaciones; Poco frecuentes: isquemia miocárdica, bradicardia; No conocidos: insuficiencia cardíaca congestiva.</p>
Trastornos vasculares	<p>Frecuentes: reacciones tromboembólicas venosas, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar, hipertensión, hipotensión, sofocos, aumento de la tensión arterial, descenso de la tensión arterial diastólica; No conocidos: púrpura, hematomas.</p>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<p>Frecuentes: bronquitis, tos, disnea, dolor faringolaríngeo, ronquera, hipo.</p>
Trastornos gastrointestinales	<p>Muy frecuentes: estreñimiento; Frecuentes: vómitos, diarrea, náuseas, dispepsia, estomatitis, gastritis, dolor abdominal, boca seca, distensión abdominal, flatulencia; No conocidos: pancreatitis, perforación gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal, úlcera gastrointestinal.</p>
Trastornos hepato biliares	<p>Frecuentes: resultados anómalos en las pruebas de la función hepática, aumento de los niveles de alanina aminotransferasa.</p>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<p>Frecuentes: sarpullido, eritema, hiperhidrosis, prurito, xerosis cutánea, alopecia; Poco frecuentes: urticaria; No conocidos: atrofia cutánea, acné.</p>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<p>Muy frecuentes: debilidad muscular, espasmos musculares; Frecuentes: miopatía, dolor musculoesquelético, artralgia, dolor en las extremidades; No conocidos: fractura patológica, osteonecrosis, osteoporosis, rotura tendinosa.</p>
Trastornos renales y urinarios	<p>Frecuentes: poliaquiuria; Poco frecuentes: insuficiencia renal.</p>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<p>Muy frecuentes: fatiga, astenia, edema (que incluye edema periférico y facial); Frecuentes: dolor, inflamación de las mucosas, pirexia, escalofríos, malestar; No conocidos: problemas de cicatrización.</p>
Exploraciones complementarias	<p>Frecuentes: pérdida de peso, aumento de peso.</p>

Descripción de determinadas reacciones adversas Antes de utilizar Neofordex combinado con cualquier otro medicamento, se debe consultar la Ficha Técnica o el Resumen de las Características del Producto.

La tasa de incidencia de algunas reacciones adversas varía dependiendo de la combinación de tratamientos utilizado.

La combinación de lenalidomida con dexametasona en pacientes con mieloma múltiple recidivante o que no responden al tratamiento se asocia a una mayor incidencia de neutropenia de grado 4 (5,1 % en los pacientes

tratados con lenalidomida/dexametasona frente al 0,6 % en los pacientes tratados con placebo/dexametasona). Se observaron episodios de neutropenia febril de grado 4 de forma poco frecuente (0,6 % en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona frente al 0,0 % en los pacientes tratados con placebo/dexametasona). Se notificó una incidencia similar de neutropenia de grado alto en los pacientes de diagnóstico reciente tratados con la combinación de lenalidomida y dexametasona.

Se produjo neutropenia en el 45,3 % de los pacientes con mieloma múltiple recidivante y que no responde al tratamiento tratados con dosis bajas de dexametasona más pomalidomida (Pom + LD-Dex) y en el 19,5 % de los pacientes que habían recibido dosis elevadas de dexametasona (HD-Dex). La neutropenia fue de grado 3 o 4 en el 41,7 % de los pacientes que recibieron Pom + LD-Dex, comparado con el 14,8 % que recibieron HD-Dex. En los pacientes tratados con Pom + LD-Dex, la neutropenia raramente fue grave (2,0 % de los pacientes), no condujo a la suspensión del tratamiento, estaba asociada con una interrupción del tratamiento en el 21,0 % de los pacientes y con una reducción de la dosis en el 7,7 % de los pacientes. La neutropenia febril (NF) ocurrió en el 6,7 % de los pacientes que recibieron Pom + LD-Dex pero en ninguno de los pacientes que recibieron HD-Dex. Todos los casos fueron de grado 3 o 4. En el 4,0 % de los pacientes se notificó NF grave. La FN estaba asociada con una interrupción de la dosis en el 3,7 % de los pacientes y con una reducción de la dosis en 1,3 % de los pacientes, no siendo necesaria la suspensión del tratamiento.

La combinación de dexametasona con lenalidomida en pacientes con mieloma múltiple recidivante o que no responde al tratamiento se asocia a una mayor incidencia de trombocitopenia de grado 3 y grado 4 (9,9 % y 1,4 %, respectivamente, en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona frente al 2,3 % y 0,0 % en los pacientes tratados con placebo/dexametasona). Se notificó una incidencia similar de trombocitopenia de grado alto en los pacientes recientemente diagnosticados tratados con la combinación de lenalidomida y dexametasona. Se produjo trombocitopenia en el 27,0 % de los pacientes con mieloma múltiple recidivante y que no responde al tratamiento tratados con Pom + LD-Dex y en el 26,8 % de los pacientes que habían recibido HD-Dex. La trombocitopenia fue de grado 3 o 4 en el 20,7 % de los pacientes que habían recibido Pom + LD-Dex y en el 24,2 % de los que habían recibido HD-Dex. En los pacientes tratados con Pom + LD-Dex, la trombocitopenia fue grave en el 1,7 % de los pacientes, condujo a la reducción de la dosis en el

6,3 % de los pacientes, a la interrupción de la dosis en el 8 % de los pacientes y a la suspensión del tratamiento en el 0,7 % de los pacientes.

La combinación de lenalidomida, talidomida o pomalidomida con dexametasona se asocia a un mayor riesgo de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar en pacientes con mieloma múltiple. La administración concomitante de medicamentos eritropoyéticos o los antecedentes de trombosis venosa profunda también pueden aumentar el riesgo de trombosis en estos pacientes.

Se pueden observar reacciones de neuropatía periférica de grado bajo, predominantemente parestesia de grado 1, solo con dexametasona en hasta el 34 % de los pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticados. Sin embargo, tanto la incidencia como la gravedad de la neuropatía periférica aumentan con la administración concomitante de bortezomib o talidomida. En un estudio, el 10,7 % de los pacientes tratados con talidomida y dexametasona experimentó reacciones neuropáticas de grado 3/4, frente al 0,9 % de los pacientes tratados solo con dexametasona.

Interacciones:

Efectos de otros medicamentos sobre la dexametasona La dexametasona es metabolizada por la enzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4) y transportada por la glicoproteína P (P-gp, también llamada MDR1). La administración concomitante de dexametasona con inductores o inhibidores de CYP3A4 o de P-gp puede reducir o aumentar la concentración de dexametasona en plasma, respectivamente.

Las siguientes combinaciones se deben emplear con precaución porque provocan cambios en la farmacocinética de la dexametasona:

- Medicamentos que pueden reducir la concentración de dexametasona en plasma:
 - Aminoglutetimida, porque reduce la eficacia de la dexametasona al aumentar su metabolismo hepático.
 - Antiepilépticos que son inductores de las enzimas hepáticas: carbamazepina, fosfenitoína, fenobarbital, fenitoína y primidona, por la reducción de los niveles de dexametasona en plasma y, por tanto, de su eficacia.

- Con la rifampicina, porque reduce la concentración de dexametasona en plasma y su eficacia al aumentar su metabolismo hepático.
 - Medicamentos gastrointestinales tópicos, antiácidos y carbono activado, además de con la colestiramina, porque reduce la absorción intestinal de la dexametasona. La administración de estos medicamentos y de Neofordex se debe espaciar al menos dos horas.
 - Efedrina, por la reducción de los niveles de dexametasona en plasma por el mayor aclaramiento metabólico
- Medicamentos que pueden aumentar la concentración de dexametasona en plasma:
- Aprepitant y fosaprepitant, porque aumentan la concentración de dexametasona en plasma al reducir su metabolismo hepático.
 - Claritromicina, eritromicina, telitromicina, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, nelfinavir y ritonavir: aumentan la concentración de dexametasona en plasma porque estos inhibidores enzimáticos reducen su metabolismo hepático.

Efectos de la dexametasona sobre otros medicamentos La dexametasona es un inductor moderado de CYP3A4 y de P-gp. La administración concomitante de dexametasona con sustancias que metabolizadas por CYP3A4 o transportadas por P-gp podría provocar un mayor aclaramiento y reducir las concentraciones en plasma de estas sustancias:

- Anticonceptivos orales, ya que no cabe descartar que la eficacia de los anticonceptivos orales se reduzca durante el tratamiento. No se han realizado estudios de interacciones con los anticonceptivos orales. Se deben tomar medidas eficaces para prevenir el embarazo. También puede reducir la eficacia de la terapia de sustitución hormonal.
- Anticoagulantes orales, por el posible efecto de los corticosteroides sobre el metabolismo del anticoagulante oral y sobre los factores de coagulación, además del riesgo de hemorragia (mucosa del aparato digestivo, fragilidad vascular) del tratamiento con dexametasona sola a dosis elevadas o durante periodos de tratamiento superiores a 10 días. Cuando es necesario administrar la combinación, se debe reforzar la supervisión y controlar los parámetros de coagulación después de la primera semana y posteriormente cada dos semanas de tratamiento y, además, después de finalizar el tratamiento.

- Docetaxel y ciclofosfamida, porque reduce sus niveles en plasma por inducción de CYP3A y P-gp.
- Lapatinib, por la mayor hepatotoxicidad del lapatinib probablemente por inducción del metabolismo por CYP3A4.
- Ciclosporina, por la reducción de la biodisponibilidad de la ciclosporina y de los niveles en plasma. La ciclosporina también puede aumentar la captación intracelular de la dexametasona. Además, se han notificado convulsiones con el uso concurrente de dexametasona y ciclosporina. Se debe evitar el uso concomitante de dexametasona y ciclosporina.
- Midazolam, por una reducción de los niveles en plasma de midazolam por inducción de CYP3A4. Puede reducir la eficacia de midazolam.
- Ivermectina, por la reducción de los niveles en plasma de ivermectina. Antes de usar dexametasona se debe concluir satisfactoriamente la erradicación de parásitos.
- Rifabutina, por la reducción de los niveles en plasma de rifabutina por inducción de CYP3A4 intestinal y hepático.
- Indinavir, por la fuerte reducción de los niveles en plasma de indinavir por inducción del CYP3A4 intestinal.
- Eritromicina, por el mayor metabolismo de la eritromicina en los pacientes no portadores del alelo CYP3A5*1 después del tratamiento con dexametasona.
- Isoniazida, porque los glucocorticoides pueden reducir las concentraciones en plasma de isoniazida, probablemente por estimulación del metabolismo hepático de la isoniazida y por reducción del metabolismo de los glucocorticoides.
- Praziquantel, por la reducción de las concentraciones en plasma de praziquantel por el aumento de su metabolismo hepático por la dexametasona, con riesgo de fracaso del tratamiento. El tratamiento con los dos medicamentos se debe espaciar al menos una semana.

La administración diaria repetida de dexametasona también reduce los niveles de dexametasona en plasma por inducción de CYP3A4 y P-gp. No es necesario ajustar la dosis en el tratamiento del mieloma múltiple. La dexametasona no presenta interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas con talidomida, lenalidomida, pomalidomida, bortezomib, vincristina o doxorubicina.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe ser iniciado y controlado bajo supervisión de médicos con experiencia en el manejo del mieloma múltiple.

Posología

La dosis y la frecuencia de administración dependen del protocolo terapéutico y los tratamientos asociados. La administración de Neofordex debe seguir las instrucciones para la administración de dexametasona cuando estén descritas en la Ficha Técnica o en el Resumen de las Características del Producto de los tratamientos asociados. En caso contrario, deben seguirse los protocolos y directrices de tratamiento locales o internacionales. El médico prescriptor del medicamento debe analizar cuidadosamente qué dosis de dexametasona debe utilizar, tomando en consideración el estado y la fase de la enfermedad del paciente.

La posología habitual de la dexametasona es de 40 mg una vez por cada día de administración.

Al finalizar el tratamiento, la dosis de dexametasona se debe reducir gradualmente hasta abandonarla por completo.

Pacientes de edad avanzada

En los pacientes de edad avanzada y/o con un estado debilitado, la dosis diaria se puede reducir a 20 mg de dexametasona, de acuerdo con la pauta de tratamiento adecuada.

Insuficiencia hepática o renal

Los pacientes con insuficiencia hepática o renal requieren un seguimiento adecuado; los pacientes con insuficiencia hepática se deben medicar con precaución, ya que no existen datos para esta población de pacientes.

Población pediátrica

No existe un uso relevante de Neofordex en la población pediátrica para la indicación de mieloma múltiple.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y el resumen de las características del producto allegado bajo radicado No. 2017191878

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N40 para tratamiento del mieloma múltiple sintomático, combinado con otros medicamentos.

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.

**3.1.5.4. NITYR COMPRIMIDOS 2 MG
NITYR COMPRIMIDOS 5 MG
NITYR COMPRIMIDOS 10 MG**

Expediente : 20138059
Radicado : 2017180907
Fecha : 12/12/2017
Interesado : Axon Pharma Colombia S.A.S.

Composición:

Cada comprimido contiene 2 mg de Nitisinona
Cada comprimido contiene 5 mg de Nitisinona
Cada comprimido contiene 10 mg de Nitisinona

Forma farmacéutica: Comprimido

Indicaciones: Nitisinona está indicada para el tratamiento de pacientes con diagnóstico confirmado, clínico, genético y paraclínico de tirosinemia tipo 1 (HT1) incluyendo al menos niveles de tirosina y succinil acetona. Este medicamento debe usarse junto con una dieta baja en proteínas, tirosina y fenilalanina.

Este producto debe ser prescrito y supervisado por un especialista en el manejo de pacientes con enfermedades metabólicas, y se debe realizar un seguimiento regular con revisiones periódicas de la evolución del paciente que permita establecer la calidad, eficacia y seguridad de la respuesta

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

Las madres que reciben Nitisinona no deben amamantar.

Precauciones y advertencias:

1. Niveles plasmáticos elevados de tirosina, Síntomas oculares, Retraso del Desarrollo y Placas Hiperqueratóticas Nitisinona es un inhibidor de la 4-hidroxifenil-piruvato dioxigenasa, una enzima en la vía metabólica de la tirosina. Por lo tanto, el tratamiento con Nityr puede causar un aumento en los niveles plasmáticos de tirosina en pacientes con HT-1. Mientras tome Nityr mantenga en forma concomitante la reducción en la dieta de tirosina y fenilalanina. No ajuste la dosis de Nityr para disminuir la concentración plasmática de tirosina. Mantenga los niveles plasmáticos de tirosina bajo 500 micromol/L. La restricción inadecuada de la ingesta de tirosina y fenilalanina puede generar aumentos en los niveles plasmáticos de tirosina y niveles más altos de 500 micromol / L pueden generar lo siguiente:

- En pacientes tratados con Nitisinona se han reportado síntomas y signos oculares incluyendo úlceras corneales, opacidades corneales, queratitis, conjuntivitis, dolor de ojo y fotofobia.

Por lo tanto, antes de iniciar el tratamiento con Nityr se debiera hacer un examen oftalmológico incluyendo el examen slit-lamp. Los pacientes que desarrollan fotofobia, dolor de ojo o signos de inflamación tales como enrojecimiento, hinchazón o ardor de ojos durante el tratamiento con Nityr debieran volver a examinarse con el examen slit-lamp y medir inmediatamente las concentraciones plasmáticas de tirosina.

- Grados variables de discapacidad intelectual y retraso en el desarrollo. En aquellos pacientes tratados con Nityr que muestran un cambio abrupto en el estado neurológico, realice una evaluación de laboratorio clínico que incluya la medición de los niveles plasmáticos de tirosina.
- Placas hiperqueratóticas dolorosas en las plantas y las palmas.

En aquellos pacientes con HT-1 tratados Nityr y que están con restricciones dietéticas y que desarrollan niveles de tirosina plasmática elevados, evaluar la ingesta dietaria de tirosina y fenilalanina

2. Leucopenia y Trombocitopenia severa

En estudios clínicos, los pacientes tratados con otra formulación oral de Nitisinona y restricción dietaria desarrollaron leucopenia transitoria (3%), trombocitopenia (3%) o ambos (1,5%). Un paciente que desarrolló leucopenia y trombocitopenia mejoró después de que la dosis de Nitisinona se redujo de 1 mg/kg a 0,5 mg/kg dos veces al día. Ningún paciente desarrolló infecciones o sangrado como

resultado de los episodios de leucopenia y trombocitopenia. Monitorear los recuentos de plaquetas y glóbulos blancos durante el tratamiento con Nityr.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más graves notificadas durante el tratamiento con Nitisinona fueron trombocitopenia, leucopenia, porfiria y molestias oculares/visuales asociadas con niveles elevados de tirosina. 14 pacientes experimentaron eventos oculares/visuales. La duración de los síntomas varió de 5 días a 2 años. 6 pacientes presentaron trombocitopenia, 3 de los cuales tenían recuentos de plaquetas 30.000/microL o menores. En 4 pacientes con trombocitopenia, los recuentos de plaquetas regresaron gradualmente a la normalidad (duración hasta 47 días) sin cambio en la dosis de nitisinona. Ningún paciente desarrolló infecciones o sangrado como resultado de los episodios de leucopenia y trombocitopenia. Las reacciones adversas más graves notificadas durante el tratamiento con nitisinona fueron trombocitopenia, leucopenia, porfiria y afecciones oculares / visuales asociadas con niveles elevados de tirosina. Catorce pacientes experimentaron eventos oculares/visuales. La duración de los síntomas varió de 5 días a 2 años. 6 pacientes presentaron trombocitopenia, de los cuales 3 tuvieron recuentos de plaquetas 30.000/microL o menores. En 4 pacientes con trombocitopenia, los recuentos de plaquetas regresaron gradualmente a la normalidad (duración hasta 47 días) sin cambio en la dosis de Nitisinona. Ningún paciente desarrolló infecciones o sangrado como resultado de los episodios de leucopenia y trombocitopenia.

Los pacientes con HT-1 tienen un mayor riesgo de desarrollar crisis porfíricas, neoplasias hepáticas e insuficiencia hepática que requieren un trasplante hepático. Estas complicaciones de HT-1 se observaron en pacientes tratados con Nitisinona durante una mediana de 22 meses durante el ensayo clínico (trasplante hepático 13%, insuficiencia hepática 7%, neoplasias hepáticas malignas 5%, neoplasias hepáticas benignas 3%, porfiria 1%).

Las reacciones adversas notificadas en menos del 1% de los pacientes incluyeron muerte, convulsiones, tumor cerebral, encefalopatía, hiperquinesia, cianosis, dolor abdominal, diarrea, enantema, hemorragia gastrointestinal, melena, enzimas hepáticas elevadas, agrandamiento del hígado, hipoglicemia, septicemia y bronquitis.

Interacciones:

Si Nityr es co-administrado con fármacos que son metabolizados por CYP2C9, puede ser necesario supervisión adicional debido a un potencial aumento de

exposición sistémica de estas drogas. El riesgo es dependiente del sustrato 2C9 particular y su perfil de reacción adversa

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La dosis de inicio recomendada de Nityr es 0,5 mg/kg oral 2 veces al día. Redondear hasta la dosis más cercana que pueda administrarse utilizando las dosis de los comprimidos disponibles.

Titular la dosis para cada paciente individualmente según necesidad basándose en la respuesta bioquímica y/o clínica.

Para pacientes, incluyendo pacientes pediátricos, que tengan dificultad para tragar los comprimidos intactos, Nityr puede ser desintegrada en agua y administrada usando una jeringa. Si los pacientes pueden tragar alimentos semi-sólidos, Nityr puede ser molido y mezclado con puré de manzana. La administración de Nityr con otros líquidos o alimentos no ha sido estudiada y no se recomienda.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial: Actualmente, la nitisinona se comercializa como Nityr® Comprimidos en los Estados Unidos de América (EE. UU.) y Canadá

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017180907
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 2017180907

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

3.1.5.5. CEFTRIAXONA INYECCIÓN

Expediente : 20139692

Radicado : 20181010126

Fecha : 22/01/2018
Interesado : Laboratorios Baxter S.A.

Composición:
Cada 50 mL de solución contienen Ceftriaxona sódica equivalente a Ceftriaxona 1 g (1g / 50 mL).

Forma farmacéutica: Solución inyectable (congelada)

Indicaciones:
ceftriaxona inyección está indicada para el tratamiento de las infecciones siguientes cuando están causadas por organismos susceptibles:

Infecciones de las vías respiratorias inferiores causadas por streptococcus pneumoniae, staphylococcus aureus, haemophilus influenzae, haemophilus parainfluenzae, klebsiella pneumoniae, escherichia coli, enterobacter aerogenes, proteus mirabilis o serratia marcescens.

Otitis media aguda bacteriana causada por streptococcus pneumoniae, haemophilus influenzae (incluyendo cepas productoras de beta-lactamasas) o moraxella catarrhalis (incluyendo cepas productoras de beta-lactamasas).

infecciones de la piel y de la estructura cutánea causadas por staphylococcus aureus, staphylococcus epidermidis, streptococcus pyogenes, estreptococos del grupo viridans, escherichia coli, enterobacter cloacae, klebsiella oxytoca, klebsiella pneumoniae, proteus mirabilis, morganella morganii, * pseudomonasaeruginosa, serratia marcescens, acinetobacter calcoaceticus, bacteroides fragilis* o especies de peptostreptococcus.

Infecciones de las vías urinarias (complicadas y no complicadas) causadas por escherichia coli, proteus mirabilis, proteus vulgaris, morganella morganii o klebsiella pneumoniae.

gonorrea sin complicaciones (cervical/uretral y rectal) causada por neisseria gonorrhoeae, incluyendo tanto las cepas productoras como las no productoras de penicilinasas; y gonorrea faríngea causada por cepas de neisseria gonorrhoeae no productoras de penicilinasas.

Enfermedad inflamatoria pélvica causada por neisseria gonorrhoeae. La ceftriaxona, al igual que otras cefalosporinas, no tiene actividad contra la chlamydia trachomatis. Por consiguiente, cuando se empleen cefalosporinas

para el tratamiento de pacientes con enfermedad inflamatoria pélvica y la chlamydia trachomatis sea uno de los presuntos patógenos, deberá agregarse el correspondiente tratamiento anti clamidia.

Septicemia bacteriana causada por staphylococcus aureus, streptococcus pneumoniae, escherichia coli, haemophilus influenzae o klebsiella pneumoniae.

Infecciones óseas y de las articulaciones causadas por staphylococcus aureus, streptococcus pneumoniae, escherichia coli, proteus mirabilis, klebsiella pneumoniae o especies de enterobacter.

Infecciones intraabdominales causadas por escherichia coli, klebsiella pneumoniae, bacteroides fragilis, especies de clostridium (nota: la mayoría de las cepas de clostridium difficile son resistentes) o especies de peptostreptococcus.

Meningitis causadas por haemophilus influenzae, neisseria meningitidis o streptococcus pneumoniae. La ceftriaxona también ha sido empleada con éxito en un número limitado de casos de meningitis e infección de derivación causadas por staphylococcus epidermidis* y escherichia coli.

Profilaxis quirúrgica: la administración preoperatoria de una única dosis de 1 g de ceftriaxona puede reducir la incidencia de infecciones postoperatorias en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos clasificados como contaminados o potencialmente contaminados (p.ej., histerectomía abdominal o vaginal o colecistectomía por colecistitis calculosa crónica en pacientes de alto riesgo, como los de más de 70 años de edad, con colecistitis aguda sin necesidad de tratamiento antimicrobiano, ictericia obstructiva o cálculos biliares en el conducto del colédoco) y en pacientes quirúrgicos en quienes la infección del lugar de la cirugía supondría un riesgo grave (p.ej., durante la cirugía de derivación de arteria coronaria). Aunque la ceftriaxona ha demostrado ser tan eficaz como la cefazolina en la prevención de infecciones tras la cirugía de derivación de arteria coronaria, no se han realizado ensayos controlados con placebo para evaluar ningún antibiótico cefalosporínico en la prevención de infecciones tras la cirugía de derivación de arteria coronaria.

Cuando se administra antes de los procedimientos quirúrgicos para los cuales está indicada, una única dosis de 1 g de ceftriaxona brinda protección contra la mayoría de infecciones debidas a organismos susceptibles en el transcurso del procedimiento.

Contraindicaciones:

Ceftriaxona Inyección está contraindicada en pacientes con alergia conocida a la clase de antibióticos cefalosporínicos. Las soluciones que contienen dextrosas pueden estar contraindicadas en pacientes con alergia conocida al maíz o a productos del maíz.

Neonatos (≤ 28 días)

Los neonatos con hiperbilirrubinemia, en especial los prematuros, no deben ser tratados con la Ceftriaxona Inyección. Estudios in vitro han demostrado que la ceftriaxona puede desplazar a la bilirrubina de su unión a la albúmina sérica, llevando a un posible riesgo de encefalopatía bilirrubínica en estos pacientes.

Ceftriaxona Inyección está contraindicada en neonatos que requieran (o que se prevé que requieran) tratamiento con soluciones intravenosas que contengan calcio, incluyendo infusiones continuas con calcio como la nutrición parenteral, debido al riesgo de precipitación de sal cálcica de ceftriaxona.

Precauciones y advertencias:

Advertencias:

Hipersensibilidad

Antes de iniciar el tratamiento con ceftriaxona inyección debe investigarse cuidadosamente si el paciente ha presentado previamente reacciones de hipersensibilidad a las cefalosporinas, penicilinas u otros medicamentos. Este producto debe administrarse con precaución a pacientes sensibles a la penicilina. Los antibióticos deben administrarse con precaución a cualquier paciente que haya demostrado alguna forma de alergia, en especial a medicamentos. Las reacciones de hipersensibilidad agudas pueden requerir el uso de epinefrina subcutánea y de otras medidas de emergencia.

Como con otras cefalosporinas, se han documentado reacciones anafilácticas con desenlaces fatales, aunque no se haya demostrado que el paciente fuera alérgico o hubiera sido expuesto previamente.

Interacción con productos que contienen calcio

No se debe diluir la Ceftriaxona Inyección con productos que contengan calcio, como solución de Ringer o solución de Hartmann, ya que pueden producir precipitado. La precipitación de ceftriaxona-calcio puede ocurrir también al mezclar en la misma línea de administración ceftriaxona con soluciones que contienen calcio. La ceftriaxona no debe administrarse simultáneamente con soluciones intravenosas que contengan calcio, incluyendo infusiones continuas

con calcio –como la nutrición parenteral- a través de un conector en Y. No obstante, en pacientes distintos a los neonatos, la ceftriaxona y las soluciones que contienen calcio pueden administrarse de forma secuencial si las líneas de infusión se lavan a fondo entre administraciones con uno de los líquidos compatibles. Estudios *in vitro* usando plasma de adultos y de la sangre del cordón umbilical de neonatos demostraron que éstos últimos presentaban mayor de riesgo de precipitación de ceftriaxona-calcio.

Clostridium difficile

Se ha documentado diarrea asociada con *Clostridium difficile* (DACD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo la Ceftriaxona Inyección, y puede variar en severidad desde diarrea leve a colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, lo que puede causar la proliferación del *C. difficile*.

El *C. difficile* produce toxinas A y B, las cuales contribuyen al desarrollo de DACD. Las cepas de *C. difficile* productoras de hipertoxicidad ocasionan una mayor morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía. Se deberá considerar DACD en todos los pacientes que presenten diarrea después del uso de antibióticos. Se requiere de una minuciosa historia clínica médica, ya que se ha informado que la DACD puede ocurrir incluso después que han pasado más de 2 meses desde la administración de los agentes antibacterianos.

Si se sospecha o se confirma la DACD, podría ser necesario suspender el uso del medicamento antibacteriano en curso no dirigido contra el *C. difficile*. Deberá adoptarse el correspondiente manejo de fluidos y electrolitos, suplemento de proteínas, tratamiento del *C. difficile* con medicamento antibacteriano y evaluación quirúrgica cuando estén clínicamente indicados.

Anemia hemolítica

Se ha observado anemia hemolítica inmunomediada en pacientes que recibían antibacterianos de la clase de las cefalosporinas, incluyendo ceftriaxona. Se han documentado casos severos de anemia hemolítica, incluyendo muertes, durante el tratamiento tanto de adultos como de niños. Si un paciente desarrolla una anemia mientras está recibiendo tratamiento con ceftriaxona, deberá considerarse el diagnóstico de anemia asociada a cefalosporinas y suspender la administración de ceftriaxona hasta que se determine la etiología.

Precauciones

Generales

Es improbable que la prescripción de Ceftriaxona Inyección en ausencia de una infección bacteriana demostrada o con sospechas fundadas o de una indicación profiláctica, proporcione algún beneficio al paciente, aumentando además el riesgo de desarrollo de bacterias resistentes a los medicamentos.

Aunque se han observado elevaciones temporales del BUN y de la creatinina sérica, en las dosis recomendadas, el potencial nefrotóxico de la ceftriaxona es similar al de otras cefalosporinas.

La ceftriaxona es excretada por vía biliar y renal. Por consiguiente, los pacientes con falla renal normalmente no requieren ajustes en la dosis cuando se administran las dosis habituales de Ceftriaxona Inyección.

Los ajustes de la dosis no deberían ser necesarios en pacientes con disfunción hepática; sin embargo, en pacientes con disfunción hepática y enfermedad renal significativa, se debe tener cuidado y la dosis de Ceftriaxona Inyección no debería exceder los 2 g diarios.

En raras ocasiones se han producido alteraciones en los tiempos de protrombina en pacientes tratados con ceftriaxona. Los pacientes con deterioro en la síntesis de la vitamina K o depósitos bajos de vitamina K (*p.ej.*, enfermedad hepática crónica y desnutrición) pueden requerir el monitoreo del tiempo de protrombina durante el tratamiento con Ceftriaxona Inyección. La administración de vitamina K (10 mg semanales) puede ser necesaria si el tiempo de protrombina se prolonga antes o durante el tratamiento.

El uso prolongado de Ceftriaxona Inyección puede producir una proliferación de organismos no susceptibles. Es esencial una cuidadosa observación del paciente. En el caso de que se produzca una superinfección durante el tratamiento, deberán tomarse las correspondientes medidas.

La Ceftriaxona Inyección debería prescribirse con precaución en individuos con un historial de enfermedad gastrointestinal, en especial colitis.

Se han documentado anomalías ecográficas en la vesícula de pacientes tratados con ceftriaxona; algunos de estos pacientes también tenían síntomas de la enfermedad de la vesícula. Estas anomalías aparecen en la ecografía como un eco sin sombra acústica que sugiere lodo o como un eco con sombra acústica que puede ser interpretada erróneamente como cálculos biliares. Se ha determinado

que la naturaleza química del material detectado en la ecografía es predominantemente sal cálcica de ceftriaxona. La condición parece ser temporal y reversible con la suspensión de la ceftriaxona y la institución de un manejo conservador. Por consiguiente, la Ceftriaxona Inyección deberá suspenderse en pacientes que desarrollen signos y síntomas que sugieran una enfermedad vesicular y/o de los hallazgos ecográficos descritos anteriormente.

En raros casos se ha documentado pancreatitis, posiblemente secundaria a obstrucción biliar, en pacientes tratados con ceftriaxona.

La mayoría de los pacientes presentaban factores de riesgo de estasis biliar y lodo biliar (un tratamiento importante previo, enfermedad severa, nutrición parenteral total). No puede descartarse el papel que como cofactor desempeñan los sedimentos biliares relacionados con la ceftriaxona.

Información para pacientes

Se debe informar a los pacientes que los medicamentos antibacterianos, incluyendo la Ceftriaxona Inyección sólo deben emplearse para tratar infecciones bacterianas, pues no sirven para tratar infecciones virales (*p.ej.*, el resfriado común). Cuando se prescribe la Ceftriaxona Inyección para tratar una infección bacteriana, se les debe indicar a los pacientes que sigan estrictamente las instrucciones, a pesar de que con frecuencia se sentirán mejor al poco tiempo de iniciar el tratamiento. Omitir dosis o no completar el curso completo del tratamiento, puede (1) reducir la eficacia del tratamiento inmediato y (2) aumentar la probabilidad de que la bacteria desarrolle resistencia y no pueda tratarse con Ceftriaxona Inyección u otros medicamentos antibacterianos en el futuro.

La diarrea es un problema frecuente causado por los antibióticos, la cual suele terminar tras suspender la administración del antibiótico. En ocasiones, después de haber iniciado el tratamiento con antibióticos, los pacientes pueden presentar heces acuosas o sueltas (con o sin calambres estomacales y fiebre) incluso hasta dos meses después de haber recibido la última dosis del medicamento antibiótico. Si esto ocurre, informe a los pacientes de que se comuniquen con un médico lo antes posible.

Carcinogénesis, mutagénesis y alteración de la fertilidad

Carcinogénesis

Considerando la duración máxima del tratamiento y la clase del compuesto, no se han realizado estudios de carcinogenicidad con ceftriaxona en animales. La duración máxima de los estudios de toxicidad animal fue de 6 meses.

Mutagénesis

Las pruebas de toxicología clínica incluyeron la prueba de Ames test, una prueba de micronúcleos y una prueba de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos cultivados in vitro con ceftriaxona. La ceftriaxona no mostró potencial de actividad mutagénica en estos estudios.

Alteración de la fertilidad

La ceftriaxona no produjo alteración de la fertilidad al ser administrada por vía intravenosa a ratas en dosis diarias hasta de 586 mg/kg/día, aproximadamente 20 veces la dosis clínica recomendada de 2 g/día.

Embarazo

Efectos teratogénicos

Embarazo categoría B.

Se han realizado estudios reproductivos en ratones y ratas en dosis hasta de 20 veces la dosis humana habitual sin que hubiera evidencia de embriotoxicidad, fetotoxicidad o teratogenicidad. En primates, no se demostró embriotoxicidad ni teratogenicidad en dosis de aproximadamente el triple de la dosis humana.

No obstante, no se dispone de estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios reproductivos en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana, este medicamento únicamente debería administrarse durante el embarazo si es claramente necesario.

Efectos no teratogénicos

En ratas, en los estudios del Segmento I (fertilidad y reproducción general) y Segmento III (perinatal y postnatal) con ceftriaxona administrada por vía intravenosa, no se apreciaron efectos adversos sobre diversos parámetros reproductivos durante la gestación y la lactancia, incluyendo crecimiento postnatal, comportamiento funcional y capacidad reproductiva de la descendencia, en dosis de 586 mg/kg/día o menores.

Madres lactantes

La ceftriaxona se excreta en la leche materna a bajas concentraciones. Se debe ejercer precaución al administrar Ceftriaxona Inyección a una mujer en periodo de lactancia.

Uso pediátrico

Se ha establecido la seguridad y la eficacia de Ceftriaxona Inyección en neonatos, lactantes y pacientes pediátricos con las dosis descritas en la sección

Posología y administración: Los estudios *in vitro* han demostrado que la ceftriaxona, al igual que otras cefalosporinas, puede desplazar la bilirrubina de la albúmina sérica. La Ceftriaxona Inyección no debe administrarse a neonatos con hiperbilirrubinemia, en especial los prematuros

Uso geriátrico

De la cantidad total de sujetos que participaron en los estudios clínicos de ceftriaxona, el 32% tenía 60 años o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad ni en la eficacia entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes, y otra experiencia clínica documentada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los ancianos y los pacientes más jóvenes, pero no puede descartarse una mayor sensibilidad de algunas personas mayores.

Los parámetros farmacocinéticos de ceftriaxona sólo se alteraron mínimamente en los pacientes geriátricos comparados con los sujetos, no siendo necesario realizar ajustes en la dosis para pacientes geriátricos con dosis de ceftriaxona de hasta 2 g por día.

Reacciones Adversas:

La ceftriaxona es bien tolerada en general. Las siguientes reacciones adversas fueron observadas en ensayos clínicos, las cuales fueron consideradas como relacionadas con el tratamiento con ceftriaxona o con etiología desconocida:

Reacciones Locales — dolor, induración y sensibilidad fueron el 1% total. Se documentó flebitis en <1% tras la administración intravenosa.

Hipersensibilidad — erupción cutánea (1,7%). Documentadas con menor frecuencia (<1%) fueron prurito, fiebre o escalofríos.

Hematológicas — eosinofilia (6%), trombocitosis (5.1%) y leucopenia (2.1%). Documentadas con menor frecuencia (<1%) fueron anemia, anemia hemolítica, neutropenia, linfopenia, trombocitopenia y prolongación del tiempo de protrombina.

Gastrointestinales — diarrea (2,7%). Documentadas con menor frecuencia (<1%) fueron náusea o vómito, y disgeusia. Se puede producir la aparición de síntomas de colitis pseudomembranosa tanto durante como después de un tratamiento antibacteriano

Hepáticas — elevaciones de la SGOT (3,1%) o de la SGPT (3,3%). Documentadas con menor frecuencia (<1%) fueron elevación de la fosfatasa alcalina y de la bilirrubina.

Renales — elevaciones del BUN (1,2%). Documentadas con menor frecuencia (<1%) fueron las elevaciones de la creatinina y la presencia de cilindros en la orina.

Sistema Nervioso Central — se ha documentado dolor de cabeza y mareo ocasionalmente (<1%).

GenitourinariaS: se ha documentado moniliasis o vaginitis ocasionalmente (<1%).

Diversas — se ha documentado diaforesis y rubor ocasionalmente (<1%).

Otras reacciones adversas raramente observadas (<0,1%) incluyen dolor abdominal, agranulocitosis, neumonitis alérgica, anafilaxis, basofilia, litiasis biliar, broncoespasmo, colitis, dispepsia, epistaxis, flatulencia, barro biliar, glicosuria, hematuria, ictericia, leucocitosis, linfocitosis, monocitosis, nefrolitiasis, palpitations, disminución del tiempo de protrombina, sedimentos renales, convulsiones y enfermedad del suero.

Experiencia posterior a la comercialización

Además de las reacciones adversas documentadas durante los ensayos clínicos, las siguientes experiencias adversas han sido documentadas durante la práctica clínica en pacientes tratados con ceftriaxona. En general, no se dispone de datos suficientes como para estimar su incidencia o establecer la causalidad. Se ha documentado un pequeño número de casos con desenlace fatal en los que la necropsia descubrió un material cristalino en pulmones y riñones de neonatos a quienes se les administraba ceftriaxona y líquidos que contenían calcio. En algunos de estos casos se usó la misma línea de infusión intravenosa para la ceftriaxona y los fluidos con calcio, observándose un precipitado en la línea de infusión intravenosa de algunos. Se ha documentado al menos la muerte de un neonato a quien se le administró ceftriaxona y fluidos que contenían calcio en distintos puntos temporales y mediante líneas intravenosas diferentes; no se observó material cristalino en la autopsia de este neonato. No se han producido reportes similares en otros pacientes distintos a neonatos.

Gastrointestinales: estomatitis y glositis.

Genitourinarias: oliguria.

Dermatológicas: exantema, dermatitis alérgica, urticaria, edema. Al igual que con muchos otros medicamentos, se han documentado casos aislamientos de reacciones adversas cutáneas severas (eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson o síndrome de Lyell/necrólisis epidérmica tóxica).

Reacciones adversas a la clase de las cefalosporinas

Además de las reacciones adversas citadas anteriormente, que han sido observadas en pacientes tratados con ceftriaxona, se han documentado las siguientes reacciones adversas y alteraciones en pruebas de laboratorio con antibióticos de la clase de las cefalosporinas:

Reacciones adversas

Reacciones alérgicas, fiebre, reacción similar a la enfermedad del suero, disfunción renal, nefropatía tóxica, hiperactividad reversible, hipertensión, disfunción hepática incluyendo colestasis, anemia aplásica, hemorragia y superinfección.

Alteraciones de pruebas de laboratorio

Prueba de Coombs directa positiva, reacción falsa positiva en prueba de glicosuria y elevación del LDH.

Varias cefalosporinas han sido implicadas en la aparición de convulsiones, especialmente en pacientes con insuficiencia renal, cuando no se redujo la dosis. Si se producen convulsiones asociadas con el tratamiento farmacológico, deberá suspender la administración del medicamento. Se puede administrar tratamiento anticonvulsivo en caso de que esté clínicamente indicado.

Interacciones:

Interacción con productos que contienen calcio

No se debe diluir la Ceftriaxona Inyección con productos que contengan calcio, como solución de Ringer o solución de Hartmann, ya que pueden producir precipitado. La precipitación de ceftriaxona-calcio puede ocurrir también al mezclar en la misma línea de administración ceftriaxona con soluciones que contienen calcio. La ceftriaxona no debe administrarse simultáneamente con soluciones intravenosas que contengan calcio, incluyendo infusiones continuas con calcio –como la nutrición parenteral- a través de un conector en Y. No obstante, en pacientes distintos a los neonatos, la ceftriaxona y las soluciones que contienen calcio pueden administrarse de forma secuencial si las líneas de infusión se lavan a fondo entre administraciones con uno de los líquidos

compatibles. Estudios in vitro usando plasma de adultos y de la sangre del cordón umbilical de neonatos demostraron que éstos últimos presentaban mayor de riesgo de precipitación de ceftriaxona-calcio.

No se han producido reportes de interacción entre la ceftriaxona y productos orales con calcio.

Alteraciones de pruebas de laboratorio

Prueba de Coombs directa positiva, reacción falsa positiva en prueba de glicosuria y elevación del LDH.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Pacientes pediátricos

Para el tratamiento de infecciones de la piel y de la estructura cutánea, la dosis diaria total recomendada es de 50 a 75 mg/kg administrados una vez al día (o divididos en dosis iguales dos veces al día). La dosis diaria total no debería exceder los 2 g.

Para el tratamiento de infecciones variadas graves, diferentes a la meningitis, la dosis diaria total recomendada es de 50 a 75 mg/kg, administrada en dosis fraccionadas cada 12 horas. La dosis diaria total no debería exceder los 2 g.

En el tratamiento de la meningitis se recomienda que la dosis inicial sea de 100 mg/kg (sin superar los 4 g). Por consiguiente, se recomienda una dosis diaria total de 100 mg/kg/día (sin superar los 4 g diarios). La dosis diaria puede administrarse una vez al día (o dividirse en dosis iguales cada 12 horas). La duración habitual del tratamiento oscila entre 7 y 14 días.

Neonatos

Los neonatos con hiperbilirrubinemia, en especial los prematuros, no deben ser tratados con Ceftriaxona Inyección

La ceftriaxona está contraindicada en neonatos que requieran (o que se prevé que requieran) tratamiento con soluciones intravenosas que contengan calcio, incluyendo infusiones continuas con calcio como la nutrición parenteral, debido al riesgo de precipitación de sal cálcica de ceftriaxona

Adultos

La dosis diaria habitual en adultos es de 1 a 2 g administrados una vez al día (o divididos en dosis iguales dos veces al día), dependiendo del tipo y gravedad de la infección. Para infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* (resistente a la meticilina o SARM), la dosis diaria recomendada es de 2 a 4 g, con el fin de lograr un objetivo >90%. La dosis diaria total no debería exceder los 4 g.

Si el presunto patógeno es *Chlamydia trachomatis*, deberá agregarse el correspondiente tratamiento anti Clamidia, puesto que la ceftriaxona sódica no tiene efecto contra este organismo.

En el uso preoperatorio (profilaxis quirúrgica), se recomienda una única dosis de 1 g administrada por vía intravenosa de media hora a 2 horas antes de la cirugía.

Por lo general, el tratamiento con Ceftriaxona Inyección debe proseguirse durante un mínimo de 2 días después que hayan desaparecido los signos y síntomas de infección. La duración habitual del tratamiento oscila entre 4 y 14 días; en infecciones complicadas, puede ser necesario un tratamiento más largo.

Al tratar infecciones causadas por *Streptococcus pyogenes*, el tratamiento debe mantenerse durante 10 días como mínimo.

No es necesario realizar ajustes de la dosis para pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial: Este producto fue aprobado por la FDA de los Estados Unidos desde el año 2005, año en el cual expiró la patente de la molécula ceftriaxona que estaba a nombre de Hoffman- La Roche. Las indicaciones propuestas para el producto son las mismas que figuran en el inserto aprobado por la FDA.

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

- Evaluación farmacológica de la Nueva Forma Farmacéutica y Nueva concentración
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181010126
- Información Para Prescribir allegado mediante radicado No. 20181010126

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe quitar otitis media aguda bacteriana de las indicaciones ya que se trata de un agente que debe reservarse para infecciones graves.

Adicionalmente, la Sala considera que si bien la ceftriaxona es un principio activo ya aceptado en normas farmacológicas, el interesado debe presentar su solicitud con una información ordenada y concreta sobre su preparación que permita hacer la evaluación de las ventajas de la forma solución congelada frente a la tradicional de polvo liofilizado. El interesado hace afirmaciones especulativas sobre posibles ventajas (por ejemplo “no riesgo de contaminación o error inherente a la reconstitución”), que deben ser demostradas con sustento técnico científico y analizadas frente a los posibles riesgos de una inadecuada cadena de frío y la disponibilidad oportuna del medicamento para su administración.

La Sala llama la atención sobre los posibles inconvenientes en la práctica clínica, dadas las condiciones señaladas para el tiempo de descongelamiento versus el uso oportuno en un paciente que lo requiera en forma inmediata.

3.1.6. EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA CONCENTRACIÓN

3.1.6.1. RESINCALCIO

Expediente : 20138674
Radicado : 2017186431
Fecha : 20/12/2017
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S

Composición: Cada 100g contienen 99.75g de Poliestireno sulfonato cálcico

Forma farmacéutica: Polvo para suspensión oral

Indicaciones:

Tratamiento y prevención de la hiperpotasemia (niveles elevados de potasio en sangre).

Contraindicaciones:

- Si es alérgico (hipersensible) al poliestireno sulfonato cálcico o a cualquiera de los demás componentes.
- Si tiene los niveles de calcio sanguíneo elevados.
- Si padece insuficiencia renal asociada a enfermedades tales como hiperparatiroidismo, mieloma múltiple, sarcoidosis o carcinoma metastásico.
- Si está afectado de enfermedad obstructiva del intestino.
- Si está tomando sorbitol (edulcorante empleado en alimentación).
- No debe administrarse por vía oral en neonatos.

Precauciones y advertencias:

Tenga especial cuidado con Resincalcio polvo para suspensión oral:

- Si padece estreñimiento ya que es más sensible a que esta situación se agrave. En caso de utilizar laxantes para prevenir este problema se aconseja evitar los laxantes a base de magnesio.
- Procure tomar el medicamento en una postura correcta (es importante mantenerse erguido mientras toma el medicamento para que no se introduzca polvo en los pulmones).
- Si está tomando Resincalcio polvo para suspensión oral, su médico deberá realizarle análisis de sangre frecuentes para controlar los niveles de sus iones.

Reacciones Adversas:

Son frecuentes (menos de 1 por cada 10 pero más de 1 por cada 100 sujetos tratados):

- Demasiado calcio en la sangre
- Demasiado poco potasio en la sangre
- Náuseas
- Estreñimiento en personas de edad avanzada

Poco frecuentes (menos de 1 por cada 100 pero más de 1 por cada 1000 sujetos tratados):

- Diarrea
- Anorexia

Raros (menos de 1 por cada 1000 pero más de 1 por cada 10000 sujetos tratados):

Masa de heces grande, dura y seca (impactación fecal) en casos graves

Muy raros (menos de 1 por cada 10000 sujetos tratados, incluyendo informes aislados):

- Muerte del tejido (necrosis) del colon que puede producirse, sobre todo, si se administra conjuntamente con sorbitol (un laxante)
- Inflamación aguda de los bronquios o un tipo particular de una neumonía causada por la inhalación pulmonar del medicamento que puede prevenirse manteniendo una posición correcta al tomar la dosis

Interacciones:

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, o ha utilizado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

Informe a su médico si toma alguno de los siguientes medicamentos, ya que pueden llegar a interactuar con poliestireno sulfonato cálcico, por lo que puede ser necesario variar la dosis o interrumpir alguno de los tratamientos:

- Levotiroxina o tiroxina
- Tetraciclinas (un grupo determinado de antibióticos)
- Glicósidos cardíacos (digoxina)
- Antiácidos y laxantes (hidróxido de magnesio, aluminio o calcio, carbonato de aluminio,...etc). En estos casos se recomienda espaciar la toma un mínimo de 2 horas.
- Litio (empleado en enfermedades mentales).

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Adultos:

Administrar 15 g de Resincalcio polvo para suspensión oral tres o cuatro veces al día suspendidos en agua o agua azucarada.

Niños:

Hipercalemia aguda: La dosis recomendada es de hasta 1 g por kg de peso al día, dividida en varias tomas.

Mantenimiento: La dosis recomendada es de 500 mg por kg de peso al día, dividida en varias tomas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Inserto allegado bajo radicado No. 2017186431

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada 100g contienen 99.75g de Poliestireno sulfonato cálcico

Forma farmacéutica: Polvo para suspensión oral

Indicaciones:

Tratamiento y prevención de la hiperpotasemia (niveles elevados de potasio en sangre).

Contraindicaciones:

- Si es alérgico (hipersensible) al poliestireno sulfonato cálcico o a cualquiera de los demás componentes.
- Si tiene los niveles de calcio sanguíneo elevados.
- Si padece insuficiencia renal asociada a enfermedades tales como hiperparatiroidismo, mieloma múltiple, sarcoidosis o carcinoma metastásico.
- Si está afectado de enfermedad obstructiva del intestino.
- Si está tomando sorbitol (edulcorante empleado en alimentación).
- No debe administrarse por vía oral en neonatos.

Precauciones y advertencias:

Tenga especial cuidado con Resincalcio polvo para suspensión oral:

- Si padece estreñimiento ya que es más sensible a que esta situación se agrave. En caso de utilizar laxantes para prevenir este problema se aconseja evitar los laxantes a base de magnesio.
- Procure tomar el medicamento en una postura correcta (es importante mantenerse erguido mientras toma el medicamento para que no se introduzca polvo en los pulmones).
- Si está tomando Resincalcio polvo para suspensión oral, su médico deberá realizarle análisis de sangre frecuentes para controlar los niveles de sus iones.

Reacciones Adversas:

Son frecuentes (menos de 1 por cada 10 pero más de 1 por cada 100 sujetos tratados):

- Demasiado calcio en la sangre
- Demasiado poco potasio en la sangre
- Náuseas
- Estreñimiento en personas de edad avanzada

Poco frecuentes (menos de 1 por cada 100 pero más de 1 por cada 1000 sujetos tratados):

- Diarrea
- Anorexia

Raros (menos de 1 por cada 1000 pero más de 1 por cada 10000 sujetos tratados):

Masa de heces grande, dura y seca (impactación fecal) en casos graves

Muy raros (menos de 1 por cada 10000 sujetos tratados, incluyendo informes aislados):

- Muerte del tejido (necrosis) del colon que puede producirse, sobre todo, si se administra conjuntamente con sorbitol (un laxante)
- Inflamación aguda de los bronquios o un tipo particular de una neumonía causada por la inhalación pulmonar del medicamento que puede prevenirse manteniendo una posición correcta al tomar la dosis

Interacciones:

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, o ha utilizado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

Informe a su médico si toma alguno de los siguientes medicamentos, ya que pueden llegar a interactuar con poliestireno sulfonato cálcico, por lo que puede ser necesario variar la dosis o interrumpir alguno de los tratamientos:

- Levotiroxina o tiroxina
- Tetraciclinas (un grupo determinado de antibióticos)
- Glicósidos cardíacos (digoxina)
- Antiácidos y laxantes (hidróxido de magnesio, aluminio o calcio, carbonato de aluminio,...etc). En estos casos se recomienda espaciar la toma un mínimo de 2 horas.
- Litio (empleado en enfermedades mentales).

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Adultos:

Administrar 15 g de Resincalcio polvo para suspensión oral tres o cuatro veces al día suspendidos en agua o agua azucarada.

Niños:

Hipercalcemia aguda: La dosis recomendada es de hasta 1 g por kg de peso al día, dividida en varias tomas.

Mantenimiento: La dosis recomendada es de 500 mg por kg de peso al día, dividida en varias tomas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 10.4.0.0.N10

En cuanto al inserto, la Sala considera que el interesado debe colocar la línea de atención toxicológica de Colombia.

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.

3.1.6.2. HIERRO POLIMALTOSADO + ACIDO FOLICO

Expediente : 20138751

Radicado : 2017187223

Fecha : 21/12/2017

Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición: Cada 5cc de la presentación Jarabe contienen: Hierro Polimaltosado 50 mg + Ácido Fólico 120 mg.

Forma farmacéutica: Jarabe

Indicaciones:

Profilaxis y tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro y ácido fólico en la población infantil. Anemia por hemorragia.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.
- Obstrucción intestinal.
- Hemocromatosis.
- Hemosiderosis.
- Transfusiones sanguíneas repetidas.
- Administración parenteral de hierro.
- Úlcera gástrica o duodenal.
- Anastomosis gastrointestinal.
- Anemia perniciosa.

Precauciones y advertencias:

- Dada su alta biodisponibilidad se recomienda no exceder del tiempo y las dosificaciones sugeridas, tanto en esquema de tratamiento como en la profilaxis.
- Aunque no se ha reportado mancha en los dientes, es importante una buena higiene bucal ante la posible aparición de manchas.
- Mantener fuera del alcance de los niños para evitar una intoxicación aguda de hierro por sobredosis.
- En anemia perniciosa, el ácido fólico restablece el cuadro hematológico, pero no corrige los trastornos neurológicos.
- El hierro puede teñir las heces de negro y alterar las pruebas para detección de sangre en las heces.
- Dada su alta biodisponibilidad se recomienda no exceder del tiempo y las dosificaciones sugeridas, tanto en esquema de tratamiento como en la profilaxis.
- Aunque no se ha reportado mancha en los dientes, es importante una buena higiene bucal ante la posible aparición de manchas.
- Mantener fuera del alcance de los niños para evitar una intoxicación aguda de hierro por sobredosis.
- En anemia perniciosa, el ácido fólico restablece el cuadro hematológico, pero no corrige los trastornos neurológicos.
- El hierro puede teñir las heces de negro y alterar las pruebas para detección de sangre en las heces.

Reacciones Adversas:

- Constipación

- Diarrea
- Acidez gástrica
- Pérdida del apetito
- Náuseas
- Dolor abdominal
- Vómito

Los siguientes eventos adversos son de baja incidencia, no obstante, se debe consultar a un médico:

- Reacciones alérgicas severas (Rash, prurito, dificultad para respirar, edema bucal, facial, de los labios o la lengua)
- Deposiciones negras
- Fiebre
- Vómito severo o persistente en compañía de dolor abdominal persistente.

Interacciones:

La interacción puede disminuir el efecto de los siguientes medicamentos:

- Bifosfonatos (p. ej. Alendronato, Risendronato)
- Cefalosporinas (p.ej. cefalexina)
- Hidantoínas (p.ej. fenitoína)
- Metildopa
- Penicilamina
- Quinolonas (p.ej. ciprofloxacina, levofloxacina)
- Tetraciclinas (p.ej. doxiciclina)
- Miméticos de trombotopoyetina (p.ej. eltrombopag)
- Hormonas tiroideas (p.ej. levotiroxina)

El consumo concomitante con fluoro uracilo puede aumentar los eventos adversos de éste.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Administración y Posología:

La pauta de administración de Hierro polimaltosado 50 mg + Ácido Fólico 120 mg oral, en niños es de 2 cucharaditas (10 ml) 1 vez al día, de preferencia durante o después de las comidas; en lactantes iniciar con 10 gotas diarias y aumentar gradualmente a una cucharadita al día (cada cucharadita contiene

aproximadamente 100 gotas). Puede mezclarse con jugo de frutas o vegetales u otros líquidos si lo desea.

En caso de estar consumiendo medicamentos que puedan interactuar con estos principios se deberá espaciar por varias horas entre estos productos.

No se debe consumir la combinación 1 hora antes o dos horas después de antiácidos, huevos, productos integrales, lácteos, café o té.

En caso de olvido de una dosis se deberá tomar lo más pronto posible; en caso que sea tiempo de la siguiente dosis se deberá omitir la olvidada. No se deben tomar 2 dosis en una misma toma.

Grupo etario: Niños lactantes hasta niños de 12 años.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial: N/A

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017187223

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe justificar la alta concentración de ácido fólico en la asociación propuesta para la indicación solicitada.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe justificar la utilidad del ácido fólico en las anemias por hemorragia.

3.1.6.3. HIERRO POLIMALTOSADO + ACIDO FOLICO

Expediente : 20138752
Radicado : 2017187232
Fecha : 21/12/2017

Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S

Composición: Cada Cápsula contiene: Hierro Polimaltosado 100 mg + Ácido Fólico 1mg.

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones:

- Profilaxis y tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro y ácido fólico en mujeres embarazadas y en periodo de lactancia.
- Anemias por hemorragias, metrorragias, menorragias.
- Prevención de defectos de cierre del tubo neural.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.
- Obstrucción intestinal.
- Hemocromatosis.
- Hemosiderosis.
- Transfusiones sanguíneas repetidas.
- Administración parenteral de hierro.
- Úlcera gástrica o duodenal.
- Anastomosis gastrointestinal.
- Anemia perniciosa.

Precauciones y advertencias:

- Dada su alta biodisponibilidad se recomienda no exceder del tiempo y las dosificaciones sugeridas, tanto en esquema de tratamiento como en la profilaxis.
- Aunque no se ha reportado mancha en los dientes, es importante observar una buena higiene bucal ante la posible aparición de manchas.
- Mantener fuera del alcance de los niños para evitar una intoxicación aguda de hierro por sobredosis.
- En anemia perniciosa el ácido fólico restablece el cuadro hematológico, pero no corrige los trastornos neurológicos.
- El hierro puede teñir las heces de negro y alterar las pruebas para detección de sangre en las heces.

Reacciones Adversas:

- Constipación
- Diarrea

- Acidez gástrica
- Pérdida del apetito
- Náuseas
- Dolor abdominal
- Vómito

Los siguientes eventos adversos son de baja incidencia, no obstante, se debe consultar a un médico:

Reacciones alérgicas severas (Rash, prurito, dificultad para respirar, edema bucal, facial, de los labios o la lengua)
Deposiciones negras
Fiebre
Vómito severo o persistente en compañía de dolor abdominal persistente.

Interacciones:

La interacción puede disminuir el efecto de los siguientes medicamentos:

- Bifosfonatos (p. ej. alendronato, risendronato)
- Cefalosporinas (p.ej. cefalexina)
- Hidantoínas (p.ej. fenitoína)
- Metildopa
- Penicilamina
- Quinolonas (p.ej. ciprofloxacina, levofloxacina)
- Tetraciclinas (p.ej. doxociclina)
- Miméticos de trombopoyetina (p.ej. eltrombopag)
- Hormonas tiroideas (p.ej. levotiroxina)

El consumo concomitante con fluoro uracilo puede aumentar los eventos adversos de éste.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Administración y Posología:

La pauta de administración de Hierro polimaltosado 100 mg + Ácido Fólico 1 mg oral, consiste en el consumo de una o dos cápsulas diarias con o después de las comidas, según prescripción médica, con abundante agua (8 onzas/240 ml). En

caso de estar consumiendo medicamentos que puedan interactuar con estos principios se deberá espaciar por varias horas entre estos productos.

No se debe consumir la combinación 1 hora antes o dos horas después de antiácidos, huevos, productos integrales, lácteos, café o té.

En caso de olvido de una dosis se deberá tomar lo más pronto posible; en caso que sea tiempo de la siguiente dosis se deberá omitir la olvidada. No se deben tomar 2 dosis en una misma toma.

Grupo etario: Hombres y mujeres mayores de 12 años.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial: N/A

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 2017187232

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que la indicación para el producto de la referencia debe ser únicamente: tratamiento de la anemia ferropénica en el embarazo.

Por tanto, la Sala considera que el interesado debe justificar el adicionar ácido fólico a una persona con anemia por hemorragias, metrorragias, menorragias, ya que con el solo hierro bastaría.

Así mismo, la Sala considera que en la prevención de defectos de cierre del tubo neural habría que justificar el aporte adicional de hierro dado que para esto es suficiente con el ácido fólico no se justifica la administración de hierro.

3.1.6.4. LOPIMUNE PELLETS ORALES EN CÁPSULA

Expediente : 20139284
Radicado : 2017191860
Fecha : 29/12/2017
Interesado : Cipla Ltd.

Composición: Cada cápsula contiene 40mg de Lopinavir y 10mg de Ritonavir

Forma farmacéutica: Pellets en capsulas orales

Indicaciones:

Los comprimidos orales de 40 mg / 10mg de Lopinavir y ritonavir están indicados en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH-1 en pacientes pediátricos (14 días en adelante).

Se deben considerar los siguientes puntos al iniciar la terapia con lopinavir y ritonavir:

- El uso de otros agentes activos con lopinavir y ritonavir se asocia con una mayor probabilidad de respuesta al tratamiento.
- Las pruebas genotípicas o fenotípicas y / o el historial de tratamiento deben guiar el uso de lopinavir y ritonavir. El número de sustituciones basales asociadas con la resistencia a lopinavir afecta la respuesta virológica a lopinavir y ritonavir

Contraindicaciones:

Lopinavir y ritonavir están contraindicados en pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa previamente demostrada (por ejemplo, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, urticaria, angioedema) a cualquiera de sus ingredientes, incluido ritonavir.

- Lopinavir y ritonavir están contraindicados con medicamentos que son altamente dependientes del CYP3A para el aclaramiento y para los cuales las concentraciones plasmáticas elevadas se asocian con reacciones graves y / o potencialmente mortales.
- Lopinavir y ritonavir están contraindicados con medicamentos que son potentes inductores de CYP3A donde las concentraciones plasmáticas de lopinavir significativamente reducidas pueden estar asociadas con la posibilidad de pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia y resistencia cruzada.

Tabla 1. Medicamentos que están contraindicados con el Lopinavir y Ritonavir

Clase de medicamento	Medicamentos sin clase que están contraindicados con el Lopinavir y Ritonavir	Comentarios Clínicos
Antagonistas adrenoreceptores Alfa-1	Alfuzosín	Las concentraciones potencialmente altas de alfuzosín pueden resultar en hipotensión.
Antianginal	Ranolazina	Potencial para reacciones graves o mortales.
Antiarrítmico	Dronedarona	Potencial para arritmias cardíacas.
Contra la gota	Colchicinaa	Potencial serio o mortal para pacientes con deficiencia renal o hepática.
Antimicobacterial	Rifampina	Puede conducir a la pérdida de respuesta virológica y posible Resistencia al lopinavir y ritonavir o a una clase de inhibidor protésico u otro agente antiretroviral de administración conjunta.
Antipsicóticos	Lurasidona Pimozida	Potencial para reacciones serias o mortales. Potencial para reacciones serias o mortales tales como arritmias cardíacas.
Derivados del cornezuelo	Dihidroergotamina, ergotamina, metilergonovina	Potencial para toxicidad seria de cornezuelo caracterizado por vaso espasmo periférico e isquemia de extremidades y otros tejidos
Agentes de motilidad gastrointestinal	Cisaprida	Potencial para reacciones como arritmias cardíacas
Agente antiviral directo de Hepatitis C	Elbasvir/grazoprevir	Potencial altamente riesgoso de elevaciones de alanina transaminasa (ALT).
Productos herbales	Hierba de San Juan (hypericum perforatum)	Puede llevar a pérdida de la respuesta virológico y posible resistencia a lopinavir y ritonavir o a una clase de inhibidor protésico.
Inhibidores de la HMG CoA reductasa	Lovastatina, simvastatina	Potencia para miopatías incluyendo rabdomiólisis.
Inhibidor PDE5	Sildenafil (Revatio®) cuando es usado para el tratamiento de hipertensión pulmonar arterial	Potencial para eventos adversos asociados con sildenafil incluyendo anomalías visuales, hipotensión, erección prolongada, y síncope.
Sedantes / Hipnóticos	Triazolam; midazolamc administrado de forma oral	Depresión respiratoria o sedación incrementada o prolongada.

a ver sección 4.8, Tabla 2 para dosis de colchicina en pacientes con función hepática y renal normal.

b ver sección 4.8, Tabla 2 para co-administración de sildenafil en pacientes con disfunción eréctil.

c ver sección 4.8, Tabla 2 para midazolam administrado de manera parenteral.

Precauciones y advertencias:

Riesgo de reacciones adversas graves debidas a interacciones con otros medicamentos

El inicio de lopinavir y ritonavir, un inhibidor de CYP3A, en pacientes que reciben medicamentos metabolizados por CYP3A o el inicio de medicamentos metabolizados por CYP3A en pacientes que ya reciben lopinavir y ritonavir, puede aumentar las concentraciones plasmáticas de medicamentos metabolizados por CYP3A.

El inicio de medicamentos que inhiben o induzcan el CYP3A puede aumentar o disminuir las concentraciones de lopinavir y ritonavir, respectivamente. Estas interacciones pueden conducir a:

- Reacciones adversas clínicamente significativas, que pueden conducir a eventos graves, potencialmente mortales o fatales, derivados de una mayor exposición de medicamentos concomitantes.
- Reacciones adversas clínicamente significativas de mayores exposiciones de lopinavir y ritonavir.
- Pérdida del efecto terapéutico de lopinavir y ritonavir y posible desarrollo de resistencia.

Consulte la Tabla 2 para conocer los pasos a seguir para prevenir o manejar estas interacciones farmacológicas significativas conocidas y posibles, incluidas las recomendaciones de dosificación. Considere la posibilidad de interacciones con otros medicamentos antes y durante la terapia con lopinavir y ritonavir; revisar los medicamentos concomitantes durante el tratamiento con lopinavir y ritonavir y vigilar las reacciones adversas asociadas con los medicamentos concomitantes

Toxicidad en neonatos prematuros

El lopinavir y ritonavir no deben usarse en neonatos prematuros en el período postnatal inmediato debido a posibles toxicidades. No se ha establecido una dosis segura y eficaz de lopinavir y ritonavir en esta población de pacientes. Sin embargo, si el beneficio de usar lopinavir y ritonavir para tratar la infección por el VIH en recién nacidos inmediatamente después del nacimiento supera los riesgos

potenciales, los lactantes deben ser monitoreados estrechamente para aumentar la osmolalidad sérica y la creatinina sérica y para la toxicidad relacionada con lopinavir y ritonavir incluyendo hiperosmolalidad, con o sin acidosis láctica, toxicidad renal, depresión del SNC (incluyendo estupor, coma y apnea), convulsiones, hipotonía, arritmias cardíacas y cambios en el ECG y hemólisis.

Pancreatitis

Se ha observado pancreatitis en pacientes que recibieron tratamiento con lopinavir y ritonavir, incluyendo aquellos que desarrollaron elevaciones marcadas de triglicéridos. En algunos casos, se han observado muertes. Aunque no se ha establecido una relación causal con lopinavir y ritonavir, las elevaciones marcadas de los triglicéridos son un factor de riesgo para el desarrollo de la pancreatitis. Los pacientes con enfermedad avanzada del VIH-1 pueden estar en mayor riesgo de triglicéridos elevados y pancreatitis, y los pacientes con antecedentes de pancreatitis pueden tener aún mayor riesgo de recurrencia durante el tratamiento con lopinavir y ritonavir.

Se debe considerar la pancreatitis si se presentan síntomas clínicos (náuseas, vómitos, dolor abdominal) o anomalías en los valores de laboratorio (como aumento de la lipasa sérica o valores de amilasa) sugestivos de pancreatitis. Los pacientes que presentan estos signos o síntomas deben ser evaluados y lopinavir y ritonavir y / u otro tratamiento antirretroviral deben ser suspendidos según sea clínicamente apropiado.

Hepatotoxicidad

Los pacientes con hepatitis B o C subyacente o elevaciones marcadas en la transaminasa antes del tratamiento pueden estar en mayor riesgo de desarrollar o empeorar las elevaciones de las transaminasas o la descompensación hepática con el uso de lopinavir y ritonavir.

Ha habido informes de pos comercialización sobre disfunción hepática, incluyendo algunas muertes. Estos han ocurrido generalmente en pacientes con enfermedad avanzada de VIH-1 que toman múltiples medicamentos concomitantes en el contexto de hepatitis crónica subyacente o cirrosis. No se ha establecido una relación causal con el tratamiento con lopinavir y ritonavir.

Se han notificado transaminasas elevadas con o sin niveles elevados de bilirrubina en pacientes mono-infectados y no infectados con VIH-1 tan temprano como 7 días después del inicio de lopinavir / ritonavir junto con otros agentes

antirretrovirales. En algunos casos, la disfunción hepática era grave; sin embargo, no se ha establecido una relación causal definitiva con el tratamiento con lopinavir / ritonavir.

Deben realizarse pruebas de laboratorio apropiadas antes de iniciar el tratamiento con lopinavir y ritonavir y los pacientes deben ser monitoreados de cerca durante el tratamiento. En los pacientes con hepatitis crónica subyacente o cirrosis, especialmente durante los primeros meses de tratamiento con lopinavir y ritonavir (ver sección 5.1), debe considerarse un aumento de la monitorización con AST / ALT.

Prolongación del intervalo QT

Se han reportado casos pos comercialización de prolongación del intervalo QT y Torsade de Pointes aunque no se pudo establecer la causalidad de lopinavir y ritonavir. Evite el uso en pacientes con síndrome de QT largo congénito, aquellos con hipokalemia, y con otros fármacos que prolongan el intervalo QT (ver sección 5.1).

Prolongación del intervalo PR

EL lopinavir / ritonavir prolonga el intervalo PR en algunos pacientes. Se han notificado casos de bloqueo atrio ventricular de segundo o tercer grado. El lopinavir y ritonavir debe usarse con precaución en pacientes con cardiopatías estructurales subyacentes, anomalías preexistentes en el sistema de conducción, cardiopatías isquémicas o cardiomiopatías, ya que estos pacientes pueden estar en mayor riesgo de desarrollar anomalías en la conducción cardíaca.

No se ha evaluado el impacto en el intervalo PR de la coadministración de lopinavir y ritonavir con otros fármacos que prolongan el intervalo PR (incluidos los bloqueadores de los canales de calcio, los bloqueadores beta-adrenérgicos, la digoxina y el atazanavir). Como resultado, la coadministración de lopinavir y ritonavir con estos fármacos debe realizarse con precaución, particularmente con los fármacos metabolizados por CYP3A. Se recomienda la monitorización clínica (ver sección 5.1).

Diabetes Mellitus / Hiperglucemia

Se han notificado diabetes mellitus de nueva aparición, exacerbación de diabetes mellitus preexistente e hiperglucemia durante la vigilancia post-comercialización

en pacientes infectados por VIH-1 que recibieron terapia con inhibidores de proteasa. Algunos pacientes necesitaron iniciar o ajustar la dosis de insulina o agentes hipoglucémicos orales para el tratamiento de estos eventos. En algunos casos, se ha producido cetoacidosis diabética. En aquellos pacientes que interrumpieron el tratamiento con inhibidores de la proteasa, la hiperglucemia persistió en algunos casos. Debido a que estos eventos han sido reportados voluntariamente durante la práctica clínica, no se pueden hacer estimaciones de frecuencia y no se ha establecido una relación causal entre el tratamiento con inhibidores de proteasa y estos eventos. Se debe considerar la monitorización de la hiperglucemia, la diabetes mellitus de aparición reciente o una exacerbación de la diabetes mellitus en pacientes tratados con lopinavir y ritonavir.

Síndrome de Reconstitución Inmune

Se ha notificado síndrome de reconstitución inmune en pacientes tratados con terapia antirretroviral combinada, incluyendo lopinavir y ritonavir. Durante la fase inicial del tratamiento antirretroviral combinado, los pacientes cuyo sistema inmunitario responde pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas indolentes o residuales (como infección por *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía *Pneumocystis jirovecii* [PCP] o tuberculosis) los cuales pueden requerir evaluaciones futuras y tratamiento.

También se ha informado que los trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves, la polimiositis y el síndrome de Guillain-Barré) ocurren en el contexto de la reconstitución inmune, sin embargo, el tiempo de inicio es más variable y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento.

Elevaciones lipídicas

El tratamiento con lopinavir y ritonavir ha dado lugar a grandes incrementos en la concentración de colesterol total y triglicéridos (ver sección 4.8). Las pruebas de triglicéridos y colesterol deben realizarse antes de iniciar el tratamiento con lopinavir y ritonavir y a intervalos periódicos durante el tratamiento. Los trastornos de los lípidos deben ser manejados como clínicamente apropiados, teniendo en cuenta cualquier interacción farmacológica potencial con el lopinavir y el ritonavir y los inhibidores de la HMG-CoA reductasa

Redistribución de grasa

Se ha observado una redistribución / acumulación de grasa corporal que incluye obesidad central, aumento de la grasa dorso cervical (búfalo joroba), pérdida periférica, emaciación facial, aumento de tamaño de las mamas y "aparición cushingoid" en pacientes que reciben terapia antirretroviral. El mecanismo y las consecuencias a largo plazo de estos eventos son actualmente desconocidos. Una relación casual no ha sido establecida.

Pacientes con Hemofilia

Se ha reportado aumento de sangrado, incluyendo hematomas cutáneos espontáneos y hemartrosis en pacientes con hemofilia tipo A y B tratados con inhibidores de proteasa. En algunos pacientes se administró factor VIII adicional. En más de la mitad de los casos notificados, el tratamiento con inhibidores de proteasa se continuó o reintrodujo. No se ha establecido una relación causal entre el tratamiento con inhibidores de proteasa y estos eventos.

Resistencia / resistencia cruzada

Debido a que el potencial para la resistencia cruzada del VIH entre los inhibidores de la proteasa no ha sido completamente explorado en los pacientes tratados con lopinavir y ritonavir, se desconoce qué efecto tendrá el tratamiento con lopinavir y ritonavir sobre la actividad de los inhibidores de proteasa administrados posteriormente

Reacciones Adversas:

Las siguientes reacciones adversas se discuten con mayor detalle en otras secciones del etiquetado.

- Prolongación del Intervalo QT, Prolongación del Intervalo PR
- Interacciones medicamentosas
- Pancreatitis
- Hepatotoxicidad

Experiencia en Ensayos Clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Reacciones Adversas en Adultos

La seguridad de lopinavir y ritonavir se ha investigado en unos 2.600 pacientes en ensayos clínicos de Fase II-IV, de los cuales alrededor de 700 han recibido una dosis de 800/200 mg una vez al día. Junto con los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTI), en algunos estudios se utilizó lopinavir y ritonavir en combinación con efavirenz o nevirapina.

En estudios clínicos, la incidencia de diarrea en pacientes tratados con lopinavir y ritonavir o tabletas fue mayor en los pacientes tratados una vez al día que en los pacientes tratados dos veces al día. Cualquier grado de diarrea fue reportado por al menos la mitad de los pacientes que tomaban una vez al día lopinavir y ritonavir cápsulas o comprimidos. En el momento de la interrupción del tratamiento, 4.2-6.3% de los pacientes que tomaban lopinavir y ritonavir una vez al día y 1.8-3.7% de los que tomaban lopinavir y ritonavir dos veces al día informaron diarrea en curso.

Las reacciones adversas notificadas con frecuencia a lopinavir y ritonavir incluyeron diarrea, náuseas, vómitos, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. La diarrea, las náuseas y los vómitos pueden ocurrir al comienzo del tratamiento, mientras que la hipertrigliceridemia y la hipercolesterolemia pueden ocurrir más tarde. Los siguientes han sido identificados como reacciones adversas de intensidad moderada o severa (Tabla 3):

Tabla 3. Reacciones adversas de intensidad moderada o severa que ocurren en al menos 0,1% de pacientes adultos que recibieron Lopinavir y ritonavir en estudios combinados de fase II / IV (N = 2.612)

clase sistémica de órganos (soc) y reacciones adversas	n	%
desórdenes del sistema linfático y sanguíneo		
anemia*	54	2.1
leucopenia y neutropenia*	44	1.7
linfadenopatía*	35	1.3
trastornos cardíacos		
aterosclerosis tales como infarto miocárdico*	10	0.4
bloqueo atrio ventricular*	3	0.1
incompetencia de la válvula tricúspide*	3	0.1
deficiencia de oído y laberinto		
vértigo*	7	0.3
tinnitus	6	0.2
trastornos endocrinos		
hipogonadismo*	16	0.8 ¹
trastornos visuales		

deficiencia visual*	8	0.3
trastornos gastrointestinales		
diarrea*	510	19.5
nausea	269	10.3
vomito*	177	6.8
dolor abdominal (superior e inferior)*	160	6.1
gastroenteritis y colitis*	66	2.5
dispepsia	53	2.0
pancreatitis*	45	1.7
enfermedad de reflujo gastroesofágico (gerd)*	40	1.5
hemorroides	39	1.5
flatulencia	36	1.4
distensión abdominal	34	1.3
estreñimiento*	26	1.0
estomatitis y úlceras oral *	24	0.9
duodenitis y gastritis*	20	0.8
hemorragia gastrointestinal incluyendo hemorragia rectal *	13	0.5
boca reseca	9	0.3
ulcera gastrointestinal *	6	0.2
incontinencia fecal	5	0.2
trastornos generales y condiciones del sitio de administración		
fatiga incluyendo astenia*	198	7.6
trastornos hepato biliares		
hepatitis incluyendo incrementos ast, alt y ggt*	91	3.5
hepatomegalia	5	0.2
colangitis	3	0.1
esteatosis hepática	3	0.1
trastornos del sistema inmune		
hipersensibilidad incluyendo urticaria y angioedema*	70	2.7
síndrome de reconstitución inmune	3	0.1
infecciones e infestaciones		
infección respiratoria del tracto superior*	363	13.9
infección respiratoria del tracto inferior*	202	7.7
infecciones cutáneas incluyendo celulitis, foliculitis, y furúnculos *	86	3.3
trastornos metabólicos y nutricionales		
hipercolesterolemia*	192	7.4
hipertrigliceridemia*	161	6.2
disminución del peso*	61	2.3
apetito disminuido	52	2.0
trastornos de glucosa en la sangre incluyendo diabetes mellitus*	30	1.1
incremento de peso*	20	0.8
acidosis láctica*	11	0.4
incremento del apetito	5	0.2
trastornos musculoesqueléticos y tejidos conectivos		
dolor musculoesquelético incluyendo artralgia y dolor de espalda*	166	6.4
mialgia*	46	1.8

desórdenes musculares tales como debilidad y espasmos*	34	1.3
rabdomiólisis*	18	0.7
osteonecrosis	3	0.1
trastornos del sistema nervioso		
jaqueca incluyendo migraña*	165	6.3
insomnio*	99	3.8
neuropatía y neuropatía periférica*	51	2.0
mareo*	45	1.7
ageusia*	19	0.7
convulsión*	9	0.3
tremor*	9	0.3
eventos cerebrovasculares*	6	0.2
trastornos psiquiátricos		
ansiedad*	101	3.9
sueños anormales*	19	0.7
disminución del libido	19	0.7
trastornos renales y urinarios		
falla renal*	31	1.2
hematuria*	20	0.8
nefritis*	3	0.1
trastornos del sistema reproductivo y mamario		
disfunción eréctil *	34	1.7 ¹
desórdenes menstruales - amenorrea, menorragia*	10	1.7 ²
trastornos de tejido cutáneos y subcutáneos		
escozor incluyendo escozor maculopapular*	99	3.8
lipodistrofia adquirida incluyendo atrofia facial*	58	2.2
dermatitis/escozor incluyendo eczema y dermatitis seborreica*	50	1.9
sudoración nocturna*	42	1.6
prurito*	29	1.1
alopecia	10	0.4
capilaritis y vasculitis*	3	0.1
trastornos vasculares		
hipertensión*	47	1.8
trombosis venosa profunda*	17	0.7
*representa un concepto médico incluyendo varias similitudes meddra pts		
1. porcentaje de población masculina (n=2,038)		
2. porcentaje de población femenina (n=574)		

Anomalías de laboratorio en adultos

Los porcentajes de pacientes adultos tratados con terapia combinada con anomalías de laboratorio de Grado 3-4 se presentan en la Tabla 4 (pacientes sin tratamiento) y en la Tabla 5 (pacientes con tratamiento previo).

Tabla 4. Anomalías de laboratorio de grado 3-4 notificadas en $\geq 2\%$ de pacientes adultos con antirretrovirales no tratados previamente

Variable	Limite ¹	Estudio 863 (48 Semanas)		Estudio 720 (360 Semanas)	Estudio 730 (48 Semanas)	
		Lopinavir y Ritonavir 400/100 mg dos veces al día + d4T+3TC (N = 326)	Nelfinavir 750 mg tres veces al día + d4T + 3TC (N = 327)	Lopinavir y Ritonavir Dos veces al día +d4T + 3TC (N = 100)	Lopinavir y Ritonavir Una vez al día + TDF + FTC (N = 333)	Lopinavir y Ritonavir Dos veces al día + TDF + FTC (N = 331)
Química	Alta					
Glucosa	>250mg/dL	2%	2%	4%	0%	<1%
Ácido úrico	>12mg/dL	2%	2%	5%	<1%	1%
SGOT/ AST ²	>180U/L	2%	4%	10%	1%	2%
SGPT/ ALT ²	>215U/L	4%	4%	11%	1%	1%
GGT	>300U/L	N/A	N/A	10%	N/A	N/A
Colesterol Total	>300mg/dL	9%	5%	27%	4%	3%
Triglicéridos	>750mg/dL	9%	1%	29%	3%	6%
Amilasa	>2 x ULN	3%	2%	4%	N/A	N/A
Lipasa	>2 x ULN	N/A	N/A	N/A	3%	5%
Química	baja					
Eliminación calculada de creatinina	<50 mL/min	N/A	N/A	N/A	2%	2%
Hematología	baja					
Neutrófilos	<0.75x10 ⁹ /L	1%	3%	5%	2%	1%

¹ ULN = máximo límite del rango normal; N/A = No Aplicable.
² Criterio para Estudio 730 fue de >5x ULN (AST/ALT).

Tabla 5. Grado 3-4 Anomalías de Laboratorio Reportadas en $\geq 2\%$ of Inhibidor de proteasa de adultos – pacientes experimentados.

Variable	Limite ¹	Estudio 888 (48 Semanas)		Estudio 957 ² y Estudio 765 ³ (84-144 Semanas)	Estudio 802 (48 Semanas)

Variable	Límite ¹	Lopinavir y Ritonavir 400/100 mg dos veces al día + NVP + NRTIs (N = 148)	Investigador-inhibidor de proteasa seleccionado (s) + NVP + NRTIs (N = 140)	Lopinavir y Ritonavir dos veces al día + NNRTI + NRTIs (N = 127)	Lopinavir y Ritonavir 800/200 mg una vez al día + NRTIs (N=300)	Lopinavir y Ritonavir 400/100 mg dos veces al día + NRTIs (N=299)
Química	Alto					
Glucosa	>250mg/dL	1%	2%	5%	2%	2%
Total Bilirrubina	>3.48mg/dL	1%	3%	1%	1%	1%
SGOT/AST ⁴	>180 U/L	5%	11%	8%	3%	2%
SGPT/ALT ⁴	>215 U/L	6%	13%	10%	2%	2%
GGT	>300 U/L	N/A	N/A	29%	N/A	N/A
Colesterol Total	>300mg/dL	20%	21%	39%	6%	7%
Triglicéridos	>750mg/dL	25%	21%	36%	5%	6%
Amilasa	>2 xULN	4%	8%	8%	4%	4%
lipasa	>2x ULN	N/A	N/A	N/A	4%	1%
Creatinina fosfocinasa	>4x ULN	N/A	N/A	N/A	4%	5%
Química	Bajo					
Eliminación de creatinina calculada	<50mL/min	N/A	N/A	N/A	3%	3%
Fósforo inorgánico	<1.5mg/dL	1%	0%	2%	1%	<1%
Hematología	Bajo					
Neutrófilos	<0.75x 10 ⁹ /L	1%	2%	4%	3%	4%
Hemoglobina	<80 g/L	1%	1%	1%	1%	2%
¹ ULN = límite superior del rango normal; N/A = No Aplicable. ² Incluye datos clínicos de laboratorio de pacientes que recibieron 400/100 mg dos veces al día (n = 29) o 533/133 mg dos veces al día (n = 28) durante 84 semanas. Los pacientes recibieron lopinavir y ritonavir en combinación con NRTI y efavirenz. ³ Incluye datos clínicos de laboratorio de pacientes que recibieron 400/100 mg dos veces al día (n = 36) o 400/200 mg dos veces al día (n = 34) durante 144 semanas. Los pacientes recibieron lopinavir y ritonavir en combinación con NRTIs y nevirapina. ⁴ Criterio para estudio 802 fue >5x ULN (AST/ALT).						

Reacciones Adversas en pacientes pediátricos

El lopinavir y ritonavir solución oral dosificada hasta 300/75 mg / m² se ha estudiado en 100 pacientes pediátricos de 6 meses a 12 años de edad. El perfil de

reacción adversa observado durante el estudio 940 fue similar al de los pacientes adultos.

Las reacciones adversas más comunes de cualquier gravedad reportadas en pacientes pediátricos tratados con terapia combinada durante 48 semanas en el Estudio 940 fueron disgeusia (22%), vómitos (21%) y diarrea (12%). Las reacciones adversas de intensidad moderada a severa. Las reacciones adversas que cumplen estos criterios y se informaron para los 8 sujetos incluyen: hipersensibilidad (caracterizada por fiebre, erupción e ictericia), pirexia, infección viral, estreñimiento, hepatomegalia, pancreatitis, vómitos, alanina aminotransferasa aumentada, piel seca, erupción cutánea y disgeusia. La erupción cutánea fue el único evento de los enumerados que ocurrieron en 2 o más sujetos (N = 3).

El lopinavir y ritonavir solución oral dosificada a 300/75 mg / m² se ha estudiado en 31 pacientes pediátricos de 14 días a 6 meses de edad. El perfil de reacción adversa en el estudio 1030 fue similar al observado en niños mayores y adultos. No se notificaron reacciones adversas en más del 10% de los sujetos. Las reacciones adversas de intensidad moderada a grave que ocurrieron en 2 o más sujetos incluyeron recuento disminuido de neutrófilos (N = 3), anemia (N = 2), alto contenido de potasio (N = 2) y bajo contenido de sodio (N = 2).

El lopinavir y ritonavir en solución oral y cápsulas de gelatina blanda dosificadas a dosis superiores a las recomendadas, incluyendo 400/100 mg / m² (sin NNRTI concomitante) y 480/120 mg / m² (con NNRTI concomitante) se han estudiado en 26 pacientes pediátricos de 7 a 18 años (12%), colesterol en la sangre anormal (12%) y triglicéridos sanguíneos anormales (12%) fueron las únicas reacciones adversas reportadas en más de 10 % de sujetos. Las reacciones adversas de intensidad moderada a grave que ocurrieron en 2 o más sujetos incluyeron erupción cutánea (N = 3), triglicéridos anormales de sangre (N = 3) y electrocardiograma QT prolongado (N = 2). Ambos sujetos con prolongación del intervalo QT tenían otras condiciones predisponentes, como anomalías electrolíticas, medicamentos concomitantes o anomalías cardíacas preexistentes.

Anomalías de laboratorio en pacientes pediátricos

Los porcentajes de pacientes pediátricos tratados con terapia combinada incluyendo lopinavir y ritonavir con anomalías de laboratorio de grado 3-4 se presentan en la Tabla 6.

Tabla 6. Anomalías de laboratorio de grado 3-4 notificadas en pacientes pediátricos $\geq 2\%$ en el estudio 940

Variable	Limit ¹	Lopinavir and Ritonavir Dos veces al día + RTIs (N = 100)
Química	Alta	
Sodio	> 149 mEq/L	3%
Bilirrubina total	$\geq 3.0 \times \text{ULN}$	3%
SGOT/AST	> 180 U/L	8%
SGPT/ALT	> 215 U/L	7%
Colesterol total	> 300 mg/dL	3%
Amilasa	> 2.5 x ULN	7% ²
Química	Bajo	
Sodio	< 130 mEq/L	3%
Hematología	Bajo	
Conteo de plaquetas	< 50 x 10 ⁹ /L	4%
Neutrófilos	< 0.40 x 10 ⁹ /L	2%

¹ ULN = máximo límite del rango normal.
² Sujetos con grado 3-4 amilasa confirmada por elevaciones en amilasa pancreática.

Experiencia pos-comercialización

Se han notificado las siguientes reacciones adversas durante el uso pos comercialización de lopinavir y ritonavir. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente de una población de tamaño desconocido, no es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al lopinavir y al ritonavir.

Cuerpo como un todo

Se ha reportado una redistribución / acumulación de grasa corporal (ver sección 4.4).

Cardiovascular

Bradiarritmias. Bloqueo AV de primer grado, bloqueo AV de segundo grado, bloqueo AV de tercer grado, prolongación del intervalo QTc, torsades de Pointes (ver sección 4.4).

Piel y capas

La necrosis epidérmica tóxica (TEN), el síndrome de Stevens-Johnson y el eritema multiforme.

Interacciones:

Potencial afección del Lopinavir y el Ritonavir sobre otros medicamentos

Lopinavir / ritonavir es un inhibidor de CYP3A y puede aumentar las concentraciones plasmáticas de agentes que son metabolizados principalmente por CYP3A. Los agentes que son metabolizados extensamente por CYP3A y tienen un alto metabolismo de primer paso parecen ser los más susceptibles a grandes aumentos en el ABC (> 3 veces) cuando se co-administran con lopinavir y ritonavir. Por lo tanto, está contraindicada la coadministración de lopinavir y ritonavir con fármacos altamente dependientes de CYP3A para el aclaramiento y para los cuales las concentraciones plasmáticas elevadas están asociadas con eventos graves y / o con riesgo de muerte. La coadministración con otros sustratos de CYP3A puede requerir un ajuste de dosis o un control adicional como se muestra en la Tabla 2.

Además, el lopinavir y el ritonavir inducen la glucuronidación.

Los datos publicados sugieren que el lopinavir es un inhibidor de OATP1B1.

Posible que otros fármacos afecten a Lopinavir

Lopinavir y ritonavir es un sustrato CYP3A; por lo tanto, los fármacos que inducen el CYP3A pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de lopinavir y reducir el efecto terapéutico del lopinavir y el ritonavir. Aunque no se observó en el estudio de interacción con el fármaco lopinavir y ritonavir / ketaconazola, la coadministración de lopinavir y ritonavir y otros fármacos que inhiben el CYP3A pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de lopinavir.

Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas

La Tabla 2 proporciona una lista de interacciones farmacológicas establecidas o potencialmente clínicamente significativas. Se puede recomendar la alteración de la dosis o del régimen basándose en estudios de interacción con fármacos o en la interacción prevista (ver sección 5.1) para determinar la magnitud de la interacción.

Tabla 2. Interacciones con medicamentos establecidos y otros potencialmente significativos

Clase de medicamento concomitante: Nombre del medicamento	Efecto en la concentración de Lopinavir o medicamento concomitante	Comentarios clínicos
-----------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------	----------------------

Agentes antivirales VIH-1		
Inhibidor de proteasa VIH-1: fosamprenavir/ritonavir	↓ amprenavir ↓ lopinavir	Se ha observado un aumento en la tasa de reacciones adversas con la coadministración de estos medicamentos. No se han establecido dosis apropiadas de las combinaciones con respecto a la seguridad y eficacia.
Inhibidor de proteasa VIH-1: indinavir*	↑ indinavir	Disminuir la dosis de indinavir a 600 mg dos veces al día, cuando se co-administra con lopinavir y ritonavir 400/100 mg dos veces al día. Lopinavir y ritonavir una vez al día no se ha estudiado en combinación con indinavir.
Inhibidor de proteasa VIH-1: nelfinavir*	↑ nelfinavir ↑ M8 metabolito del nelfinavir ↓ lopinavir	Lopinavir y ritonavir una vez al día en combinación con nelfinavir no se recomienda (ver sección 4.2).
Inhibidor de proteasa VIH-1: ritonavir*	↑ lopinavir	No se han establecido dosis apropiadas de ritonavir adicional en combinación con lopinavir y ritonavir con respecto a la seguridad y la eficacia.
Inhibidor de proteasa VIH-1: saquinavir	↑ saquinavir	La dosis de saquinavir es de 1000 mg dos veces al día, cuando se coadministra con lopinavir y ritonavir 400/100 mg dos veces al día. Lopinavir y ritonavir una vez al día no se ha estudiado en combinación con saquinavir.
Inhibidor de proteasa VIH-1: tipranavir*	↓ lopinavir	No se recomienda la coadministración con tipranavir (500 mg dos veces al día) y ritonavir (200 mg dos veces al día).
HIV CCR5 – Antagonista: maraviroc*	↑ maraviroc	Cuando co-administrado, los pacientes deben recibir 150 mg dos veces al día de maraviroc. Para más detalles ver información completa de la prescripción para maraviroc.
inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa: efavirenz*, nevirapina*	↓ lopinavir	Aumentar la dosis de lopinavir y ritonavir a 500/125 mg cuando el lopinavir y el ritonavir se administran conjuntamente con efavirenz o nevirapina. Lopinavir y ritonavir una vez al día en combinación con efavirenz o nevirapina no se recomienda (ver sección 4.2).
inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa: delavirdina	↑ lopinavir	No se han establecido dosis apropiadas de la combinación con respecto a la seguridad y la eficacia.
inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa: didanosina		Lopinavir y ritonavir comprimidos pueden administrarse simultáneamente con didanosina sin alimentos. Para la solución oral de lopinavir y ritonavir,

		se recomienda administrar didanosina con el estómago vacío; por lo tanto, la didanosina debe administrarse una hora antes o dos horas después de la administración oral de lopinavir y ritonavir (administrada con alimentos).
inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa: tenofovir disoproxil fumarata*	↑ tenofovir	Los pacientes que reciben lopinavir y ritonavir y tenofovir deben ser monitorizados para las reacciones adversas asociadas con tenofovir.
inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa: abacavir zidovudina	↓ abacavir ↓ zidovudina	Se desconoce el significado clínico de esta posible interacción.
Otros Agentes		
Antiarrítmicos ej. amiodarona, bepiridil, lidocaína (sistémica), quinidina	↑ antiarrítmicos	Para los antiarrítmicos contraindicados, (ver sección 4.3). Se recomienda precaución y se recomienda la monitorización de la concentración terapéutica (si está disponible) para los antiarrítmicos cuando se coadministra con lopinavir y ritonavir.
Agentes anticancerígenos: vincristina, vinblastina, dasatinib, nilotinib, venetoclax	↑ agentes anticancerígenos	En el caso de la vincristina y la vinblastina, se debe considerar la suspensión temporal del régimen antirretroviral que contiene ritonavir en pacientes que desarrollan efectos secundarios hematológicos o gastrointestinales significativos cuando el lopinavir y el ritonavir se administran simultáneamente con vincristina o vinblastina. Si el régimen antirretroviral debe ser retenido durante un período prolongado, se debe considerar iniciar un régimen revisado que no incluya un inhibidor de la CYP3A o de la P-gp. Puede ser necesaria una disminución de la dosificación o un ajuste del intervalo de dosificación de nilotinib y dasatinib para pacientes que requieren coadministración con inhibidores fuertes de CYP3A tales como lopinavir y ritonavir. Consulte la información de prescripción de nilotinib y dasatinib para las instrucciones de dosificación. La coadministración de venetoclax y lopinavir y ritonavir puede aumentar el riesgo

		de síndrome de lisis tumoral. Consulte la información de prescripción de venetoclax para las instrucciones de dosificación.
Anticoagulantes: warfarina, rivaroxaban	<p>↑↓ warfarina</p> <p>↑ rivaroxaban</p>	<p>Las concentraciones de warfarina pueden verse afectadas. Se recomienda la monitorización frecuente inicial del INR durante la administración concomitante de lopinavir y ritonavir y warfarina.</p> <p>Evite el uso concomitante de rivaroxaban y lopinavir y ritonavir. La coadministración de lopinavir y ritonavir y rivaroxaban puede conducir a un mayor riesgo de sangrado.</p>
Anticonvulsivos: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína	<p>↓ lopinavir</p> <p>↓ fenitoína</p>	<p>Lopinavir y ritonavir pueden ser menos eficaces debido a la disminución de las concentraciones plasmáticas de lopinavir en los pacientes que toman estos fármacos concomitantemente y deben usarse con precaución.</p> <p>Lopinavir y ritonavir una vez al día en combinación con carbamazepina, fenobarbital o fenitoína no se recomienda. Además, la coadministración de fenitoína y lopinavir y ritonavir puede causar disminuciones en las concentraciones de fenitoína en estado estacionario. Los niveles de fenitoína deben ser monitoreados cuando se administra conjuntamente con lopinavir y ritonavir.</p>
Anticonvulsivos: lamotrigina, valproato	<p>↓ lamotrigina</p> <p>↓ o</p> <p>↔ valproato</p>	<p>Puede ser necesario un aumento de la dosis de lamotrigina o valproato cuando se coadministra con lopinavir y ritonavir y puede indicarse la monitorización de la concentración terapéutica de lamotrigina; particularmente durante los ajustes de dosis.</p>
Antidepresivos: bupropión	<p>↓ bupropión</p> <p>↓ metabolito activo, hidroxibupropión</p>	<p>Los pacientes que reciben lopinavir y ritonavir y bupropión al mismo tiempo deben ser monitorizados para una respuesta clínica adecuada al bupropión</p>
Antidepresivos: trazodona	<p>↑ trazodona</p>	<p>Se han observado reacciones adversas de náuseas, mareos, hipotensión y síncope tras la administración concomitante de trazodona y ritonavir. Se debe considerar una dosis más baja de trazodona.</p>
Anti-infectivo: Claritromicina	<p>↑ claritromicina</p>	<p>Para los pacientes con insuficiencia renal, ajustar la dosis de claritromicina de la siguiente manera:</p>

		<ul style="list-style-type: none"> • Para los pacientes con lopinavir y ritonavir con CLCR de 30 a 60 ml / min, la dosis de claritromicina debe reducirse en un 50%. • Para los pacientes con lopinavir y ritonavir con CLCR <30 ml / min, la dosis de claritromicina debe reducirse en un 75%. <p>No es necesario ajustar la dosis en pacientes con función renal normal.</p>
<p>Antifúngicos: ketaconazola*, itraconazola, voriconazola sulfato de isavuconazonium *</p>	<p>↑ ketaconazola ↑ itraconazola ↓ voriconazola ↑ isavuconazonium</p>	<p>No se recomiendan altas dosis de ketaconazola (>200 mg/día) o itraconazola (> 200 mg/día).</p> <p>Se debe evitar la coadministración de voriconazola y lopinavir y ritonavir a menos que se haya realizado un análisis beneficio/riesgo al paciente que justifique el uso de voriconazola.</p> <p>El isavuconazonium y el lopinavir y el ritonavir deben coadministrarse con precaución. En estos pacientes se deben considerar terapias antifúngicas alternativas.</p>
<p>Contra la gota: colchicina</p>	<p>↑ colchicina</p>	<p>La administración concomitante con colchicina está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal y / o hepática (ver sección 4.3).</p> <p>Para pacientes con función renal o hepática normal:</p> <p>Tratamiento de las erupciones de gota - coadministración de colchicina en pacientes tratados con lopinavir y ritonavir: 0,6 mg (1 tableta) x 1 dosis, seguido de 0,3 mg (media tableta) 1 hora después. Dosis que debe repetirse no antes de 3 días.</p> <p>Profilaxis de los brotes de gota - coadministración de colchicina en pacientes con lopinavir y ritonavir: Si el régimen original de colchicina fue de 0,6 mg dos veces al día, el régimen debe ajustarse a 0,3 mg una vez al día.</p> <p>Si el régimen de colchicina original era de 0,6 mg una vez al día, el régimen debe ajustarse a 0,3 mg una vez cada dos días.</p>

		<p>Tratamiento de la fiebre mediterránea familiar (FMF) -co-administración de colchicina en pacientes con lopinavir y ritonavir:</p> <p>Dosis máxima diaria de 0,6 mg (puede administrarse como 0,3 mg dos veces al día).</p>
Antimicobacterial: bedaquilina	↑ bedaquilina	<p>Para los antimicobacterianos contraindicados, (ver sección 4.3). Bedaquilina sólo debe usarse con lopinavir y ritonavir si el beneficio de la coadministración supera el riesgo.</p>
Antimicobacterial: rifabutina*	↑ rifabutina y metabolito de rifabutina	<p>Se recomienda reducir la dosis de rifabutina al menos en un 75% de la dosis habitual de 300 mg / día (es decir, una dosis máxima de 150 mg cada dos días o tres veces por semana). El aumento de la vigilancia de las reacciones adversas se justifica en los pacientes que reciben la combinación. Puede ser necesaria una reducción de dosis adicional de rifabutina.</p>
Antiparasitarios: atovaquona	↓ atovaquona	<p>El significado clínico es desconocido sin embargo se puede requerir un incremento en la dosis de atovaquona.</p>
Antisicóticos: Quetiapina	↑ quetiapina	<p>Iniciación de lopinavir y ritonavir en pacientes que toman quetiapina: Considerar el tratamiento antirretroviral alternativo para evitar aumentos en las exposiciones de quetiapina. Si la coadministración es necesaria, reduzca la dosis de quetiapina a 1/6 de la dosis actual y controle las reacciones adversas asociadas a la quetiapina. Consulte la información de prescripción de quetiapina para recomendaciones sobre la monitorización de reacciones adversas.</p> <p>Iniciación de quetiapina en pacientes que toman lopinavir y ritonavir: Consulte la información de prescripción de quetiapina para la dosificación inicial y titulación de quetiapina.</p>
Sedantes/hipnóticos: administrado de manera parenteral midazolam	↑ midazolam	<p>Para sedantes / hipnóticos contraindicados, (ver sección 4.3).</p> <p>Si el lopinavir y el ritonavir se coadministran con midazolam parenteral, debe realizarse una estrecha vigilancia clínica de la</p>

		depresión respiratoria y / o sedación prolongada y se debe considerar el ajuste de la dosis.
Anticonceptivo: Etinilestradiol *	↓ Etinilestradiol	Debido a que las concentraciones de esteroides anticonceptivos pueden ser alteradas cuando el lopinavir y el ritonavir se coadministran con anticonceptivos orales o con el parche anticonceptivo, se recomiendan métodos alternativos de anticoncepción no hormonal.
Corticosteroides Sistémicos/Inhalados/ Nasales/Oftálmicos: Por ejemplo, betametasona budesonida ciclesonida dexametasona fluticasona metilprednisolona mometasona prednisona triamcinolona	↓ lopinavir ↑ glucocorticoides	La coadministración con dexametasona oral u otros corticosteroides sistémicos que inducen el CYP3A puede resultar en la pérdida del efecto terapéutico y en el desarrollo de resistencia al lopinavir. Considerar corticosteroides alternativos. La coadministración con corticosteroides, cuyas exposiciones se incrementan significativamente con inhibidores potentes de CYP3A, puede aumentar el riesgo de síndrome de Cushing y de supresión suprarrenal. Los corticosteroides alternativos incluyendo beclometasona y prednisolona (cuya PK y / o PD son menos afectados por inhibidores fuertes del CYP3A en relación con otros esteroides estudiados) deben ser considerados, particularmente para uso a largo plazo.
Dihidropiridina Bloqueadores de canales de calcio: por ejemplo. felodipina, nifedipina, nicardipina	↑ Dihidropiridina Bloqueadores de canales de calcio:	Se recomienda el monitoreo clínico de pacientes y se debe considerar una reducción de la dosis de Dihidropiridina Bloqueadores de canales de calcio.
Antagonista del receptor Endotelín: bosentán	↑ bosentán	Co-administración de bosentán en pacientes con lopinavir y ritonavir: En pacientes que han estado recibiendo lopinavir y ritonavir durante al menos 10 días, inicie el bosentán a 62,5 mg una vez al día o cada dos días en base a la tolerabilidad individual. Co-administración de lopinavir y ritonavir en pacientes con bosentán:

		<p>Suspender el uso de bosentan al menos 36 horas antes del inicio de lopinavir y ritonavir.</p> <p>Después de al menos 10 días después de la iniciación de lopinavir y ritonavir, retomar el bosentan a 62,5 mg una vez al día o cada otro día basándose en la tolerabilidad individual.</p>
<p>Antivirales que actúan directo sobre Hepatitis C: boceprevir*</p> <p>simeprevir</p> <p>ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir*</p>	<p>↓ lopinavir</p> <p>↓ boceprevir</p> <p>↓ ritonavir</p> <p>↑ simeprevir</p> <p>↑ ombitasvir</p> <p>↑ paritaprevir</p> <p>↑ ritonavir</p> <p>↔ dasabuvir</p>	<p>Para los antivirales de acción directa contra hepatitis C contraindicados, (ver sección 4.3).</p> <p>No se recomienda administrar concomitantemente lopinavir y ritonavir y boceprevir, simeprevir, ombitasvir / paritaprevir / ritonavir y dasabuvir.</p>
<p>Inhibidores de reductasa HMG-CoA: atorvastatina rosuvastatina</p>	<p>↑ atorvastatina</p> <p>↑ rosuvastatina</p>	<p>Inhibidores de reductasa HMG-CoA por contraindicación (ver sección 4.3).</p> <p>Use la atorvastatina con precaución y con la menor dosis posible. Valore la dosis de rosuvastatina de manera cuidadosa y use la menor dosis necesaria; no exceda 10 mg/día de rosuvastatina.</p>
<p>Inmunosupresores: por ejemplo: ciclosporina, tacrolimus, sirolimus</p>	<p>↑ inmunosupresores</p>	<p>Se recomienda monitorear la concentración terapéutica para agentes inmunosupresores cuando se coadministra con lopinavir y ritonavir.</p>
<p>Beta-adrenoceptores antagonistas de larga duración: salmeterol</p>	<p>↑ salmeterol</p>	<p>No se recomienda la administración concomitante de salmeterol y lopinavir y ritonavir. La combinación puede resultar en un mayor riesgo de eventos adversos cardiovasculares asociados con salmeterol, incluyendo prolongación del intervalo QT, palpitaciones y taquicardia sinusal.</p>
<p>Analgésicos narcóticos: metadona,* fentanil</p>	<p>↓ metadona</p> <p>↑ fentanil</p>	<p>Puede ser necesario aumentar la dosis de metadona cuando se coadministra con lopinavir y ritonavir.</p> <p>Se recomienda un monitoreo cuidadoso de los efectos terapéuticos y adversos (incluyendo la depresión respiratoria potencialmente mortal) cuando el fentanil se administra concomitantemente con lopinavir</p>

<p>inhibidores PDE5: avanafil, sildenafil, tadalafil, vardenafil</p>	<p>↑ avanafil ↑ sildenafil ↑ tadalafil ↑ vardenafil</p>	<p>y ritonavir.</p> <p>Para inhibidores PDE5 contraindicados, (ver sección 4.3).</p> <p>No use lopinavir y ritonavir con avanafil porque no se ha establecido un régimen de dosificación seguro y eficaz de avanafil.</p> <p>Debe tenerse especial precaución al prescribir sildenafil, tadalafil o vardenafil en pacientes que reciben lopinavir y ritonavir. La coadministración de lopinavir y ritonavir con estos fármacos puede dar como resultado un aumento de las reacciones adversas asociadas al inhibidor de la PDE5 incluyendo hipotensión, síncope, cambios visuales y erección prolongada.</p> <p>Uso de inhibidores de la PDE5 para la hipertensión arterial pulmonar (HAP):</p> <p>Sildenafil (Revatio®) está contraindicado (ver sección 4.3).</p> <p>Se recomiendan los siguientes ajustes de dosis para el uso de tadalafil (Adcirca®) con lopinavir y ritonavir:</p> <p>La coadministración de ADCIRCA en pacientes tratados con lopinavir y ritonavir:</p> <p>En pacientes que reciben lopinavir y ritonavir durante al menos una semana, inicie ADCIRCA a 20 mg una vez al día. Aumentar a 40 mg una vez al día basado en la tolerabilidad individual.</p> <p>La coadministración de lopinavir y ritonavir en pacientes con ADCIRCA:</p> <p>Evite el uso de ADCIRCA durante el inicio de lopinavir y ritonavir. Pare ADCIRCA por lo menos 24 horas antes de comenzar el lopinavir y el ritonavir. Después de al menos una semana después del inicio de lopinavir y ritonavir, reanudar ADCIRCA a 20 mg una vez al día. Aumentar a 40 mg una vez al día basado en la tolerabilidad individual.</p> <p>Uso de inhibidores de la PDE5 para la</p>
--------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		<p>disfunción eréctil:</p> <p>Se recomienda no exceder las siguientes dosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sildenafil: 25 mg cada 48 horas • Tadalafil: 10 mg cada 72 horas • Vardenafil: 2,5 mg cada 72 horas <p>Uso con mayor monitoreo para eventos adversos.</p>
--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

* ver sección 5.1 para magnitud de interacción.

Medicamentos sin Interacciones Previsibles u Observadas con Lopinavir y Ritonavir

La interacción farmacológica o los estudios clínicos no revelan interacción clínicamente significativa entre lopinavir y ritonavir y desipramina (sonda CYP2D6), etravirina, pitavastatina, pravastatina, estavudina, lamivudina, omeprazol, raltegravir, ranitidina o rilpivirina.

Basándose en perfiles metabólicos conocidos, no se esperan interacciones farmacológicas clínicamente significativas entre lopinavir y ritonavir y dapsona, trimetoprim / sulfametoxazol, azitromicina, eritromicina o fluconazol.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La preparación oral de lopinavir y ritonavir no deben administrarse una vez al día en pacientes pediátricos <18 años de edad.

La preparación oral de lopinavir y ritonavir no deben administrarse a neonatos antes de una edad pos menstrual (primer día de la última menstruación de la madre hasta el nacimiento, más el tiempo transcurrido después del nacimiento) de 42 semanas y una edad pos natal de al menos 14 días)

Dosificación

La siguiente tabla enumera el número de cápsulas que contienen la preparación oral de lopinavir y ritonavir 40 mg / 10 mg que se administrará dos veces al día, utilizando un enfoque basado en la banda de peso simplificado.

Banda de peso	Número de cápsulas necesarias para cada dosis de la
---------------	-----------------------------------------------------

	preparación de Lopinavir y Ritonavir 40 mg/10 mg*
5 kg a menos de 6 kg	2 cápsulas (80 mg)
6 kg a menos de 10 kg	3 cápsulas (120 mg)
10 kg a menos de 14 kg	4 cápsulas (160 mg)
14 kg a menos de 20 kg	5 cápsulas (200 mg)
20 kg a menos de 25 kg	6 cápsulas (240 mg)
25 kg a menos de 30 kg	7 cápsulas (280 mg)
30 kg a menos de 35 kg	8 cápsulas (320 mg)
Mayor o igual a 35 kg	10 cápsulas (dosis adulta, 400mg)

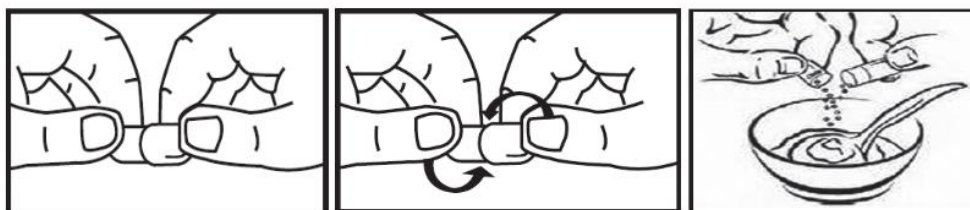
* Sin concomitante efavirenz, nevirapina o nelfinavir

Administración

Las cápsulas que contienen preparación oral de lopinavir y ritonavir no deben ser tragadas enteras y estas deben ser administradas con fruta como se describe en la parte de abajo.

Método de administración:

- Coloque la papilla endulzada a temperatura ambiente en un recipiente pequeño.
- Obtenga el número prescrito de cápsulas para la dosis.
- Sostenga ambos lados de la cápsula entre sus dedos como se muestra en la parte de abajo.



- Gire ambos lados de la cápsula en direcciones opuestas y hale para el contenido completo de la cápsula se esparza sobre la papilla endulzada.
- Repita este paso para el número prescrito de cápsulas por dosis. Asegúrese de esparcir el contenido completo sobre la papilla endulzada.
- Esta mezcla de medicamento/comida debe ser ingerida de manera inmediata. Las preparaciones orales no deben ser masticadas ni pulverizadas. No debe almacenarse para un siguiente uso.
- Debe ingerir agua posterior a la ingesta de la dosis para asegurarse de que ningún gránulo ha quedado en la boca.

- Repita los pasos descritos arriba en la siguiente dosis.

Terapia concomitante: Efavirenz, Nevirapina o Nelfinavir

Se necesita un aumento de la dosis de lopinavir / ritonavir a 300/75 mg / m² cuando se coadministra con efavirenz, nevirapina o nelfinavir en niños (tanto en tratamiento inicial como en tratamiento pasado) > 6 meses a <18 años de edad, no para superar la dosis recomendada para adultos (533/133 mg dos veces al día). Si se prefiere la dosificación basada en el peso, la dosis recomendada para los pacientes <15 kg es de 13 / 3,25 mg / kg dos veces al día y la dosis para los pacientes ≥ 15 kg a 45 kg es de 11 / 2,75 mg / kg dos veces al día.

Sin embargo, la titulación precisa de la dosis puede no ser posible con la preparación oral de lopinavir y ritonavir. Por lo tanto, se recomienda utilizar lopinavir y ritonavir solución oral en esta situación.

Condición de venta: Venta bajo fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de la Evaluación farmacológica de la nueva concentración para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada cápsula contiene 40 mg de lopinavir y 10 mg de ritonavir

Forma farmacéutica: Pellets en cápsulas orales

Indicaciones:

Los comprimidos orales de 40 mg / 10mg de Lopinavir y ritonavir están indicados en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH-1 en pacientes pediátricos (14 días en adelante).

Se deben considerar los siguientes puntos al iniciar la terapia con lopinavir y ritonavir:

- El uso de otros agentes activos con lopinavir y ritonavir se asocia con una mayor probabilidad de respuesta al tratamiento.
- Las pruebas genotípicas o fenotípicas y / o el historial de tratamiento deben guiar el uso de lopinavir y ritonavir. El número de sustituciones basales asociadas con la resistencia a lopinavir afecta la respuesta virológica a lopinavir y ritonavir

Contraindicaciones:

Lopinavir y ritonavir están contraindicados en pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa previamente demostrada (por ejemplo, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, urticaria, angioedema) a cualquiera de sus ingredientes, incluido ritonavir.

- Lopinavir y ritonavir están contraindicados con medicamentos que son altamente dependientes del CYP3A para el aclaramiento y para los cuales las concentraciones plasmáticas elevadas se asocian con reacciones graves y / o potencialmente mortales.
- Lopinavir y ritonavir están contraindicados con medicamentos que son potentes inductores de CYP3A donde las concentraciones plasmáticas de lopinavir significativamente reducidas pueden estar asociadas con la posibilidad de pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia y resistencia cruzada.

Tabla 1. Medicamentos que están contraindicados con el Lopinavir y Ritonavir

Clase de medicamento	Medicamentos sin clase que están contraindicados con el Lopinavir y Ritonavir	Comentarios Clínicos
Antagonistas adrenoreceptores Alfa-1	Alfuzosín	Las concentraciones potencialmente altas de alfuzosín pueden resultar en hipotensión.
Antianginal	Ranolazina	Potencial para reacciones graves o mortales.
Antiarrítmico	Dronedarona	Potencial para arritmias cardíacas.
Contra la gota	Colchicinaa	Potencial serio o mortal para pacientes con deficiencia renal o hepática.
Antimicobacterial	Rifampina	Puede conducir a la pérdida de respuesta virológica y posible

		Resistencia al lopinavir y ritonavir o a una clase de inhibidor protésico u otro agente antiretroviral de administración conjunta.
Antipsicóticos	Lurasidona Pimozida	Potencial para reacciones serias o mortales. Potencial para reacciones serias o mortales tales como arritmias cardíacas.
Derivados del cornezuelo	Dihidroergotamina, ergotamina, metilergonovina	Potencial para toxicidad seria de cornezuelo caracterizado por vaso espasmo periférico e isquemia de extremidades y otros tejidos
Agentes de motilidad gastrointestinal	Cisaprida	Potencial para reacciones como arritmias cardíacas
Agente antiviral directo de Hepatitis C	Elbasvir/grazoprevir	Potencial altamente riesgoso de elevaciones de alanina transaminasa (ALT).
Productos herbales	Hierba de San Juan (hypericum perforatum)	Puede llevar a pérdida de la respuesta virológico y posible resistencia a lopinavir y ritonavir o a una clase de inhibidor protésico.
Inhibidores de la HMG CoA reductasa	Lovastatina, simvastatina	Potencia para miopatías incluyendo rabdomiólisis.
Inhibidor PDE5	Sildenafil (Revatio®) cuando es usado para el tratamiento de hipertensión pulmonar arterial	Potencial para eventos adversos asociados con sildenafil incluyendo anomalías visuales, hipotensión, erección prolongada, y síncope.
Sedantes / Hipnóticos	Triazolam; midazolam administrado de forma oral	Depresión respiratoria o sedación incrementada o prolongada.
<p>a ver sección 4.8, Tabla 2 para dosis de colchicina en pacientes con función hepática y renal normal.</p> <p>b ver sección 4.8, Tabla 2 para co-administración de sildenafil en pacientes con disfunción eréctil.</p> <p>c ver sección 4.8, Tabla 2 para midazolam administrado de manera parenteral.</p>		

Precauciones y advertencias:

Riesgo de reacciones adversas graves debidas a interacciones con otros medicamentos

El inicio de lopinavir y ritonavir, un inhibidor de CYP3A, en pacientes que reciben medicamentos metabolizados por CYP3A o el inicio de medicamentos metabolizados por CYP3A en pacientes que ya reciben

lopinavir y ritonavir, puede aumentar las concentraciones plasmáticas de medicamentos metabolizados por CYP3A.

El inicio de medicamentos que inhiben o induzcan el CYP3A puede aumentar o disminuir las concentraciones de lopinavir y ritonavir, respectivamente. Estas interacciones pueden conducir a:

- Reacciones adversas clínicamente significativas, que pueden conducir a eventos graves, potencialmente mortales o fatales, derivados de una mayor exposición de medicamentos concomitantes.
- Reacciones adversas clínicamente significativas de mayores exposiciones de lopinavir y ritonavir.
- Pérdida del efecto terapéutico de lopinavir y ritonavir y posible desarrollo de resistencia.

Consulte la Tabla 2 para conocer los pasos a seguir para prevenir o manejar estas interacciones farmacológicas significativas conocidas y posibles, incluidas las recomendaciones de dosificación. Considere la posibilidad de interacciones con otros medicamentos antes y durante la terapia con lopinavir y ritonavir; revisar los medicamentos concomitantes durante el tratamiento con lopinavir y ritonavir y vigilar las reacciones adversas asociadas con los medicamentos concomitantes

Toxicidad en neonatos prematuros

El lopinavir y ritonavir no deben usarse en neonatos prematuros en el período postnatal inmediato debido a posibles toxicidades. No se ha establecido una dosis segura y eficaz de lopinavir y ritonavir en esta población de pacientes. Sin embargo, si el beneficio de usar lopinavir y ritonavir para tratar la infección por el VIH en recién nacidos inmediatamente después del nacimiento supera los riesgos potenciales, los lactantes deben ser monitoreados estrechamente para aumentar la osmolalidad sérica y la creatinina sérica y para la toxicidad relacionada con lopinavir y ritonavir incluyendo hiperosmolalidad, con o sin acidosis láctica, toxicidad renal, depresión del SNC (incluyendo estupor, coma y apnea), convulsiones, hipotonía, arritmias cardíacas y cambios en el ECG y hemólisis.

Pancreatitis

Se ha observado pancreatitis en pacientes que recibieron tratamiento con lopinavir y ritonavir, incluyendo aquellos que desarrollaron elevaciones

marcadas de triglicéridos. En algunos casos, se han observado muertes. Aunque no se ha establecido una relación causal con lopinavir y ritonavir, las elevaciones marcadas de los triglicéridos son un factor de riesgo para el desarrollo de la pancreatitis. Los pacientes con enfermedad avanzada del VIH-1 pueden estar en mayor riesgo de triglicéridos elevados y pancreatitis, y los pacientes con antecedentes de pancreatitis pueden tener aún mayor riesgo de recurrencia durante el tratamiento con lopinavir y ritonavir.

Se debe considerar la pancreatitis si se presentan síntomas clínicos (náuseas, vómitos, dolor abdominal) o anomalías en los valores de laboratorio (como aumento de la lipasa sérica o valores de amilasa) sugestivos de pancreatitis. Los pacientes que presentan estos signos o síntomas deben ser evaluados y lopinavir y ritonavir y / u otro tratamiento antirretroviral deben ser suspendidos según sea clínicamente apropiado.

Hepatotoxicidad

Los pacientes con hepatitis B o C subyacente o elevaciones marcadas en la transaminasa antes del tratamiento pueden estar en mayor riesgo de desarrollar o empeorar las elevaciones de las transaminasas o la descompensación hepática con el uso de lopinavir y ritonavir.

Ha habido informes de pos comercialización sobre disfunción hepática, incluyendo algunas muertes. Estos han ocurrido generalmente en pacientes con enfermedad avanzada de VIH-1 que toman múltiples medicamentos concomitantes en el contexto de hepatitis crónica subyacente o cirrosis. No se ha establecido una relación causal con el tratamiento con lopinavir y ritonavir.

Se han notificado transaminasas elevadas con o sin niveles elevados de bilirrubina en pacientes mono-infectados y no infectados con VIH-1 tan temprano como 7 días después del inicio de lopinavir / ritonavir junto con otros agentes antirretrovirales. En algunos casos, la disfunción hepática era grave; sin embargo, no se ha establecido una relación causal definitiva con el tratamiento con lopinavir / ritonavir.

Deben realizarse pruebas de laboratorio apropiadas antes de iniciar el tratamiento con lopinavir y ritonavir y los pacientes deben ser monitoreados de cerca durante el tratamiento. En los pacientes con hepatitis crónica subyacente o cirrosis, especialmente durante los primeros meses de

tratamiento con lopinavir y ritonavir, debe considerarse un aumento de la monitorización con AST / ALT.

Prolongación del intervalo QT

Se han reportado casos pos comercialización de prolongación del intervalo QT y Torsade de Pointes aunque no se pudo establecer la causalidad de lopinavir y ritonavir. Evite el uso en pacientes con síndrome de QT largo congénito, aquellos con hipokalemia, y con otros fármacos que prolongan el intervalo QT.

Prolongación del intervalo PR

EL lopinavir / ritonavir prolonga el intervalo PR en algunos pacientes. Se han notificado casos de bloqueo atrio ventricular de segundo o tercer grado. El lopinavir y ritonavir debe usarse con precaución en pacientes con cardiopatías estructurales subyacentes, anomalías preexistentes en el sistema de conducción, cardiopatías isquémicas o cardiomiopatías, ya que estos pacientes pueden estar en mayor riesgo de desarrollar anomalías en la conducción cardíaca.

No se ha evaluado el impacto en el intervalo PR de la coadministración de lopinavir y ritonavir con otros fármacos que prolongan el intervalo PR (incluidos los bloqueadores de los canales de calcio, los bloqueadores beta-adrenérgicos, la digoxina y el atazanavir). Como resultado, la coadministración de lopinavir y ritonavir con estos fármacos debe realizarse con precaución, particularmente con los fármacos metabolizados por CYP3A. Se recomienda la monitorización clínica.

Diabetes Mellitus / Hiperglucemia

Se han notificado diabetes mellitus de nueva aparición, exacerbación de diabetes mellitus preexistente e hiperglucemia durante la vigilancia post-comercialización en pacientes infectados por VIH-1 que recibieron terapia con inhibidores de proteasa. Algunos pacientes necesitaron iniciar o ajustar la dosis de insulina o agentes hipoglucémicos orales para el tratamiento de estos eventos. En algunos casos, se ha producido cetoacidosis diabética. En aquellos pacientes que interrumpieron el tratamiento con inhibidores de la proteasa, la hiperglucemia persistió en algunos casos. Debido a que estos eventos han sido reportados voluntariamente durante la práctica clínica, no

se pueden hacer estimaciones de frecuencia y no se ha establecido una relación causal entre el tratamiento con inhibidores de proteasa y estos eventos. Se debe considerar la monitorización de la hiperglucemia, la diabetes mellitus de aparición reciente o una exacerbación de la diabetes mellitus en pacientes tratados con lopinavir y ritonavir.

Síndrome de Reconstitución Inmune

Se ha notificado síndrome de reconstitución inmune en pacientes tratados con terapia antirretroviral combinada, incluyendo lopinavir y ritonavir. Durante la fase inicial del tratamiento antirretroviral combinado, los pacientes cuyo sistema inmunitario responde pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas indolentes o residuales (como infección por *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía *Pneumocystis jirovecii* [PCP] o tuberculosis) los cuales pueden requerir evaluaciones futuras y tratamiento.

También se ha informado que los trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves, la polimiositis y el síndrome de Guillain-Barré) ocurren en el contexto de la reconstitución inmune, sin embargo, el tiempo de inicio es más variable y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento.

Elevaciones lipídicas

El tratamiento con lopinavir y ritonavir ha dado lugar a grandes incrementos en la concentración de colesterol total y triglicéridos. Las pruebas de triglicéridos y colesterol deben realizarse antes de iniciar el tratamiento con lopinavir y ritonavir y a intervalos periódicos durante el tratamiento. Los trastornos de los lípidos deben ser manejados como clínicamente apropiados, teniendo en cuenta cualquier interacción farmacológica potencial con el lopinavir y el ritonavir y los inhibidores de la HMG-CoA reductasa

Redistribución de grasa

Se ha observado una redistribución / acumulación de grasa corporal que incluye obesidad central, aumento de la grasa dorso cervical (búfalo joroba), pérdida periférica, emaciación facial, aumento de tamaño de las mamas y "aparición cushingoid" en pacientes que reciben terapia antirretroviral. El

mecanismo y las consecuencias a largo plazo de estos eventos son actualmente desconocidos. Una relación casual no ha sido establecida.

Pacientes con Hemofilia

Se ha reportado aumento de sangrado, incluyendo hematomas cutáneos espontáneos y hemartrosis en pacientes con hemofilia tipo A y B tratados con inhibidores de proteasa. En algunos pacientes se administró factor VIII adicional. En más de la mitad de los casos notificados, el tratamiento con inhibidores de proteasa se continuó o reintrodujo. No se ha establecido una relación causal entre el tratamiento con inhibidores de proteasa y estos eventos.

Resistencia / resistencia cruzada

Debido a que el potencial para la resistencia cruzada del VIH entre los inhibidores de la proteasa no ha sido completamente explorado en los pacientes tratados con lopinavir y ritonavir, se desconoce qué efecto tendrá el tratamiento con lopinavir y ritonavir sobre la actividad de los inhibidores de proteasa administrados posteriormente

Reacciones Adversas:

Las siguientes reacciones adversas se discuten con mayor detalle en otras secciones del etiquetado.

- Prolongación del Intervalo QT, Prolongación del Intervalo PR
- Interacciones medicamentosas
- Pancreatitis
- Hepatotoxicidad

Experiencia en Ensayos Clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Reacciones Adversas en Adultos

La seguridad de lopinavir y ritonavir se ha investigado en unos 2.600 pacientes en ensayos clínicos de Fase II-IV, de los cuales alrededor de 700 han recibido una dosis de 800/200 mg una vez al día. Junto con los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTI), en algunos estudios se utilizó lopinavir y ritonavir en combinación con efavirenz o nevirapina.

En estudios clínicos, la incidencia de diarrea en pacientes tratados con lopinavir y ritonavir o tabletas fue mayor en los pacientes tratados una vez al día que en los pacientes tratados dos veces al día. Cualquier grado de diarrea fue reportado por al menos la mitad de los pacientes que tomaban una vez al día lopinavir y ritonavir cápsulas o comprimidos. En el momento de la interrupción del tratamiento, 4.2-6.3% de los pacientes que tomaban lopinavir y ritonavir una vez al día y 1.8-3.7% de los que tomaban lopinavir y ritonavir dos veces al día informaron diarrea en curso.

Las reacciones adversas notificadas con frecuencia a lopinavir y ritonavir incluyeron diarrea, náuseas, vómitos, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. La diarrea, las náuseas y los vómitos pueden ocurrir al comienzo del tratamiento, mientras que la hipertrigliceridemia y la hipercolesterolemia pueden ocurrir más tarde. Los siguientes han sido identificados como reacciones adversas de intensidad moderada o severa (Tabla 3):

Tabla 3. Reacciones adversas de intensidad moderada o severa que ocurren en al menos 0,1% de pacientes adultos que recibieron Lopinavir y ritonavir en estudios combinados de fase II / IV (N = 2.612)

clase sistémica de órganos (soc) y reacciones adversas	n	%
desórdenes del sistema linfático y sanguíneo		
anemia*	54	2.1
leucopenia y neutropenia*	44	1.7
linfadenopatía*	35	1.3
trastornos cardíacos		
aterosclerosis tales como infarto miocárdico*	10	0.4
bloqueo atrio ventricular*	3	0.1
incompetencia de la válvula tricúspide*	3	0.1
deficiencia de oído y laberitno		
vértigo*	7	0.3
tinitus	6	0.2
trastornos endocrinos		
hipogonadismo*	16	0.8 ¹

trastornos visuales		
deficiencia visual*	8	0.3
trastornos gastrointestinales		
diarrea*	510	19.5
nausea	269	10.3
vomito*	177	6.8
dolor abdominal (superior e inferior)*	160	6.1
gastroenteritis y colitis*	66	2.5
dispepsia	53	2.0
pancreatitis*	45	1.7
enfermedad de reflujo gastroesofágico (gerd)*	40	1.5
hemorroides	39	1.5
flatulencia	36	1.4
distensión abdominal	34	1.3
estreñimiento*	26	1.0
estomatitis y úlceras oral *	24	0.9
duodenitis y gastritis*	20	0.8
hemorragia gastrointestinal incluyendo hemorragia rectal *	13	0.5
boca reseca	9	0.3
ulcera gastrointestinal *	6	0.2
incontinencia fecal	5	0.2
trastornos generales y condiciones del sitio de administración		
fatiga incluyendo astenia*	198	7.6
trastornos hepatobiliares		
hepatitis incluyendo incrementos ast, alt y ggt*	91	3.5
hepatomegalia	5	0.2
colangitis	3	0.1
esteatosis hepática	3	0.1
trastornos del sistema inmune		
hipersensibilidad incluyendo urticaria y angioedema*	70	2.7
síndrome de reconstitución inmune	3	0.1
infecciones e infestaciones		
infección respiratoria del tracto superior*	363	13.9
infección respiratoria del tracto inferior*	202	7.7
infecciones cutáneas incluyendo celulitis, foliculitis, y furúnculos *	86	3.3
trastornos metabólicos y nutricionales		
hipercolesterolemia*	192	7.4
hipertrigliceridemia*	161	6.2
disminución del peso*	61	2.3
apetito disminuido	52	2.0
trastornos de glucosa en la sangre incluyendo diabetes mellitus*	30	1.1
incremento de peso*	20	0.8
acidosis láctica*	11	0.4
incremento del apetito	5	0.2
trastornos musculoesqueléticos y tejidos conectivos		
dolor musculoesquelético incluyendo artralgia y dolor de espalda*	166	6.4

mialgia*	46	1.8
desórdenes musculares tales como debilidad y espasmos*	34	1.3
rabdomiólisis*	18	0.7
osteonecrosis	3	0.1
trastornos del sistema nervioso		
jaqueca incluyendo migraña*	165	6.3
insomnio*	99	3.8
neuropatía y neuropatía periférica*	51	2.0
mareo*	45	1.7
ageusia*	19	0.7
convulsión*	9	0.3
tremor*	9	0.3
eventos cerebrovasculares*	6	0.2
trastornos psiquiátricos		
ansiedad*	101	3.9
sueños anormales*	19	0.7
disminución del libido	19	0.7
trastornos renales y urinarios		
falla renal*	31	1.2
hematuria*	20	0.8
nefritis*	3	0.1
trastornos del sistema reproductivo y mamario		
disfunción eréctil *	34	1.7 ¹
desórdenes menstruales - amenorrea, menorragia*	10	1.7 ²
trastornos de tejido cutáneos y subcutáneos		
escozor incluyendo escozor maculopapular*	99	3.8
lipodistrofia adquirida incluyendo atrofia facial*	58	2.2
dermatitis/escozor incluyendo eczema y dermatitis seborreica*	50	1.9
sudoración nocturna*	42	1.6
prurito*	29	1.1
alopecia	10	0.4
capilaritis y vasculitis*	3	0.1
trastornos vasculares		
hipertensión*	47	1.8
trombosis venosa profunda*	17	0.7
*representa un concepto médico incluyendo varias similitudes meddra pts		
1. porcentaje de población masculina (n=2,038)		
2. porcentaje de población femenina (n=574)		

Anomalías de laboratorio en adultos

Los porcentajes de pacientes adultos tratados con terapia combinada con anomalías de laboratorio de Grado 3-4 se presentan en la Tabla 4 (pacientes sin tratamiento) y en la Tabla 5 (pacientes con tratamiento previo).

Tabla 4. Anomalías de laboratorio de grado 3-4 notificadas en $\geq 2\%$ de pacientes adultos con antirretrovirales no tratados previamente

Variable	Limite ¹	Estudio 863 (48 Semanas)		Estudio 720 (360 Semanas)	Estudio 730 (48 Semanas)	
		Lopinavir y Ritonavir 400/100 mg dos veces al día + d4T+3TC (N = 326)	Nelfinavir 750 mg tres veces al día + d4T + 3TC (N = 327)	Lopinavir y Ritonavir Dos veces al día +d4T + 3TC (N = 100)	Lopinavir y Ritonavir Una vez al día + TDF + FTC (N = 333)	Lopinavir y Ritonavir Dos veces al día + TDF + FTC (N = 331)
Química	Alta					
Glucosa	>250mg/dL	2%	2%	4%	0%	<1%
Ácido úrico	>12mg/dL	2%	2%	5%	<1%	1%
SGOT/ AST ²	>180U/L	2%	4%	10%	1%	2%
SGPT/ ALT ²	>215U/L	4%	4%	11%	1%	1%
GGT	>300U/L	N/A	N/A	10%	N/A	N/A
Colesterol Total	>300mg/dL	9%	5%	27%	4%	3%
Triglicéridos	>750mg/dL	9%	1%	29%	3%	6%
Amilasa	>2 x ULN	3%	2%	4%	N/A	N/A
Lipasa	>2 x ULN	N/A	N/A	N/A	3%	5%
Química	baja					
Eliminación calculada de creatinina	<50 mL/min	N/A	N/A	N/A	2%	2%
Hematología	baja					
Neutrófilos	<0.75x10 ⁹ /L	1%	3%	5%	2%	1%

¹ ULN = máximo límite del rango normal; N/A = No Aplicable.
² Criterio para Estudio 730 fue de >5x ULN (AST/ALT).

Tabla 5. Grado 3-4 Anomalías de Laboratorio Reportadas en $\geq 2\%$ of Inhibidor de proteasa de adultos – pacientes experimentados.

Variable	Limite ¹	Estudio 888 (48 Semanas)	Estudio 957 ² y Estudio 765 ³ (84-144 Semanas)	Estudio 802 (48 Semanas)

Variable	Límite ¹	Lopinavir y Ritonavir 400/100 mg dos veces al día + NVP + NRTIs (N = 148)	Investigador-inhibidor de proteasa seleccionado (s) + NVP + NRTIs (N = 140)	Lopinavir y Ritonavir dos veces al día + NNRTI + NRTIs (N = 127)	Lopinavir y Ritonavir 800/200 mg una vez al día + NRTIs (N=300)	Lopinavir y Ritonavir 400/100 mg dos veces al día + NRTIs (N=299)
Química	Alto					
Glucosa	>250mg/dL	1%	2%	5%	2%	2%
Total Bilirrubina	>3.48mg/dL	1%	3%	1%	1%	1%
SGOT/AST ⁴	>180 U/L	5%	11%	8%	3%	2%
SGPT/ALT ⁴	>215 U/L	6%	13%	10%	2%	2%
GGT	>300 U/L	N/A	N/A	29%	N/A	N/A
Colesterol Total	>300mg/dL	20%	21%	39%	6%	7%
Triglicéridos	>750mg/dL	25%	21%	36%	5%	6%
Amilasa	>2 xULN	4%	8%	8%	4%	4%
lipasa	>2x ULN	N/A	N/A	N/A	4%	1%
Creatinina fosfocinasa	>4x ULN	N/A	N/A	N/A	4%	5%
Química	Bajo					
Eliminación de creatinina calculada	<50mL/min	N/A	N/A	N/A	3%	3%
Fósforo inorgánico	<1.5mg/dL	1%	0%	2%	1%	<1%
Hematología	Bajo					
Neutrófilos	<0.75x 10 ⁹ /L	1%	2%	4%	3%	4%
Hemoglobina	<80 g/L	1%	1%	1%	1%	2%
¹ ULN = límite superior del rango normal; N/A = No Aplicable. ² Incluye datos clínicos de laboratorio de pacientes que recibieron 400/100 mg dos veces al día (n = 29) o 533/133 mg dos veces al día (n = 28) durante 84 semanas. Los pacientes recibieron lopinavir y ritonavir en combinación con NRTI y efavirenz. ³ Incluye datos clínicos de laboratorio de pacientes que recibieron 400/100 mg dos veces al día (n = 36) o 400/200 mg dos veces al día (n = 34) durante 144 semanas. Los pacientes recibieron lopinavir y ritonavir en combinación con NRTIs y nevirapina. ⁴ Criterio para estudio 802 fue >5x ULN (AST/ALT).						

Reacciones Adversas en pacientes pediátricos

El lopinavir y ritonavir solución oral dosificada hasta 300/75 mg / m² se ha estudiado en 100 pacientes pediátricos de 6 meses a 12 años de edad. El perfil de reacción adversa observado durante el estudio 940 fue similar al de los pacientes adultos.

Las reacciones adversas más comunes de cualquier gravedad reportadas en pacientes pediátricos tratados con terapia combinada durante 48 semanas en el Estudio 940 fueron disgeusia (22%), vómitos (21%) y diarrea (12%). Las reacciones adversas de intensidad moderada a severa. Las reacciones adversas que cumplen estos criterios y se informaron para los 8 sujetos incluyen: hipersensibilidad (caracterizada por fiebre, erupción e ictericia), pirexia, infección viral, estreñimiento, hepatomegalia, pancreatitis, vómitos, alanina aminotransferasa aumentada, piel seca, erupción cutánea y disgeusia. La erupción cutánea fue el único evento de los enumerados que ocurrieron en 2 o más sujetos (N = 3).

El lopinavir y ritonavir solución oral dosificada a 300/75 mg / m² se ha estudiado en 31 pacientes pediátricos de 14 días a 6 meses de edad. El perfil de reacción adversa en el estudio 1030 fue similar al observado en niños mayores y adultos. No se notificaron reacciones adversas en más del 10% de los sujetos. Las reacciones adversas de intensidad moderada a grave que ocurrieron en 2 o más sujetos incluyeron recuento disminuido de neutrófilos (N = 3), anemia (N = 2), alto contenido de potasio (N = 2) y bajo contenido de sodio (N = 2).

El lopinavir y ritonavir en solución oral y cápsulas de gelatina blanda dosificadas a dosis superiores a las recomendadas, incluyendo 400/100 mg / m² (sin NNRTI concomitante) y 480/120 mg / m² (con NNRTI concomitante) se han estudiado en 26 pacientes pediátricos de 7 a 18 años (12%), colesterol en la sangre anormal (12%) y triglicéridos sanguíneos anormales (12%) fueron las únicas reacciones adversas reportadas en más de 10 % de sujetos. Las reacciones adversas de intensidad moderada a grave que ocurrieron en 2 o más sujetos incluyeron erupción cutánea (N = 3), triglicéridos anormales de sangre (N = 3) y electrocardiograma QT prolongado (N = 2). Ambos sujetos con prolongación del intervalo QT tenían otras condiciones predisponentes, como anomalías electrolíticas, medicamentos concomitantes o anomalías cardíacas preexistentes.

Anomalías de laboratorio en pacientes pediátricos

Los porcentajes de pacientes pediátricos tratados con terapia combinada incluyendo lopinavir y ritonavir con anomalías de laboratorio de grado 3-4 se presentan en la Tabla 6.

Tabla 6. Anomalías de laboratorio de grado 3-4 notificadas en pacientes pediátricos $\geq 2\%$ en el estudio 940

Variable	Limit ¹	Lopinavir and Ritonavir Dos veces al día + RTIs (N = 100)
Química	Alta	
Sodio	> 149 mEq/L	3%
Bilirrubina total	$\geq 3.0 \times \text{ULN}$	3%
SGOT/AST	> 180 U/L	8%
SGPT/ALT	> 215 U/L	7%
Colesterol total	> 300 mg/dL	3%
Amilasa	> 2.5 x ULN	7% ²
Química	Bajo	
Sodio	< 130 mEq/L	3%
Hematología	Bajo	
Conteo de plaquetas	< 50 x 10 ⁹ /L	4%
Neutrófilos	< 0.40 x 10 ⁹ /L	2%
¹ ULN = máximo límite del rango normal.		
² Sujetos con grado 3-4 amilasa confirmada por elevaciones en amilasa pancreática.		

Experiencia pos-comercialización

Se han notificado las siguientes reacciones adversas durante el uso pos comercialización de lopinavir y ritonavir. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente de una población de tamaño desconocido, no es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al lopinavir y al ritonavir.

Cuerpo como un todo

Se ha reportado una redistribución / acumulación de grasa corporal.

Cardiovascular

Bradiarritmias. Bloqueo AV de primer grado, bloqueo AV de segundo grado, bloqueo AV de tercer grado, prolongación del intervalo QTc, torsades de Pointes.

Piel y capas

La necrolisis epidérmica tóxica (TEN), el síndrome de Stevens-Johnson y el eritema multiforme.

Interacciones:

Potencial afección del Lopinavir y el Ritonavir sobre otros medicamentos

Lopinavir / ritonavir es un inhibidor de CYP3A y puede aumentar las concentraciones plasmáticas de agentes que son metabolizados principalmente por CYP3A. Los agentes que son metabolizados extensamente por CYP3A y tienen un alto metabolismo de primer paso parecen ser los más susceptibles a grandes aumentos en el ABC (> 3 veces) cuando se co-administran con lopinavir y ritonavir. Por lo tanto, está contraindicada la coadministración de lopinavir y ritonavir con fármacos altamente dependientes de CYP3A para el aclaramiento y para los cuales las concentraciones plasmáticas elevadas están asociadas con eventos graves y / o con riesgo de muerte. La coadministración con otros sustratos de CYP3A puede requerir un ajuste de dosis o un control adicional como se muestra en la Tabla 2.

Además, el lopinavir y el ritonavir inducen la glucuronidación.

Los datos publicados sugieren que el lopinavir es un inhibidor de OATP1B1.

Posible que otros fármacos afecten a Lopinavir

Lopinavir y ritonavir es un sustrato CYP3A; por lo tanto, los fármacos que inducen el CYP3A pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de lopinavir y reducir el efecto terapéutico del lopinavir y el ritonavir. Aunque no se observó en el estudio de interacción con el fármaco lopinavir y ritonavir / ketaconazola, la coadministración de lopinavir y ritonavir y otros fármacos que inhiben el CYP3A pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de lopinavir.

Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas

La Tabla 2 proporciona una lista de interacciones farmacológicas establecidas o potencialmente clínicamente significativas. Se puede recomendar la alteración de la dosis o del régimen basándose en estudios

de interacción con fármacos o en la interacción prevista para determinar la magnitud de la interacción.

Tabla 2. Interacciones con medicamentos establecidos y otros potencialmente significativos

Clase de medicamento concomitante: Nombre del medicamento	Efecto en la concentración de Lopinavir o medicamento concomitante	Comentarios clínicos
Agentes antivirales VIH-1		
Inhibidor de proteasa VIH-1: fosamprenavir/ritonavir	↓ amprenavir ↓ lopinavir	Se ha observado un aumento en la tasa de reacciones adversas con la coadministración de estos medicamentos. No se han establecido dosis apropiadas de las combinaciones con respecto a la seguridad y eficacia.
Inhibidor de proteasa VIH-1: indinavir*	↑ indinavir	Disminuir la dosis de indinavir a 600 mg dos veces al día, cuando se coadministra con lopinavir y ritonavir 400/100 mg dos veces al día. Lopinavir y ritonavir una vez al día no se ha estudiado en combinación con indinavir.
Inhibidor de proteasa VIH-1: nelfinavir*	↑ nelfinavir ↑ M8 metabolito del nelfinavir ↓ lopinavir	Lopinavir y ritonavir una vez al día en combinación con nelfinavir no se recomienda.
Inhibidor de proteasa VIH-1: ritonavir*	↑ lopinavir	No se han establecido dosis apropiadas de ritonavir adicional en combinación con lopinavir y ritonavir con respecto a la seguridad y la eficacia.
Inhibidor de proteasa VIH-1: saquinavir	↑ saquinavir	La dosis de saquinavir es de 1000 mg dos veces al día, cuando se coadministra con lopinavir y ritonavir 400/100 mg dos veces al día. Lopinavir y ritonavir una vez al día no se ha estudiado en combinación con saquinavir.
Inhibidor de proteasa VIH-1: tipranavir*	↓ lopinavir	No se recomienda la coadministración con tipranavir (500 mg dos veces al día) y ritonavir (200 mg dos veces al día).
HIV CCR5 – Antagonista:	↑ maraviroc	Cuando co-administrado, los pacientes

maraviroc*		deben recibir 150 mg dos veces al día de maraviroc. Para más detalles ver información completa de la prescripción para maraviroc.
inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa: efavirenz*, nevirapina*	↓ lopinavir	Aumentar la dosis de lopinavir y ritonavir a 500/125 mg cuando el lopinavir y el ritonavir se administran conjuntamente con efavirenz o nevirapina. Lopinavir y ritonavir una vez al día en combinación con efavirenz o nevirapina no se recomienda.
inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa: delavirdina	↑ lopinavir	No se han establecido dosis apropiadas de la combinación con respecto a la seguridad y la eficacia.
inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa: didanosina		Lopinavir y ritonavir comprimidos pueden administrarse simultáneamente con didanosina sin alimentos. Para la solución oral de lopinavir y ritonavir, se recomienda administrar didanosina con el estómago vacío; por lo tanto, la didanosina debe administrarse una hora antes o dos horas después de la administración oral de lopinavir y ritonavir (administrada con alimentos).
inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa: tenofovir disoproxil fumarata*	↑ tenofovir	Los pacientes que reciben lopinavir y ritonavir y tenofovir deben ser monitorizados para las reacciones adversas asociadas con tenofovir.
inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa: abacavir zidovudina	↓ abacavir ↓ zidovudina	Se desconoce el significado clínico de esta posible interacción.
Otros Agentes		
Antiarrítmicos ej. amiodarona, bepridil, lidocaína (sistémica), quinidina	↑ antiarrítmicos	Para los antiarrítmicos contraindicados. Se recomienda precaución y se recomienda la monitorización de la concentración terapéutica (si está disponible) para los antiarrítmicos cuando se coadministra con lopinavir y ritonavir.

<p>Agentes anticancerígenos: vincristina, vinblastina, dasatinib, nilotinib, venetoclax</p>	<p>↑ agentes anticancerígenos</p>	<p>En el caso de la vincristina y la vinblastina, se debe considerar la suspensión temporal del régimen antirretroviral que contiene ritonavir en pacientes que desarrollan efectos secundarios hematológicos o gastrointestinales significativos cuando el lopinavir y el ritonavir se administran simultáneamente con vincristina o vinblastina. Si el régimen antirretroviral debe ser retenido durante un período prolongado, se debe considerar iniciar un régimen revisado que no incluya un inhibidor de la CYP3A o de la P-gp.</p> <p>Puede ser necesaria una disminución de la dosificación o un ajuste del intervalo de dosificación de nilotinib y dasatinib para pacientes que requieren coadministración con inhibidores fuertes de CYP3A tales como lopinavir y ritonavir. Consulte la información de prescripción de nilotinib y dasatinib para las instrucciones de dosificación.</p> <p>La coadministración de venetoclax y lopinavir y ritonavir puede aumentar el riesgo de síndrome de lisis tumoral. Consulte la información de prescripción de venetoclax para las instrucciones de dosificación.</p>
<p>Anticoagulantes: warfarina, rivaroxaban</p>	<p>↑↓ warfarina</p> <p>↑ rivaroxaban</p>	<p>Las concentraciones de warfarina pueden verse afectadas. Se recomienda la monitorización frecuente inicial del INR durante la administración concomitante de lopinavir y ritonavir y warfarina.</p> <p>Evite el uso concomitante de rivaroxaban y lopinavir y ritonavir. La coadministración de lopinavir y ritonavir y rivaroxaban puede conducir a un mayor riesgo de sangrado.</p>
<p>Anticonvulsivos: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína</p>	<p>↓ lopinavir</p> <p>↓ fenitoína</p>	<p>Lopinavir y ritonavir pueden ser menos eficaces debido a la disminución de las concentraciones plasmáticas de lopinavir en los</p>

		<p>pacientes que toman estos fármacos concomitantemente y deben usarse con precaución.</p> <p>Lopinavir y ritonavir una vez al día en combinación con carbamazepina, fenobarbital o fenitoína no se recomienda.</p> <p>Además, la coadministración de fenitoína y lopinavir y ritonavir puede causar disminuciones en las concentraciones de fenitoína en estado estacionario. Los niveles de fenitoína deben ser monitoreados cuando se administra conjuntamente con lopinavir y ritonavir.</p>
<p>Anticonvulsivos: lamotrigina, valproato</p>	<p>↓ lamotrigina ↓ o ↔ valproato</p>	<p>Puede ser necesario un aumento de la dosis de lamotrigina o valproato cuando se coadministra con lopinavir y ritonavir y puede indicarse la monitorización de la concentración terapéutica de lamotrigina; particularmente durante los ajustes de dosis.</p>
<p>Antidepresivos: bupropión</p>	<p>↓ bupropión ↓ metabolito activo, hidroxibupropión</p>	<p>Los pacientes que reciben lopinavir y ritonavir y bupropión al mismo tiempo deben ser monitorizados para una respuesta clínica adecuada al bupropión</p>
<p>Antidepresivos: trazodona</p>	<p>↑ trazodona</p>	<p>Se han observado reacciones adversas de náuseas, mareos, hipotensión y síncope tras la administración concomitante de trazodona y ritonavir. Se debe considerar una dosis más baja de trazodona.</p>
<p>Anti-infectivo: Claritromicina</p>	<p>↑ claritromicina</p>	<p>Para los pacientes con insuficiencia renal, ajustar la dosis de claritromicina de la siguiente manera:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Para los pacientes con lopinavir y ritonavir con CLCR de 30 a 60 ml / min, la dosis de claritromicina debe reducirse en un 50%. • Para los pacientes con lopinavir y ritonavir con CLCR <30 ml / min, la dosis de claritromicina debe reducirse en un 75%. <p>No es necesario ajustar la dosis en</p>

		pacientes con función renal normal.
Antifúngicos: ketoconazole*, itraconazole, voriconazole sulfate of isavuconazonium *	↑ ketoconazole ↑ itraconazole ↓ voriconazole ↑ isavuconazonium	<p>No se recomiendan altas dosis de ketoconazole (>200 mg/día) o itraconazole (> 200 mg/día).</p> <p>Se debe evitar la coadministración de voriconazole y lopinavir y ritonavir a menos que se haya realizado un análisis beneficio/riesgo al paciente que justifique el uso de voriconazole.</p> <p>El isavuconazonium y el lopinavir y el ritonavir deben coadministrarse con precaución. En estos pacientes se deben considerar terapias antifúngicas alternativas.</p>
Contra la gota: colchicine	↑ colchicine	<p>La administración concomitante con colchicine está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal y / o hepática.</p> <p>Para pacientes con función renal o hepática normal:</p> <p>Tratamiento de las erupciones de gota - coadministración de colchicine en pacientes tratados con lopinavir y ritonavir: 0,6 mg (1 tableta) x 1 dosis, seguido de 0,3 mg (media tableta) 1 hora después. Dosis que debe repetirse no antes de 3 días.</p> <p>Profilaxis de los brotes de gota - coadministración de colchicine en pacientes con lopinavir y ritonavir: Si el régimen original de colchicine fue de 0,6 mg dos veces al día, el régimen debe ajustarse a 0,3 mg una vez al día.</p> <p>Si el régimen de colchicine original era de 0,6 mg una vez al día, el régimen debe ajustarse a 0,3 mg una vez cada dos días.</p> <p>Tratamiento de la fiebre mediterránea</p>

		<p>familiar (FMF) -co-administración de colchicina en pacientes con lopinavir y ritonavir:</p> <p>Dosis máxima diaria de 0,6 mg (puede administrarse como 0,3 mg dos veces al día).</p>
Antimicobacterial: bedaquilina	↑ bedaquilina	<p>Para los antimicobacterianos contraindicados.</p> <p>Bedaquilina sólo debe usarse con lopinavir y ritonavir si el beneficio de la coadministración supera el riesgo.</p>
Antimicobacterial: rifabutina*	↑ rifabutina y metabolito de rifabutina	<p>Se recomienda reducir la dosis de rifabutina al menos en un 75% de la dosis habitual de 300 mg / día (es decir, una dosis máxima de 150 mg cada dos días o tres veces por semana). El aumento de la vigilancia de las reacciones adversas se justifica en los pacientes que reciben la combinación. Puede ser necesaria una reducción de dosis adicional de rifabutina.</p>
Antiparasitarios: atovaquona	↓ atovaquona	<p>El significado clínico es desconocido sin embargo se puede requerir un incremento en la dosis de atovaquona.</p>
Antisicóticos: Quetiapina	↑ quetiapina	<p>Iniciación de lopinavir y ritonavir en pacientes que toman quetiapina: Considerar el tratamiento antirretroviral alternativo para evitar aumentos en las exposiciones de quetiapina. Si la coadministración es necesaria, reduzca la dosis de quetiapina a 1/6 de la dosis actual y controle las reacciones adversas asociadas a la quetiapina. Consulte la información de prescripción de quetiapina para recomendaciones sobre la monitorización de reacciones adversas.</p> <p>Iniciación de quetiapina en pacientes que toman lopinavir y ritonavir: Consulte la información de prescripción de quetiapina para la dosificación inicial y titulación de quetiapina.</p>
Sedantes/hipnóticos: administrado de manera	↑ midazolam	<p>Para sedantes / hipnóticos contraindicados.</p>

parenteral midazolam		Si el lopinavir y el ritonavir se coadministran con midazolam parenteral, debe realizarse una estrecha vigilancia clínica de la depresión respiratoria y / o sedación prolongada y se debe considerar el ajuste de la dosis.
Anticonceptivo: Etinilestradiol *	↓ Etinilestradiol	Debido a que las concentraciones de esteroides anticonceptivos pueden ser alteradas cuando el lopinavir y el ritonavir se coadministran con anticonceptivos orales o con el parche anticonceptivo, se recomiendan métodos alternativos de anticoncepción no hormonal.
Corticosteroides Sistémicos/Inhalados/ Nasales/Oftálmicos: Por ejemplo, betametasona budesonida ciclesonida dexametasona fluticasona metilprednisolona mometasona prednisona triamcinolona	↓ lopinavir ↑ glucocorticoides	La coadministración con dexametasona oral u otros corticosteroides sistémicos que inducen el CYP3A puede resultar en la pérdida del efecto terapéutico y en el desarrollo de resistencia al lopinavir. Considerar corticosteroides alternativos. La coadministración con corticosteroides, cuyas exposiciones se incrementan significativamente con inhibidores potentes de CYP3A, puede aumentar el riesgo de síndrome de Cushing y de supresión suprarrenal. Los corticosteroides alternativos incluyendo beclometasona y prednisolona (cuya PK y / o PD son menos afectados por inhibidores fuertes del CYP3A en relación con otros esteroides estudiados) deben ser considerados, particularmente para uso a largo plazo.
Dihidropiridina Bloqueadores de canales de calcio: por ejemplo. felodipina, nifedipina, nicardipina	↑ Dihidropiridina Bloqueadores de canales de calcio:	Se recomienda el monitoreo clínico de pacientes y se debe considerar una reducción de la dosis de Dihidropiridina Bloqueadores de canales de calcio.
Antagonista del receptor Endotelín: bosentán	↑ bosentán	Co-administración de bosentan en pacientes con lopinavir y ritonavir:

		<p>En pacientes que han estado recibiendo lopinavir y ritonavir durante al menos 10 días, inicie el bosentán a 62,5 mg una vez al día o cada dos días en base a la tolerabilidad individual.</p> <p>Co-administración de lopinavir y ritonavir en pacientes con bosentán:</p> <p>Suspender el uso de bosentán al menos 36 horas antes del inicio de lopinavir y ritonavir.</p> <p>Después de al menos 10 días después de la iniciación de lopinavir y ritonavir, retomar el bosentán a 62,5 mg una vez al día o cada otro día basándose en la tolerabilidad individual.</p>
<p>Antivirales que actúan directo sobre Hepatitis C: boceprevir*</p> <p>simeprevir</p> <p>ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir*</p>	<p>↓ lopinavir</p> <p>↓ boceprevir</p> <p>↓ ritonavir</p> <p>↑ simeprevir</p> <p>↑ ombitasvir</p> <p>↑ paritaprevir</p> <p>↑ ritonavir</p> <p>↔ dasabuvir</p>	<p>Para los antivirales de acción directa contra hepatitis C contraindicados,.</p> <p>No se recomienda administrar concomitantemente lopinavir y ritonavir y boceprevir, simeprevir, ombitasvir / paritaprevir / ritonavir y dasabuvir.</p>
<p>Inhibidores de reductasa HMG-CoA: atorvastatina rosuvastatina</p>	<p>↑ atorvastatina</p> <p>↑ rosuvastatina</p>	<p>Inhibidores de reductasa HMG-CoA por contraindicación.</p> <p>Use la atorvastatina con precaución y con la menor dosis posible. Valore la dosis de rosuvastatina de manera cuidadosa y use la menor dosis necesaria; no exceda 10 mg/día de rosuvastatina.</p>
<p>Inmunosupresores: por ejemplo: ciclosporina, tacrolimus, sirolimus</p>	<p>↑ inmunosupresores</p>	<p>Se recomienda monitorear la concentración terapéutica para agentes inmunosupresores cuando se coadministra con lopinavir y ritonavir.</p>
<p>Beta-adrenoceptores antagonistas de larga duración: salmeterol</p>	<p>↑ salmeterol</p>	<p>No se recomienda la administración concomitante de salmeterol y lopinavir y ritonavir. La combinación puede resultar en un mayor riesgo de eventos adversos cardiovasculares asociados con salmeterol, incluyendo</p>

		<p>prolongación del intervalo QT, palpaciones y taquicardia sinusal.</p>
<p>Analgésicos narcóticos: metadona,* fentanil</p>	<p>↓ metadona ↑ fentanil</p>	<p>Puede ser necesario aumentar la dosis de metadona cuando se coadministra con lopinavir y ritonavir.</p> <p>Se recomienda un monitoreo cuidadoso de los efectos terapéuticos y adversos (incluyendo la depresión respiratoria potencialmente mortal) cuando el fentanil se administra concomitantemente con lopinavir y ritonavir.</p>
<p>inhibidores PDE5: avanafil, sildenafil, tadalafil, vardenafil</p>	<p>↑ avanafil ↑ sildenafil ↑ tadalafil ↑ vardenafil</p>	<p>Para inhibidores PDE5 contraindicados.</p> <p>No use lopinavir y ritonavir con avanafil porque no se ha establecido un régimen de dosificación seguro y eficaz de avanafil.</p> <p>Debe tenerse especial precaución al prescribir sildenafil, tadalafil o vardenafil en pacientes que reciben lopinavir y ritonavir. La coadministración de lopinavir y ritonavir con estos fármacos puede dar como resultado un aumento de las reacciones adversas asociadas al inhibidor de la PDE5 incluyendo hipotensión, síncope, cambios visuales y erección prolongada.</p> <p>Uso de inhibidores de la PDE5 para la hipertensión arterial pulmonar (HAP):</p> <p>Sildenafil (Revatio®) está contraindicado.</p> <p>Se recomiendan los siguientes ajustes de dosis para el uso de tadalafil (Adcirca®) con lopinavir y ritonavir:</p> <p>La coadministración de ADCIRCA en pacientes tratados con lopinavir y ritonavir:</p> <p>En pacientes que reciben lopinavir y ritonavir durante al menos una</p>

		<p>semana, inicie ADCIRCA a 20 mg una vez al día. Aumentar a 40 mg una vez al día basado en la tolerabilidad individual.</p> <p>La coadministración de lopinavir y ritonavir en pacientes con ADCIRCA: Evite el uso de ADCIRCA durante el inicio de lopinavir y ritonavir. Pare ADCIRCA por lo menos 24 horas antes de comenzar el lopinavir y el ronavir. Después de al menos una semana después del inicio de lopinavir y ritonavir, reanudar ADCIRCA a 20 mg una vez al día. Aumentar a 40 mg una vez al día basado en la tolerabilidad individual.</p> <p>Uso de inhibidores de la PDE5 para la disfunción eréctil:</p> <p>Se recomienda no exceder las siguientes dosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sildenafil: 25 mg cada 48 horas • Tadalafil: 10 mg cada 72 horas • Vardenafil: 2,5 mg cada 72 horas <p>Uso con mayor monitoreo para eventos adversos.</p>
<p>* ver sección 5.1 para magnitud de interacción.</p>		

Medicamentos sin Interacciones Previsibles u Observadas con Lopinavir y Ritonavir

La interacción farmacológica o los estudios clínicos no revelan interacción clínicamente significativa entre lopinavir y ritonavir y desipramina (sonda CYP2D6), etravirina, pitavastatina, pravastatina, estavudina, lamivudina, omeprazol, raltegravir, ranitidina o rilpivirina.

Basándose en perfiles metabólicos conocidos, no se esperan interacciones farmacológicas clínicamente significativas entre lopinavir y ritonavir y dapsona, trimetoprim / sulfametoxazol, azitromicina, eritromicina o fluconazol.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La preparación oral de lopinavir y ritonavir no deben administrarse una vez al día en pacientes pediátricos <18 años de edad.

La preparación oral de lopinavir y ritonavir no deben administrarse a neonatos antes de una edad pos menstrual (primer día de la última menstruación de la madre hasta el nacimiento, más el tiempo transcurrido después del nacimiento) de 42 semanas y una edad pos natal de al menos 14 días)

Dosificación

La siguiente tabla enumera el número de cápsulas que contienen la preparación oral de lopinavir y ritonavir 40 mg / 10 mg que se administrará dos veces al día, utilizando un enfoque basado en la banda de peso simplificado.

Banda de peso	Número de cápsulas necesarias para cada dosis de la preparación de Lopinavir y Ritonavir 40 mg/10 mg*
5 kg a menos de 6 kg	2 cápsulas (80 mg)
6 kg a menos de 10 kg	3 cápsulas (120 mg)
10 kg a menos de 14 kg	4 cápsulas (160 mg)
14 kg a menos de 20 kg	5 cápsulas (200 mg)
20 kg a menos de 25 kg	6 cápsulas (240 mg)
25 kg a menos de 30 kg	7 cápsulas (280 mg)
30 kg a menos de 35 kg	8 cápsulas (320 mg)
Mayor o igual a 35 kg	10 cápsulas (dosis adulta, 400mg)

* Sin concomitante efavirenz, nevirapina o nelfinavir

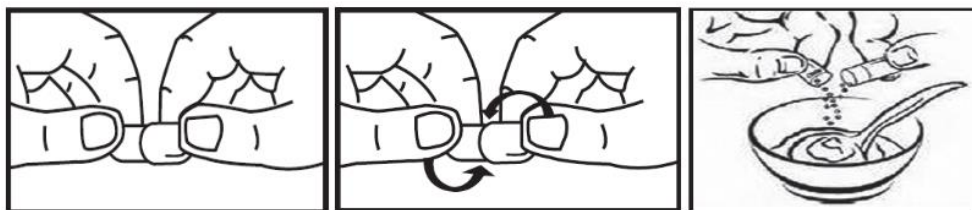
Administración

Las cápsulas que contienen preparación oral de lopinavir y ritonavir no deben ser tragadas enteras y estas deben ser administradas con fruta como se describe en la parte de abajo.

Método de administración:

- Coloque la papilla endulzada a temperatura ambiente en un recipiente pequeño.
- Obtenga el número prescrito de cápsulas para la dosis.

- **Sostenga ambos lados de la cápsula entre sus dedos como se muestra en la parte de abajo.**



- **Gire ambos lados de la cápsula en direcciones opuestas y hale para el contenido completo de la cápsula se esparza sobre la papilla endulzada.**
- **Repita este paso para el número prescrito de cápsulas por dosis. Asegúrese de esparcir el contenido completo sobre la papilla endulzada.**
- **Esta mezcla de medicamento/comida debe ser ingerida de manera inmediata. Las preparaciones orales no deben ser masticadas ni pulverizadas. No debe almacenarse para un siguiente uso.**
- **Debe ingerir agua posterior a la ingesta de la dosis para asegurarse de que ningún gránulo ha quedado en la boca.**
- **Repita los pasos descritos arriba en la siguiente dosis.**

Terapia concomitante: Efavirenz, Nevirapina o Nelfinavir

Se necesita un aumento de la dosis de lopinavir / ritonavir a 300/75 mg / m² cuando se coadministra con efavirenz, nevirapina o nelfinavir en niños (tanto en tratamiento inicial como en tratamiento pasado) > 6 meses a <18 años de edad, no para superar la dosis recomendada para adultos (533/133 mg dos veces al día). Si se prefiere la dosificación basada en el peso, la dosis recomendada para los pacientes <15 kg es de 13 / 3,25 mg / kg dos veces al día y la dosis para los pacientes ≥ 15 kg a 45 kg es de 11 / 2,75 mg / kg dos veces al día.

Sin embargo, la titulación precisa de la dosis puede no ser posible con la preparación oral de lopinavir y ritonavir. Por lo tanto, se recomienda utilizar lopinavir y ritonavir solución oral en esta situación.

Condición de venta: Venta bajo fórmula médica

Norma farmacológica: 4.1.3.0.N30

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

3.1.6.5. NEUROBION® FORTE TABLETAS

Expediente : 20139213
Radicado : 2017191373
Fecha : 28/12/2017
Interesado : Merck S.A

Composición:
Cada tableta contiene 100mg de Tiamina (B1), 200mg de Piridoxina Clorhidrato (B6) y 200mcg de Cianocobalamina (B12)

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Deficiencia de vitaminas B1, B6 y B12.

- Neuropatías secundarias a deficiencias de vitaminas B1, B6 y B12.

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad a cualquiera los componentes

Precauciones y advertencias:
En tratamientos a largo plazo se recomienda el monitoreo regular.

Reacciones Adversas:

- Trastornos del sistema inmunológico (frecuencia no conocida): Reacciones de hipersensibilidad como sudoración, taquicardia, reacciones de la piel con prurito y urticaria.
- Trastornos gastrointestinales (frecuencia no conocida): malestar gastrointestinal, como náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal.
- Trastornos renales y urinarios (frecuencia no conocida): cromaturia (orina rojiza aparece durante las primeras 8 horas después de la administración y generalmente se normaliza en 48 horas)

Interacciones:

La vitamina B6 puede disminuir el efecto de LDOPA. Antagonistas de la piridoxina como la isoniazida, cicloserina, penicilamina o hidralazina pueden disminuir la eficacia de la vitamina B6. El uso prolongado de diuréticos de asa como la furosemida puede acelerar la eliminación y así disminuir los niveles séricos de vitamina B1. El uso prolongado de antiácidos puede conllevar a una deficiencia de vitamina B12

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Adultos: 1 tableta de 1-3 veces al día.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial: El producto se encuentra en los siguientes países: Sudáfrica, Guatemala, Chile, Ecuador, Perú, Aruba, Bahamas, Barbados, Belice, Costa Rica, Croacia, Cuba, Curazao, República Dominicana, El Salvador, Haití, Honduras, Hong Kong, Hungría, Jordania, Kuwait, Malasia, Mozambique, Nicaragua, Nigeria, Omán, Panamá, Filipinas, Portugal, Qatar, Federación Rusa, Arabia Saudita, Tailandia, Trinidad y Tobago, Venezuela.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de la Evaluación farmacológica de la nueva concentración para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado no allega información clínica para justificar la asociación en las concentraciones solicitadas. Solo allega información de los aspectos fisiológicos y bioquímicos de las vitaminas del complejo B y un estudio de la eficacia de la vitamina B12 por vía oral en estados carenciales.

La sala llama la atención sobre lo inapropiado de presentar como soporte bibliográfico los resultados de un buscador sin ningún tipo de análisis que permita su asociación con la solicitud.

Adicionalmente, la Sala considera difícil encontrar y diagnosticar situaciones clínicas con déficit simultáneo de las tres vitaminas de la asociación, para

las cuales estaría indicada la asociación propuesta. Para el déficit aislado de una de las vitaminas lo pertinente es suministrar la vitamina deficitaria.

3.1.6.6. NEUROBION® 25000

Expediente : 20139211
Radicado : 2017191369
Fecha : 28/12/2017
Interesado : Merck S.A

Composición:

Cada mL contiene 100mg de Clorhidrato de Tiamina (B1), 100mg de Clorhidrato de Piridoxina (B6), 25mg de Cianocobalamina (B12)

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Deficiencia de vitaminas B1, B6 y B12

Contraindicaciones: Contiene como excipiente alcohol isopropílico, no administrar en embarazo o lactancia

Precauciones y advertencias:

La administración de megadosis de piridoxina se ha relacionado con la presentación de síndromes neuropáticos, los cuales revierten al suspender el tratamiento.

Reacciones Adversas:

El medicamento es bien tolerado y normalmente no presenta efectos colaterales ni secundarios.

Excepcionalmente en pacientes hipersensibles a la vitamina B1 pueden presentarse síntomas alérgicos (náuseas, vómitos, prurito, rash urticario, etc.)

Interacciones:

La administración de levodopa disminuye los niveles plasmáticos de piridoxina, sin importar la vía de administración de la misma. Se ha reportado que la administración de piridoxina puede modular las disquinesias asociadas con levodopa.

La administración concomitante de cloranfenicol y vitamina B12 puede antagonizar la respuesta hematopoyética de la vitamina B12 en pacientes recibiendo ambas

drogas, por lo que debe ser cuidadosamente monitoreada y deberá ser considerado alternar los antimicrobianos.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Adultos: La dosis recomendada de Neurobion 25000 es una inyección intramuscular y se administra una vez al día, la frecuencia de aplicación varía según la indicación del médico.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial: El producto se encuentra en los siguientes países: Bahamas, Belice, Costa Rica, Cuba, República Dominicana, El Salvador, Guatemala, Haití, Honduras, México, Nicaragua y Panamá.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de la Evaluación farmacológica de la nueva concentración para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado no allega información científica clínica para justificar la asociación en las concentraciones solicitadas. Solo allega información de los aspectos fisiológicos y bioquímicos de las vitaminas del complejo B y un estudio de la eficacia de la vitamina B12 por vía oral en estados carenciales.

La sala llama la atención sobre lo inapropiado de presentar como soporte bibliográfico los resultados de un buscador sin ningún tipo de análisis que permita su asociación con la solicitud.

Adicionalmente, la Sala considera difícil encontrar y diagnosticar situaciones clínicas con déficit simultáneo de las tres vitaminas de la asociación, para las cuales estaría indicada la asociación propuesta. Para el déficit aislado de una de las vitaminas lo pertinente es suministrar la vitamina deficitaria.

3.1.6.7. ESBRIET®

Expediente : 20124794

Radicado : 2017037118

Fecha : 22/12/2017
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición:

- Cada capsula dura contiene 534 mg de pirfenidona
- Cada capsula dura contiene 801 mg de pirfenidona

Forma Farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Esbriet (pirfenidona) está indicado para tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) leve a moderada en adultos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Uso concomitante de fluvoxamina.

Insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal.

Insuficiencia renal grave (CrCl < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal que precise diálisis

Advertencias y precauciones: Función hepática

Se han referido casos de elevación de la concentración de ALT y de AST más de 3 veces por encima del LSN en pacientes que recibían tratamiento con Esbriet. En raras ocasiones esto se asoció a elevaciones concomitantes de la bilirrubina. Se deben realizar pruebas de la función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes de comenzar el tratamiento con Esbriet, a intervalos mensuales durante los 6 primeros meses y posteriormente cada 3 meses. Si produce una elevación importante de las aminotransferasas hepáticas, se debe ajustar la dosis de Esbriet o suspender el tratamiento siguiendo las pautas del apartado 2.2 Posología y forma de administración. En pacientes con elevaciones confirmadas de la concentración de ALT, AST o bilirrubina durante el tratamiento, quizá sea preciso ajustar la dosis.

Reacción y exantema por fotosensibilidad

Durante el tratamiento con Esbriet se debe evitar o reducir al mínimo la exposición a la luz solar directa (incluidas las lámparas de luz ultravioleta). Se debe indicar a los pacientes que utilicen a diario un protector solar eficaz, que vistan ropa que los proteja de la exposición solar y que eviten usar medicamentos conocidos por causar fotosensibilidad. Se les debe indicar también que informen al médico si presentan síntomas de reacción o exantema por fotosensibilidad. Puede ser

preciso ajustar la dosis o suspender temporalmente el tratamiento en caso de reacción o exantema por fotosensibilidad

Reacciones adversas: La seguridad de Esbriet se ha evaluado en 623 pacientes de tres estudios clínicos de fase III [8]. La tabla 1 resume las reacciones adversas que se han notificado en asociación con el uso de Esbriet en ensayos clínicos.

En este apartado se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$).

Tabla 1: Reacciones adversas en pacientes tratados con Esbriet en ensayos clínicos [8]

Reacción adversa (MedDRA)	Esbriet (n = 623)	
Clase de órganos y sistemas	Todos los grados (%)	Categoría de frecuencia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Anorexia	13,0%	Muy frecuente
Disminución del peso	10,1%	Muy frecuente
Disminución del apetito	8,0%	Frecuente
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	10,4%	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	22,0%	Muy frecuente
Mareos	18,0%	Muy frecuente
Disgeusia	5,8%	Frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Dispepsia	18,5%	Muy frecuente
Náuseas	36,1%	Muy frecuente
Diarrea	25,8%	Muy frecuente
Dolor abdominal	6,3%	Frecuente
Vómitos	13,3%	Muy frecuente
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	11,1%	Muy frecuente
Trastornos hepato biliares		
ALT elevada	3,2%	Frecuente
AST elevada	2,7%	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Reacción de fotosensibilidad	9,3%	Frecuente
Exantema	30,3%	Muy frecuente
Prurito	7,9%	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Artralgias	10,0%	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga	26,0%	Muy frecuente
Astenia	6,4%	Frecuente

Interacciones: La pirfenidona es metabolizada principalmente por el CYP1A2, y en menor grado por otras formas del citocromo P450, como CYP2C9, 2C19, 2D6 y 2E1.

Fluvoxamina e inhibidores del CYP1A2

En un estudio de fase I, la administración conjunta de Esbriet y fluvoxamina (un inhibidor potente del CYP1A2 que también tiene efectos inhibidores de otras isoformas del citocromo P450 [CYP2C9, 2C19 y 2D6]) hizo que la exposición a la pirfenidona aumentara 4 veces en sujetos no fumadores

Esbriet está contraindicado en pacientes bajo tratamiento concomitante con fluvoxamina. Se suspenderá la administración de fluvoxamina antes de iniciar el tratamiento con Esbriet y durante el mismo, debido al aclaramiento reducido de la pirfenidona.

Extrapolaciones in vitro e in vivo indican que los inhibidores potentes y selectivos del CYP1A2 pueden aumentar la exposición a la pirfenidona aproximadamente de 2 a

4 veces. Si no se puede evitar el uso concomitante de Esbriet y de un inhibidor potente y selectivo del CYP1A2, la dosis de Esbriet debe reducirse a 801 mg al día (267 mg tres veces al día). Se vigilará estrechamente a los pacientes para detectar la aparición de reacciones adversas asociadas al tratamiento con Esbriet. Se suspenderá el tratamiento con Esbriet si fuera preciso.

La coadministración de Esbriet y 750 mg de ciprofloxacino (un inhibidor moderado y selectivo del CYP1A2) aumentó la exposición a la pirfenidona en un 81% [6]. Si no se puede evitar la administración de ciprofloxacino en dosis de 750 mg 2 veces al día, se reducirá la dosis de Esbriet a 1602 mg al día (534 mg, 3 veces al día). Esbriet debe usarse con precaución cuando se administre ciprofloxacino en una dosis de 250 mg o 500 mg 1 o 2 veces al día.

Se usará Esbriet con cautela en pacientes que reciban otros inhibidores moderados del CYP1A2.

Durante el tratamiento con Esbriet, se evitará administrar fármacos o combinaciones de fármacos que sean inhibidores moderados o potentes del CYP1A2 y además de una o más de las isoformas del citocromo P450 que intervienen en el metabolismo de la pirfenidona (es decir, CYP2C9, 2C19, 2D6 y 2E1).

Tabaco e inductores del CYP1A2

Un estudio de interacciones de fase I evaluó el efecto del tabaco (inductor del CYP1A2) en la farmacocinética de Esbriet. La exposición a la pirfenidona fue un 50% menor en los fumadores que en los no fumadores. El consumo de tabaco puede inducir la producción de enzimas hepáticas y, en consecuencia, aumentar el aclaramiento de Esbriet y reducir la exposición al mismo. Durante el tratamiento con Esbriet se evitará usar concomitantemente inductores potentes del CYP1A2,

como el tabaco, puesto que se ha observado una relación entre el consumo de tabaco y la posible inducción del CYP1A2. Se debe recomendar a los pacientes que dejen de tomar inhibidores potentes del CYP1A2, que dejen de fumar antes de comenzar el tratamiento con pirfenidona y no fumen durante el mismo.

En el caso de los inductores moderados del CYP1A2 (por ejemplo: omeprazol), el uso concomitante puede dar lugar, en teoría, a una disminución de las concentraciones plasmáticas de pirfenidona.

La coadministración de medicamentos que sean inductores potentes tanto del CYP1A2 como de las otras isoformas del citocromo P450 que intervienen en el metabolismo de la pirfenidona (por ejemplo: rifampicina) puede dar lugar a una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de la pirfenidona. Siempre que sea posible se evitará administrar estos medicamentos

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario: Método de administración

Esbriet debe ingerirse entero con agua y tomarse con alimentos para reducir la posibilidad de náuseas y mareos (v. 2.6 Reacciones adversas y 3.2 Propiedades farmacocinéticas).

Posología

Adultos

La dosis diaria recomendada de Esbriet en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática es de 801 mg 3 veces al día con alimentos (dosis total de 2403 mg/día). Una vez iniciado el tratamiento, la dosis debe aumentarse gradualmente, durante un periodo de 14 días, hasta alcanzar la dosis diaria recomendada de 2403 mg/d, de la siguiente forma:

- Días 1-7: una dosis de 267 mg administrada 3 veces al día (801 mg/d)
- Días 8-14: una dosis de 534 mg administrada 3 veces al día (1602 mg/d)
- Del día 15 en adelante: una dosis de 801 mg administrada 3 veces al día (2403 mg/d)

En ningún caso se recomiendan dosis superiores a 2403 mg/día (v. 2.7 Sobredosis).

Los pacientes que dejen de tomar el tratamiento con Esbriet durante 14 días consecutivos o más tiempo deben reiniciar el tratamiento con una pauta de aumento gradual de la dosis durante las 2 primeras semanas hasta alcanzar la dosis diaria recomendada.

Si el tratamiento se interrumpe durante menos de 14 días consecutivos, podrá reanudarse con la dosis diaria recomendada previa sin necesidad de un aumento gradual.

Ajustes de la dosis y otras consideraciones

Eventos gastrointestinales: Si el paciente presenta intolerancia al tratamiento debido a efectos secundarios gastrointestinales, se le debe recordar que tome el medicamento con alimentos. Si los síntomas persisten, se puede reducir la dosis de Esbriet a 267-534 mg 2-3 veces al día con alimentos y aumentarla gradualmente hasta alcanzar la dosis diaria recomendada según la vaya tolerando el paciente. Si los síntomas persisten, se puede indicar al paciente que interrumpa el tratamiento durante 1 a 2 semanas para dejar que remitan los síntomas.

Reacción o exantema por fotosensibilidad: Si el paciente presenta una reacción o un exantema por fotosensibilidad de leve a moderado, se le debe recordar que utilice diariamente un protector solar y evite la exposición al sol (v. 2.4 Advertencias y precauciones) [2]. Se puede reducir la dosis de Esbriet a 801 mg al día (267 mg 3 veces al día). Si el exantema persiste al cabo de 7 días, se debe suspender el tratamiento con Esbriet durante 15 días y volver a aumentar gradualmente la dosis hasta alcanzar la dosis diaria recomendada, tal como se hizo en el periodo inicial de incremento de la dosis

Si el paciente presenta una reacción o un exantema por fotosensibilidad de carácter grave, se le debe indicar que suspenda la medicación y consulte al médico (v. 2.4 Advertencias y precauciones). Cuando haya remitido el exantema, se puede reanudar el tratamiento con Esbriet y aumentar gradualmente la dosis hasta alcanzar la dosis diaria recomendada, conforme al criterio del médico

Función hepática: En el caso de que se produzca una elevación importante de la alanina-aminotransferasa (ALT) o la aspartato-aminotransferasa (AST), con o sin elevación de la bilirrubina, se debe ajustar la dosis de Esbriet o suspender el tratamiento.

Recomendaciones en caso de elevación de la ALT, la AST y la bilirrubina sérica: Si el paciente presenta elevaciones de las aminotransferasas entre >3 y ≤ 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) después de iniciar el tratamiento con Esbriet, se debe suspender cualquier medicamento que pueda dar lugar a dicha elevación, descartar otras causas y vigilar de cerca al paciente. Si está indicado desde el punto de vista clínico, se reducirá la dosis de Esbriet o se interrumpirá el tratamiento. Cuando los resultados de las pruebas de la función hepática vuelvan a estar dentro de los límites normales, se podrá aumentar de nuevo la dosis de Esbriet, de manera gradual, hasta alcanzar la dosis diaria recomendada, si es que el paciente la tolera.

Si el paciente presenta una elevación de las aminotransferasas ≤ 5 veces por encima del LSN acompañada de síntomas o hiperbilirrubinemia, se suspenderá definitivamente el tratamiento con Esbriet.

Si el paciente presenta una elevación de las aminotransferasas >5 veces por encima del LSN, se suspenderá definitivamente el tratamiento con Esbriet

Condición de venta: No indica en el formato

Historial comercial:

La pirfenidona se ha aprobado en EE.UU., el Área Económica Europea (AEE), Corea del Sur, Japón, la República Popular China, India, México, Argentina y Canadá. Hoy, la pirfenidona es recomendada por las guías nacionales de tratamiento de la FPI y las declaraciones de expertos de ocho países de la UE, y en tres de ellas se describen como la referencia o la primera opción de tratamiento. Actualmente registro vigente en Colombia en la concentración de 267 mg INVIMA 2016M-0017526

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017037118 del 20 de Noviembre de 2017 emitido con base en el concepto del Acta No. 02 de 2017 numeral 3.1.6.7., con el fin de continuar con la aprobación de la Evaluación Farmacológica de la Nueva Concentración para el producto de la referencia.

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

3.1.6.8. SYNKALOR

Expediente : 20128740
Radicado : 2017081525/20181006647
Fecha : 16/01/2018
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.
Fabricante : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta de la presentación de Synkalar contiene: Paroxetina mesilato 9.7 mg, equivalente a Paroxetina base 7.5 miligramos

Forma Farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones: Tratamiento de los síntomas vasomotores asociados a la menopausia.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida o sospechada a la Paroxetina o a cualquiera de los componentes del producto. Embarazo y lactancia. Synkalar no debe usarse en forma concomitante con Inhibidores de la Monoamino Oxidasa (IMAO), incluyendo la Linezolida y el cloruro de metiltioninio.

Esta posible coadministración debe evitarse hasta catorce (14) días después del retiro de la toma de Synkalar. El tratamiento con Synkalar tampoco debe administrarse en forma concomitante con Tioridazina, Pimozida o medicamentos precursores de la Serotonina (L-triptófano o triptanos).

Precauciones y Advertencias:

- Synkalar es una terapia de régimen diario, destinada al tratamiento de los síntomas vasomotores asociados a la menopausia o a la claudicación hormonal ovárica. El principio activo de Synkalar (Paroxetina), actúa inhibiendo en forma selectiva la recaptación de la Serotonina. Synkalar no es una terapia de origen hormonal.
- Synkalar es una terapia destinada a la mujer en condición de climaterio y/o menopausia. Se recomienda la confirmación del diagnóstico acerca de la condición de la potencial usuaria, antes del inicio del tratamiento con Synkalar.
- Synkalar no previene la aparición de síntomas vaginales asociados a atrofia urogenital. Synkalar, tampoco es una terapia destinada a la prevención o tratamiento de la osteoporosis.
- Paroxetina es el principio activo de Synkalar. Paroxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de Serotonina. Este principio activo se ha usado para el tratamiento de desórdenes psiquiátricos y trastornos del humor, pero en dosis mayores a las que contienen las tabletas recubiertas de Synkalar (> 12.5 mg/día). La dosis de 7.5 mg de Paroxetina contenida en cada tableta recubierta de Synkalar, no se ha usado para el tratamiento de ningún tipo de enfermedad psiquiátrica.
- Embarazo: Los estudios preclínicos de Paroxetina en poblaciones animales, no han mostrado efectos teratogénicos o embriotóxicos selectivos. Sin

embargo, estudios epidemiológicos en humanos para evaluar los efectos de la exposición accidental a la Paroxetina durante el primer trimestre del embarazo, han mostrado un incremento en el riesgo de malformaciones congénitas, específicamente de aquellas de origen cardiovascular. El riesgo de un defecto cardiovascular en el lactante hallado en esta población expuesta a la Paroxetina es de 1:50; esta cifra es mayor al riesgo esperado para la población general (1:100). La exposición a medicamentos inhibidores de la recaptación de la Serotonina- incluida la Paroxetina- durante el tercer trimestre de la gestación, puede incrementar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido. Synkalar no se debe usar en mujeres embarazadas o en aquellas que se hallen con deseo y posibilidad de fertilidad.

- Lactancia: Paroxetina es excretada en mínimas cantidades en la leche materna; por esta razón se pueden hallar niveles del medicamento en el suero del recién nacido o del bebe lactante (< 4 ng/mL). Estas concentraciones no se asocian a efectos medicamentosos en él bebe. Synkalar no debe ser usado durante la lactancia.
- Pacientes con trastornos depresivos: Los inhibidores de la recaptación de Serotonina, así como otros medicamentos clasificados como antidepresivos, pueden agravar o hacer manifiestos síntomas de depresión, durante las fases iniciales del tratamiento. Este riesgo es mayor en pacientes que presentan o han presentado ideación suicida. Aunque el régimen diario de 7.5 mg de Paroxetina no se ha estudiado en pacientes con cuadros de depresión, se recomienda la vigilancia por parte del médico tratante y del entorno de la usuaria, durante el inicio del manejo, con el fin de evaluar e identificar oportunamente la posibilidad de un agravamiento clínico.
- Pacientes con trastornos maniacos: Los inhibidores de la recaptación de Serotonina, así como otros medicamentos clasificados como antidepresivos, pueden hacer manifiestos síntomas de manía en pacientes con trastornos bipolares del humor. Synkalar debe emplearse con precaución en pacientes con antecedente de manías.
- Acatisia: La administración de Paroxetina en dosificaciones mayores a las contenidas en Synkalar (> 12.5 mg/día), se ha asociado en un pequeño número de usuarias a la presencia de Acatisia, la cual puede ser más frecuente durante las primeras semanas de tratamiento. Las

manifestaciones de agitación psicomotora, inquietud o ansiedad, deben hacer sospechar sobre la presencia de este cuadro clínico y obligan a la evaluación médica oportuna.

- Pacientes con insuficiencia hepática o renal: En pacientes con insuficiencia renal severa (< 30 mL/min) o en aquellos que padecen insuficiencia hepática, se producen aumentos de las concentraciones plasmáticas de Paroxetina. El uso de Synkalar en este tipo de pacientes, está absolutamente supeditado al estricto criterio médico.
- Efectos sobre el estadio de vigilia, capacidad de conducir o de operar maquinaria: La administración de Paroxetina en regímenes terapéuticos con dosificaciones mayores a las contenidas en Synkalar (> 12.5 mg/día), no se ha asociado con deterioro alguno de las capacidades cognitivas o psicomotoras. No se espera que la dosificación de Synkalar afecte el estado de conciencia de las usuarias.
- Epilepsia y convulsiones: Synkalar no tiene interacciones mayores con fármacos anticonvulsivantes, pero debe ser usado con precaución en los pacientes con epilepsia. La incidencia de convulsiones en pacientes tratados con dosificaciones mayores de Paroxetina a las contenidas en Synkalar (> 12.5 mg/día) es inferior al 0.1%. Si se llega a presentar un cuadro convulsivo durante el manejo con Synkalar, se debe suspender inmediatamente el tratamiento.
- Fracturas óseas: La administración de medicamentos inhibidores de la recaptación de la Serotonina, se ha asociado en estudios experimentales a la posibilidad de fracturas. Durante la terapia con Synkalar, se debe hacer seguimiento y evaluación periódicos de la calidad y densidad mineral ósea.
- Glaucoma: La terapia con inhibidores de la recaptación de Serotonina se puede asociar a la presencia de midriasis. El uso de Synkalar en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho debe ser con precaución y bajo la estrecha vigilancia médica.
- Consumo concomitante de alcohol: Aunque la Paroxetina no aumenta el deterioro de las habilidades mentales y/o psicomotoras ocasionado por el alcohol, no se recomienda en uso concomitante de Synkalar y alcohol.

- Síndrome serotoninérgico: En raras ocasiones se ha asociado al tratamiento con Paroxetina, con la presencia de síntomas sugestivos de síndrome serotoninérgico. Este riesgo es mayor si se combina a la Paroxetina con fármacos serotoninérgicos o sus precursores y/o neurolépticos. En caso de que se presente este tipo de eventos (hipertermia, rigidez, mioclonía, inestabilidad autonómica, fluctuación rápida de los signos vitales y/o alteraciones en el estado mental), se debe suspender inmediatamente la terapia con Synkalar e iniciarse el tratamiento adecuado de soporte, bajo la estricta vigilancia médica.
- Se han reportado casos aislados de hemorragias en la piel o mucosas en pacientes que han recibido tratamiento con Paroxetina en dosificaciones mayores a las contenidas en Synkalar (> 12.5 mg/día). Synkalar debe emplearse con precaución en pacientes que reciben medicamentos que alteren el perfil del sistema de coagulación como Warfarina y/o los antiinflamatorios no esteroideos (AINE's).
- El riesgo de trombo embolismo venoso durante la menopausia está influido directamente por las condiciones particulares del paciente; este riesgo se puede aumentar con la edad, antecedentes familiares de primer grado con trombo embolismo venoso, inmovilización prolongada por una condición crónica o cirugía de cualquier tipo, obesidad (IMC >
- 30 Kg/m²), trastornos autoinmunes o dilataciones varicosas en los miembros inferiores.
- El riesgo de trombo embolismo arterial durante la menopausia está influido directamente por las condiciones particulares del paciente; este riesgo se puede aumentar por la edad, tabaquismo, dislipoproteinemia, obesidad (IMC > 30 Kg/m²), hipertensión arterial no controlada, migraña, valvulopatías cardiacas, fibrilación auricular, antecedentes familiares de primer grado con trombo embolismo arterial y/o enfermedades autoinmunes.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas más frecuentemente informadas con el consumo de Paroxetina son las siguientes:

- Muy comunes (>1/10): Nauseas

- Comunes ($> 1/100 - < 1/10$): Aumento en las concentraciones plasmáticas de Colesterol. Disminución del apetito. Astenia, somnolencia, insomnio, agitación y/o alteración en la calidad del sueño. Mareos, temblores, visión borrosa y/o cefalea. Estreñimiento, diarrea, vómito y/o resequead en la boca. Sudoración.

Este tipo de reacciones adversas por lo general no son serias, son transitorias y no ameritan la suspensión del tratamiento.

Los síntomas que se pueden observar después de suspender el tratamiento con Paroxetina son los siguientes:

- Comunes ($>1/100 - < 1/10$): Mareos, trastornos sensitivos y del sueño, ansiedad y/o cefalea

Interacciones:

- El consumo concomitante de Synkalar con otros medicamentos clasificados como inhibidores selectivos de la recaptación de Serotonina o serotoninérgicos (L-Triptofano, triptanos, Tramadol, Litio, Fentanyl o preparaciones con la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), puede incrementar el riesgo de aparición de síndrome serotoninérgico.
- El consumo concomitante de Synkalar con medicamentos clasificados como inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO), incluyendo Linezolida y cloruro de metiltioninio, aumenta los niveles de Serotonina en el sistema nervioso central, incrementando el riesgo de aparición de síndrome serotoninérgico e incluso puede poner en riesgo la vida del paciente. No se debe iniciar la terapia con Synkalar, antes de que hayan transcurrido dos semanas desde la finalización del tratamiento con inhibidores de la monoamino oxidasa, así como tampoco se debe iniciar el tratamiento con este último grupo de medicamentos, antes de que hayan pasado dos semanas después de la finalización de la terapia con Synkalar.
- Paroxetina, el principio activo de Synkalar, es un potente inhibidor de la enzima CYP2D6 del complejo p450 hepático. Por este motivo la administración de Paroxetina puede aumentar los niveles plasmáticos de los medicamentos que son metabolizados por esta enzima. Dentro de este grupo de medicamentos están los antidepresivos tricíclicos (Amitriptilina, Nortriptilina, Imipramina y Desimipramina), derivados de la Fenotiazina

(Pimozida, Perfenazina y Tioridazina) y antiarrítmicos tipo IC (Propafenona y Flecainida). Teniendo en cuenta el margen terapéutico estrecho de la Pimozida o la Tioridazina, está contraindicado el uso concomitante de Synklor con estos medicamentos.

- Paroxetina, el principio activo de Synklor, es un potente inhibidor de la enzima CYP2D6 del complejo p450 hepático. Tamoxifén tiene un importante metabolito activo derivado de la acción de esta enzima, denominado Endoxifén, el cual contribuye en forma importante a la acción terapéutica y al resultado clínico de Tamoxifén. La inhibición de la CYP2D6, producida por Paroxetina puede reducir los niveles de Endoxifén y, por ende, afectar el resultado clínico del tratamiento con Tamoxifén. Sin embargo, aún no se tiene certeza, ni existen estudios que demuestren las implicaciones clínicas derivadas de este fenómeno en las pacientes que reciben Tamoxifén.
- Paroxetina, el principio activo de Synklor, no inhibe la enzima CYP3A4. Por esta razón no se esperan modificaciones del comportamiento farmacológico de medicamentos como Alprazolam o Terfenadina o de todos aquellos que sean metabolizados por esta vía.
- Paroxetina, el principio activo de Synklor, no tiene interacciones conocidas, ni afecta el resultado clínico de medicamentos anticonvulsivantes como Carbamazepina, Fenitoína o Ácido Valproico.
- Paroxetina, el principio activo de Synklor, no tiene interacciones significativas con el alcohol; por esta razón no se espera un deterioro mayor de las habilidades mentales y/o psicomotoras a aquel que produce el consumo de alcohol.
- El consumo de alimentos o de medicamentos antiácidos, Propranolol o Digoxina, no afecta el comportamiento farmacológico de Paroxetina, por lo cual no se requiere ajuste de la dosis de Synklor, frente a la ingesta de alimentos o en medio de un tratamiento con los medicamentos mencionados.
- La administración concomitante de Fosamprevir y/o Ritonavir, disminuye las concentraciones séricas de Paroxetina. Se recomienda la vigilancia estrecha y el estricto seguimiento médico del tratamiento con Synklor, en pacientes que reciban estos medicamentos.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosificación: Una tableta de Synkalar al día en forma continua, preferiblemente administrada en la noche. El tiempo de tratamiento con Synkalar, dependerá del cuadro clínico del paciente y del criterio y evaluación médicos.

Grupo etáreo: Mujeres en condición de perimenopausia o menopausia con presencia de síntomas vasomotores. Las mujeres deben tener certeza de no hallarse en embarazo antes de iniciar el tratamiento.

Vía de administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Historial Comercial: No Reporta

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos de la comisión revisora respuesta al Auto No. 2017014706 del 07 de Diciembre de 2017, emitido con base en el concepto del Acta No. 03 de 2017 numeral 3.1.6.5., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación Farmacológica de la Nueva Concentración
- Inclusión en normas farmacológicas
- Información Para Prescribir allegada bajo radicado de la referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2017 SEM Segunda Parte, numeral 3.1.6.5., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia ya que no se presentaron los estudios clínicos con comparador activo solicitados. Adicionalmente, la Sala considera que en los estudio contra placebo se muestra un beneficio reducido por lo que se considera el balance riesgo beneficio no es favorable.

3.1.6.9. AL QUIBAZINA®

Expediente : 20139593

Radicado : 20181008057

Fecha : 18/01/2018
Interesado : Al Pharma S.A.
Fabricante : Naprod Life Sciences Pvt Ltd.

Composición:

Cada vial con polvo liofilizado para reconstituir contiene 500mg de Dacarbazina

Forma Farmacéutica: Polvo Liofilizado Para Reconstituir A Solución Inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de mieloma metastásico maligno, enfermedad de Hodgkin como terapia de segunda línea cuando se usa en combinación con otros agentes efectivos, sarcoma de tejidos blandos avanzada (excepto mesotelioma, sarcoma de Kaposi)

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento, Embarazo, Lactancia, Leucopenia, Trombocitopenia, enfermedades graves del hígado o del riñón.

Precauciones y Advertencias:

Advertencias y precauciones especiales para el uso:

La depresión Hemopoyética es la toxicidad más común con Dacarbacina e implica sobre todo los leucocitos y las plaquetas, aunque, la anemia puede ocurrir a veces. La leucopenia y la trombocitopenia pueden ser lo suficientemente graves como para causar la muerte. La posible depresión de la médula ósea requiere un control cuidadoso de los glóbulos blancos, glóbulos rojos y niveles plaquetarios. La toxicidad Hemopoyéticas puede justificar la suspensión temporal o la cesación de la terapia con Dacarbacina.

La toxicidad hepática acompañada por trombosis de la vena hepática y necrosis Hepatocelular puede dar lugar a muerte.

La anafilaxis puede ocurrir después de la administración del Dacarbacina.

Precauciones: La hospitalización no siempre es necesaria, pero debe estar disponible un adecuado estudio de laboratorio. La extravasación subcutánea del medicamento durante la administración intravenosa puede dar lugar a daño de tejido y a dolor severo. El dolor local, la sensación de ardor y la irritación en el sitio de la inyección pueden aliviarse mediante compresas calientes localmente aplicados.

Embarazo: Efectos Teratogenicos Embarazo, Embarazo Categoría C. Este medicamento debe usarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Madre lactante: no se sabe si este fármaco se excreta en la leche materna. Debido a que muchas drogas son excretadas en la leche humana y debido al potencial de Tumorigenicidad demostrado para Dacarbacina en estudios en animales, se debe tomar una decisión si se debe suspender la lactancia o suspender el fármaco, teniendo en cuenta la importancia del medicamento a la madre

Reacciones Adversas:

Efectos indeseables

Frecuencias

Muy comunes (> 1/10)

Común (> 1/100 a < 1/10)

Poco común (> 1/1000 a < 1/100)

Raro (> 1/10000 a < 1/1000)

Muy raras (< 1/10000)

No se conoce (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

Los ADRS más comúnmente reportados son trastornos gastrointestinales (anorexia, náuseas y vómitos) y trastornos del sistema sanguíneo y linfático como anemia, leucopenia y trombocitopenia. Estos últimos son dosis-dependiente y retrasado, con los nadirs que ocurren a menudo solamente después de 3 a 4 semanas:

Infecciones e infestaciones	Poco común Infecciones
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático	Común anemia, leucopenia, trombocitopenia Raro pancitopenia, agranulocitosis
Trastornos del sistema inmunitario	Raro Reacciones anafilácticas
Trastornos del sistema nervioso	Raro Dolores de cabeza, deterioro de la visión, confusión, letargo, convulsiones, parestesias faciales.
Trastornos vasculares	Raro enrojecimiento facial
Gastrointestinal disorders	Común Anorexia, náuseas, vómitos

	Raro Diarrea
Trastornos hepatobiliares	Raro Necrosis hepática debido a la enfermedad veno-oclusiva (VOD) del hígado, síndrome de Budd-Chiari (posiblemente con desenlace fatal)
Trastornos renales y urinarios	Raro Deterioro de la función renal
Trastornos cutáneos y de los tejidos subcutáneos	Poco Común Alopecia, hiperpigmentación, fotosensibilidad Raro Eritema, maculopapular exantema, urticaria
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Poco Común Síntomas similares a la gripe Raro Irritación del sitio de aplicación
Investigaciones	Raro Las enzimas hepáticas aumentan (e.g. fosfatasa alcalina, ASAT, ALAT), lactato deshidrogenasa en sangre (LDH) creciente, creatinina en sangre creciente, urea en sangre creciente

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

Cambios en los recuentos sanguíneos frecuentemente observados (anemia, leucopenia, trombocitopenia) son dosis-dependientes y retrasados, con los niveles nadir a menudo sólo se produce después de 3 a 4 semanas.

Síntomas seudogripales con agotamiento, escalofríos, fiebre y dolores musculares son ocasionalmente observados durante o a menudo sólo unos días después de la administración de Dacarbazina. Estas alteraciones pueden repetirse con la siguiente infusión.

Raramente necrosis hepática por oclusión intrahepática venas (enfermedad veno-oclusiva del hígado) ha observado después de la administración de Dacarbazina en monoterapia o en una combinación de modalidades de tratamiento. En general el síndrome se produjo durante el segundo ciclo de la terapia. Los síntomas incluyen fiebre, eosinofilia, dolor abdominal, hepatomegalia, ictericia y shock que empeora rápidamente en unas pocas horas o días.

Irritaciones del sitio de aplicación y algunas reacciones adversas sistémicas resultan de la formación de productos de fotodegradación.

Parestesia facial y enrojecimiento facial pueden ocurrir poco después de la inyección.

Reacciones alérgicas de la piel en forma de eritema maculopapular exantema o urticaria son observado raramente.

Se espera que la inyección paravenosa involuntaria cause el dolor local y la necrosis

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

En caso de tratamiento previo o concomitante que tenga efectos adversos sobre la médula ósea (en particular agentes citostáticos, irradiación), son posibles las interacciones mielotóxicas.

No se han emprendido estudios para investigar la presencia del metabolismo fenotípico, pero se ha identificado la hidroxilación del compuesto progenitor a los metabolitos con actividad antitumoral.

Dacarbacina es metabolizado por el citocromo P450 (CYP1A1, CYP1A2, y CYP2E1). Esto debe tenerse en cuenta si se coadministran otros medicamentos que se han metabolizado por las mismas enzimas hepáticas.

La Dacarbazina puede potenciar los efectos de Metoxipsoraleno debido fotosecibilización.

Se debe evitar la inmunización con vacunas vivas durante el tratamiento con Dacarbacina debido al riesgo de infecciones graves y potencialmente fatales. Se recomienda utilizar vacunas con virus vivos con precaución después de suspender la quimioterapia y vacunar no antes de 3 meses después de la última dosis de quimioterapia. Se recomienda utilizar una vacuna inactivada si está disponible.

EL riesgo de trombosis aumenta en enfermedades malignas; por lo tanto, uso de la anticoagulación concomitante es común. Si el paciente está recibiendo anticoagulantes orales, la frecuencia de la supervisión de INR se debe aumentar, debido a la gran variabilidad interindividual en la coagulación y debido a la posible interacción entre los anticoagulantes y los citostáticos.

Uso concomitante con Fenitoína puede causar disminución en la absorción de la Fenitoína en el tracto gastrointestinal y puede predisponer al paciente a convulsiones

El uso concomitante de ciclosporina (y, en algunos casos, Tacrolimus) debe ser considerado cuidadosamente porque estos agentes pueden causar excesiva inmunosupresión y linfoproliferación.

El uso concomitante de fotemustine puede causar toxicidad pulmonar aguda (síndrome de dificultad respiratoria adulta). Fotemustine y Dacarbacina no deben utilizarse concomitantemente.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología y método de administración

Población pediátrica: la Dacarbacina no se recomienda para su uso en el grupo de edad pediátrica hasta que se disponga de más datos.

Posología: El uso de dacarbacina se debe limitar a los médicos experimentados en oncología o hematología. Dacarbacina es sensible a la exposición a la luz. Todas las soluciones reconstituidas se deben proteger convenientemente de la luz también durante la administración (sistema luz-resistente de la infusión).

Se debe tener cuidado al administrar la inyección para evitar la extravasación en los tejidos, ya que esto causará dolor local y daño tisular. Si la extravasación ocurre, la inyección se debe suspender inmediatamente y cualquier porción restante de la dosis se debe introducir en otra vena.

Se pueden utilizar los siguientes regímenes. Para más detalles vea la literatura científica actual.

Melanoma maligno

Dacarbacina se puede administrar como agente único en dosis de 200 a 250 mg/m² del área superficial del cuerpo/día como inyección i.v. por 5 días cada 3 semanas.

Como alternativa a una inyección intravenosa de bolos Dacarbacina se puede administrar como una infusión a corto plazo (más de 15 – 30 minutos).

También es posible dar 850 mg/m² de superficie corporal en el día 1 y luego una vez cada 3 semanas como infusión intravenosa.

Enfermedad de Hodgkin

Dacarbacina se administra en una dosis diaria de 375 mg/m² del área de la superficie del cuerpo i.v. cada 15 días en combinación con doxorubicina, bleomicina y vinblastina (régimen de ABVD).

Sarcoma de tejidos blandos en adultos: para los sarcomas de tejidos blandos en adultos Dacarbazina se administra en dosis diarias de 250 mg/m² de superficie corporal i.v. (días 1-5) en combinación con Doxorubicina cada 3 semanas (régimen de ADIC).

Durante el tratamiento con Dacarbazina debe llevarse a cabo frecuente vigilancia de los conteos sanguíneos, así como la vigilancia de la función hepática y renal. Dado que las reacciones gastrointestinales graves ocurren con frecuencia, se recomiendan medidas antieméticos y de apoyo.

Porque los disturbios gastrointestinales y hematológicos severos pueden ocurrir, un análisis extremadamente cuidadoso del beneficio-riesgo tiene que hacerse antes de cada curso de la terapia con Dacarbazina.

Vía de administración: No se reporta la vía de administración en el formato

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita ante la Sala Especializada de Medicamentos de la comisión revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

Evaluación Farmacológica de la Nueva Concentración
Inserto allegado bajo el radicado No. 20181008057

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada vial con polvo liofilizado para reconstituir contiene 500mg de Dacarbazina

Forma Farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de mieloma metastásico maligno, enfermedad de Hodgkin como terapia de segunda línea cuando se usa en combinación con otros agentes efectivos, sarcoma de tejidos blandos avanzada (excepto mesotelioma, sarcoma de Kaposi)

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento, Embarazo, Lactancia, Leucopenia, Trombocitopenia, enfermedades graves del hígado o del riñón.

Precauciones y Advertencias:

Advertencias y precauciones especiales para el uso:

La depresión Hemopoyética es la toxicidad más común con Dacarbacina e implica sobre todo los leucocitos y las plaquetas, aunque, la anemia puede ocurrir a veces. La leucopenia y la trombocitopenia pueden ser lo suficientemente graves como para causar la muerte. La posible depresión de la médula ósea requiere un control cuidadoso de los glóbulos blancos, glóbulos rojos y niveles plaquetarios. La toxicidad Hemopoyéticas puede justificar la suspensión temporal o la cesación de la terapia con Dacarbacina.

La toxicidad hepática acompañada por trombosis de la vena hepática y necrosis Hepatocelular puede dar lugar a muerte.

La anafilaxis puede ocurrir después de la administración del Dacarbacina.

Precauciones: La hospitalización no siempre es necesaria, pero debe estar disponible un adecuado estudio de laboratorio. La extravasación subcutánea del medicamento durante la administración intravenosa puede dar lugar a daño de tejido y a dolor severo. El dolor local, la sensación de ardor y la irritación en el sitio de la inyección pueden aliviarse mediante compresas calientes localmente aplicados.

Embarazo: Efectos Teratogenicos Embarazo, Embarazo Categoría C. Este medicamento debe usarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Madre lactante: no se sabe si este fármaco se excreta en la leche materna. Debido a que muchas drogas son excretadas en la leche humana y debido al potencial de Tumorigenicidad demostrado para Dacarbacina en estudios en animales, se debe tomar una decisión si se debe suspender la lactancia o suspender el fármaco, teniendo en cuenta la importancia del medicamento a la madre

Reacciones Adversas:

Efectos indeseables

Frecuencias

Muy comunes (> 1/10)

Común (> 1/100 a < 1/10)

Poco común (> 1/1000 a < 1/100)

Raro (> 1/10000 a < 1/1000)

Muy raras (< 1/10000)

No se conoce (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

Los ADRS más comúnmente reportados son trastornos gastrointestinales (anorexia, náuseas y vómitos) y trastornos del sistema sanguíneo y linfático como anemia, leucopenia y trombocitopenia. Estos últimos son dosis-dependiente y retrasado, con los nadirs que ocurren a menudo solamente después de 3 a 4 semanas:

Infecciones e infestaciones	Poco común Infecciones
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático	Común anemia, leucopenia, trombocitopenia Raro pancitopenia, agranulocitosis
Trastornos del sistema inmunitario	Raro Reacciones anafilácticas
Trastornos del sistema nervioso	Raro Dolores de cabeza, deterioro de la visión, confusión, letargo, convulsiones, parestesias faciales.
Trastornos vasculares	Raro enrojecimiento facial
Gastrointestinal disorders	Común Anorexia, náuseas, vómitos Raro Diarrea
Trastornos hepatobiliares	Raro Necrosis hepática debido a la enfermedad veno-oclusiva (VOD) del hígado, síndrome de Budd-Chiari (posiblemente con desenlace fatal)
Trastornos renales y urinarios	Raro Deterioro de la función renal
Trastornos cutáneos y de los tejidos	Poco Común

subcutáneos	Alopecia, hiperpigmentación, fotosensibilidad Raro Eritema, maculopapular exantema, urticaria
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Poco Común Síntomas similares a la gripe Raro Irritación del sitio de aplicación
Investigaciones	Raro Las enzimas hepáticas aumentan (e.g. fosfatasa alcalina, ASAT, ALAT), lactato deshidrogenasa en sangre (LDH) creciente, creatinina en sangre creciente, urea en sangre creciente

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

Cambios en los recuentos sanguíneos frecuentemente observados (anemia, leucopenia, trombocitopenia) son dosis-dependientes y retrasados, con los niveles nadir a menudo sólo se produce después de 3 a 4 semanas.

Síntomas seudogripales con agotamiento, escalofríos, fiebre y dolores musculares son ocasionalmente observados durante o a menudo sólo unos días después de la administración de Dacarbazina. Estas alteraciones pueden repetirse con la siguiente infusión.

Raramente necrosis hepática por oclusión intrahepática venas (enfermedad veno-oclusiva del hígado) ha observado después de la administración de Dacarbazina en monoterapia o en una combinación de modalidades de tratamiento. En general el síndrome se produjo durante el segundo ciclo de la terapia. Los síntomas incluyen fiebre, eosinofilia, dolor abdominal, hepatomegalia, ictericia y shock que empeora rápidamente en unas pocas horas o días.

Irritaciones del sitio de aplicación y algunas reacciones adversas sistémicas resultan de la formación de productos de fotodegradación.

Parestesia facial y enrojecimiento facial pueden ocurrir poco después de la inyección.

Reacciones alérgicas de la piel en forma de eritema maculopapular exantema o urticaria son observado raramente.

Se espera que la inyección paravenosa involuntaria cause el dolor local y la necrosis

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

En caso de tratamiento previo o concomitante que tenga efectos adversos sobre la médula ósea (en particular agentes citostáticos, irradiación), son posibles las interacciones mielotóxicas.

No se han emprendido estudios para investigar la presencia del metabolismo fenotípico, pero se ha identificado la hidroxilación del compuesto progenitor a los metabolitos con actividad antitumoral.

Dacarbacina es metabolizado por el citocromo P450 (CYP1A1, CYP1A2, y CYP2E1). Esto debe tenerse en cuenta si se coadministran otros medicamentos que se han metabolizado por las mismas enzimas hepáticas. La Dacarbacina puede potenciar los efectos de Metoxipsoraleno debido fotosecibilización.

Se debe evitar la inmunización con vacunas vivas durante el tratamiento con Dacarbacina debido al riesgo de infecciones graves y potencialmente fatales. Se recomienda utilizar vacunas con virus vivos con precaución después de suspender la quimioterapia y vacunar no antes de 3 meses después de la última dosis de quimioterapia. Se recomienda utilizar una vacuna inactivada si está disponible.

EL riesgo de trombosis aumenta en enfermedades malignas; por lo tanto, uso de la anticoagulación concomitante es común. Si el paciente está recibiendo anticoagulantes orales, la frecuencia de la supervisión de INR se debe aumentar, debido a la gran variabilidad interindividual en la coagulación y debido a la posible interacción entre los anticoagulantes y los citostáticos.

Uso concomitante con Fenitoína puede causar disminución en la absorción de la Fenitoína en el tracto gastrointestinal y puede predisponer al paciente a convulsiones

El uso concomitante de ciclosporina (y, en algunos casos, Tacrolimus) debe ser considerado cuidadosamente porque estos agentes pueden causar excesiva inmunosupresión y linfoproliferación.

El uso concomitante de fotemustine puede causar toxicidad pulmonar aguda (síndrome de dificultad respiratoria adulta). Fotemustine y Dacarbacina no deben utilizarse concomitantemente.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología y método de administración

Población pediátrica: la Dacarbacina no se recomienda para su uso en el grupo de edad pediátrica hasta que se disponga de más datos.

Posología: El uso de dacarbacina se debe limitar a los médicos experimentados en oncología o hematología. Dacarbacina es sensible a la exposición a la luz. Todas las soluciones reconstituidas se deben proteger convenientemente de la luz también durante la administración (sistema luz-resistente de la infusión).

Se debe tener cuidado al administrar la inyección para evitar la extravasación en los tejidos, ya que esto causará dolor local y daño tisular. Si la extravasación ocurre, la inyección se debe suspender inmediatamente y cualquier porción restante de la dosis se debe introducir en otra vena.

Se pueden utilizar los siguientes regímenes. Para más detalles vea la literatura científica actual.

Melanoma maligno

Dacarbacina se puede administrar como agente único en dosis de 200 a 250 mg/m² del área superficial del cuerpo/día como inyección i.v. por 5 días cada 3 semanas.

Como alternativa a una inyección intravenosa de bolos Dacarbacina se puede administrar como una infusión a corto plazo (más de 15 – 30 minutos).

También es posible dar 850 mg/m² de superficie corporal en el día 1 y luego una vez cada 3 semanas como infusión intravenosa.

Enfermedad de Hodgkin

Dacarbacina se administra en una dosis diaria de 375 mg/m² del área de la superficie del cuerpo i.v. cada 15 días en combinación con doxorubicina, bleomicina y vinblastina (régimen de ABVD).

Sarcoma de tejidos blandos en adultos: para los sarcomas de tejidos blandos en adultos Dacarbacina se administra en dosis diarias de 250

mg/m² de superficie corporal i.v. (días 1-5) en combinación con Doxorubicina cada 3 semanas (régimen de ADIC).

Durante el tratamiento con Dacarbazina debe llevarse a cabo frecuente vigilancia de los conteos sanguíneos, así como la vigilancia de la función hepática y renal. Dado que las reacciones gastrointestinales graves ocurren con frecuencia, se recomiendan medidas antieméticos y de apoyo.

Porque los disturbios gastrointestinales y hematológicos severos pueden ocurrir, un análisis extremadamente cuidadoso del beneficio-riesgo tiene que hacerse antes de cada curso de la terapia con Dacarbazina.

Vía de administración: No se reporta la vía de administración en el formato

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto allegado bajo el radicado No. 20181008057.

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.

3.1.6.10. CALCIO 600 mg, VITAMINA D3 500UI, TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20113900
Radicado : 2016117382/2017008442
Fecha : 28/11/2017
Interesado : Pfizer Pfe Colombia S.A.S

Composición: Cada Tableta Recubierta contiene carbonato de calcio 1578.947 mg corresponden a 600 mg de calcio elemental, vitamina D3 7.1 mg corresponde a 500 UI de vitamina D

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones:

Coadyuvante en el manejo preventivo de deficiencias orgánicas de calcio y vitamina D, prevención y tratamiento de osteoporosis

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.
- Insuficiencia renal
- Hipercalcemia e hipercalciuria.

Precauciones y Advertencias:

Manténgase fuera del alcance de los niños.

- * No exceda la dosis recomendada
- * Embarazo y lactancia: Como con cualquier medicamento, se recomienda consultar al médico antes de usar si está embarazada o lactando.
- * Sobredosis: En caso de sobredosis accidental, descontinuar el uso y consultar para asistencia médica inmediata.

Reacciones Adversas:

Los siguientes efectos pueden estar asociados al uso de Calcio/Vitamina D, y están listados de acuerdo al sistema de órganos:

*Gastrointestinal:

Distensión abdominal, dolor abdominal, constipación, diarrea, eructos, flatulencia, náusea, vómito.

*Metabolismo y trastornos nutricionales:

Hipercalcemia

*Renal y trastornos urinarios:

Hipercalciuria, nefrolitiasis.

Interacciones:

Se debe consultar al médico antes de consumir este producto si se está consumiendo o recientemente se ha consumido medicamentos tales como fluoroquinolonas, tetraciclina o levotiroxina.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos: Una tableta al día con las comidas.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta Libre

Solicitud: El interesado interpone recurso de reposición contra la Resolución No. 2017043717 del 18 de Octubre de 2017 ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora bajo los siguientes argumentos:

A través de la Resolución No. 2017000234 del 04 de Enero de 2017, el INVIMA aprobó la evaluación farmacológica para el producto de la referencia de conformidad con el concepto de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de Comisión Revisora, emitido en el Acta No. 27 de 2016 numeral 3.1.6.7., dentro de la mencionada Resolución, se indica que la aprobación de la condición de venta y/o comercialización es de: "Venta Libre"

Mediante el Radicado No. 2017008442 del 25 de Enero de 2017, se solicitó la corrección del artículo primero de la Resolución No. 2017000234 del 04 de Enero de 2017. En la corrección presentada se solicitó que se incluyera la información farmacológica contenida en el Resumen de las Características del Producto identificada con el código "SPC V 1.0 del 16 de Agosto de 2016", así como también se solicitó que se corrigiera la dosificación y grupo etario aprobado de acuerdo con lo que se había solicitado en el Radicado 2016117382 del 25 de Agosto de 2016.

Bajo Radicado No. 17095618 del 11 de Septiembre de 2017, se solicitó aclaración del concepto emitido por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos en el Acta No. 13 de 2017 numeral 3.12.10., en el cual se cambiaba la condición de venta previamente aprobada.

Por medio de la Resolución No. 2017043717 del 18 de Octubre de 2017, el INVIMA adicional a los dos puntos solicitados para corrección, a través del Radicado No. 2017008442 del 25 de Enero de 2017, cambió la condición de venta previamente aprobada de venta libre a venta con formula facultativa

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido mediante Acta No. 13 de 2017 Segunda Parte SEMPB, numeral 3.12.10., dado que se

incluyen indicaciones que requieren un diagnóstico médico y de uso crónico.

3.1.6.11. HIDROCODONA BITARTRATO 5 mg HIDROCODONA BITARTRATO 10 mg

Expediente : 20131676
Radicado : 2017112896/20181009428
Fecha : 19/01/2018
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición:

Cada presentación de 5 mg contiene 5mg de Hidrocodona Bitartrato

Cada presentación de 10 mg contiene 10mg de Hidrocodona Bitartrato

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones:

Tratamiento del dolor moderado a moderadamente severo

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad previa a cualquiera de los componentes.

- Los pacientes con hipersensibilidad previa a otros opioides pueden exhibir sensibilidad cruzada a la hidrocodona.
- Depresión respiratoria, estados asmáticos.
- Trauma craneoencefálico.
- Condiciones abdominales agudas.
- Tercer trimestre de embarazo y lactancia

Precauciones y advertencias:

- En caso se desarrollar signos o síntomas de alergia se deberá suspender el tratamiento y acudir de manera inmediata al médico.
- Hidrocodona puede causar confusión e incremento de la sedación en los ancianos. Se recomienda iniciar con la dosis más baja posible y hacer monitorización continua de su estado general.
- Debe utilizarse con precaución en pacientes con hipotiroidismo, enfermedad de Addison, hipertrofia prostática o constricción uretral.
- En pacientes con enfermedad renal o hepática se recomienda hacer vigilancia y/o monitorización de los efectos de la terapia sobre estos órganos.

- El riesgo de reacciones tóxicas puede ser mayor en pacientes con alteración de la función renal como consecuencia de la acumulación del compuesto original y/o sus metabolitos en plasma.
- Hidrocodona suprime el reflejo de la tos por lo que debe administrarse con precaución en postoperatorios de pacientes con enfermedad pulmonar.
- Hidrocodona puede impedir la capacidad mental y/o física requerida para el desempeño de tareas potencialmente peligrosas tales como conducir un vehículo u operar máquinas. No se recomienda realizar estas actividades mientras se encuentre bajo tratamiento con este medicamento.
- Los pacientes consumiendo narcóticos, antihistamínicos, antipsicóticos, agentes ansiolíticos u otros depresores del Sistema Nervioso Central (SNC) (incluyendo alcohol) de forma concomitante con Hidrocodona, pueden presentar mayor depresión del SNC. Cuando se contempla terapia combinada la dosis de uno o ambos agentes debe reducirse.
- Aún no se dispone de datos o estudios concluyentes adecuados que permitan determinar si Hidrocodona tiene potencial carcinogénico, mutagénico o sobre la fertilidad.
- Bebés que nacieron de madres que habían consumido opioides regularmente antes del parto serían físicamente dependientes. Los signos de abstinencia incluyen irritabilidad y llanto excesivo, temblores, reflejos hiperactivos, tasa respiratoria aumentada, heces incrementadas, estornudos, bostezos, vómito y fiebre.
- La administración de este producto a la gestante poco antes del parto puede conducir a depresión respiratoria en el neonato.
- En pacientes sensibles o en aquellos que hayan ingerido dosis altas, Hidrocodona puede producir depresión respiratoria relacionada con la dosis por la acción directa sobre el tallo cerebral centro respiratorio del cuerpo.
- Hidrocodona puede afectar el centro que controla el ritmo respiratorio produciendo respiración irregular. Los efectos depresores respiratorios de los narcóticos y su capacidad para elevar la presión del fluido cerebroespinal pueden aumentar en presencia de trauma craneoencefálico o incremento preexistente de la presión intracraneal.
- Su efecto puede enmascarar el curso clínico de pacientes con alteración o enfermedad cerebral y el diagnóstico o curso clínico de pacientes con condiciones abdominales agudas.
- Hidrocodona se clasifica como una sustancia controlada puesto que puede generar mal uso y/o abuso. Los pacientes deben consumir el medicamento solamente según la prescripción médica. Evitar su uso en pacientes con tendencia adictiva.

Reacciones adversas:

Los principales eventos adversos presentados por los opioides son sensación de mareo, sedación, náuseas y vómito.

Otros eventos adversos reportados asociados a la sobredosificación y administración prolongada son:

- SNC: somnolencia, confusión, letargia, impedimento del desempeño físico y mental, ansiedad, miedo, disforia, dependencia psíquica, cambios de humor.
- Gastrointestinal: estreñimiento.
- Genitourinario: espasmo uretral, espasmo de esfínteres vesicales y retención urinaria.
- Sistema respiratorio: Depresión respiratoria.
- Sentidos especiales: pérdida permanente de la audición.
- Dermatológicas: sarpullido, prurito

Interacciones:

- Se recomienda no consumir en compañía de bebidas alcohólicas por riesgo de depresión del sistema nervioso central.
- La utilización concomitante con fármacos antidiarreicos y/o anticolinérgicos puede ocasionar estreñimiento severo y/o íleo paralítico.
- Se ha descrito potenciación severa e impredecible de los inhibidores de la MAO cuando se utilizan con opioides.
- No se recomienda la administración concomitante con otros depresores del sistema nervioso central: ansiolíticos, sedantes, hipnóticos, antidepresivos, algunos fármacos antipsicóticos, algunos anticonvulsivantes, otros agonistas opioides, relajantes musculares con efectos sedantes, antihistamínicos, entre otros.
- Se debe tener precaución al administrar en compañía de fármacos inhibidores del citocromo P450 CYP3A4 ya que podría reducir el metabolismo de la Hidrocodona y en consecuencia incrementar sus concentraciones y eventos adversos. Se encuentran amiodarona, atazanavir, darunavir, ritonavir, efavirenz, saquinavir, tamoxifeno, quinolonas, macrólidos, fluconazol, fluoxetina, sertralina, itraconazol, ketoconazol, imatinib, indinavir, nifedipina, diltiazem, verapamilo, cloranfenicol, danazol, Jugo de Pomelo o Toronja, entre otros.
- De manera inversa, fármacos inductores hepáticos (como p. ej. algunos anticonvulsivantes) podrían reducir las concentraciones y por consiguiente la efectividad de Hidrocodona.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Grupo etario: Adultos y niños mayores de 12 años.

Administración y Posología: La pauta de administración de Hidrocodona bitartrato tableta recubierta 5 mg o Hidrocodona bitartrato tableta recubierta 10 mg, vía oral, es una a dos tabletas cada 4-6 horas, o según criterio médico.

La dosificación deberá ajustarse de acuerdo a la severidad del dolor y la respuesta del paciente. Sin embargo, debería tenerse presente que la tolerancia a la hidrocodona puede desarrollarse con el uso continuado y que la incidencia de efectos adversos está relacionada con la dosis.

Se recomienda que su consumo no se realice en compañía de alimentos.
Se debe ingerir la tableta entera, no se debe masticar.

No se recomienda ingerir más de doce tabletas en un mismo día.

Conservar en un contenedor resistente a la luz, bien sellado, con apertura a prueba de niños, a temperatura ambiente que no supere los 30°C.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial Comercial: N.A

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017014913 del 14 de Diciembre de 2017 emitido con base en el concepto del Acta No. 03 de 2017 numeral 3.1.6.1., de la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 2017112896

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 03 de 2017 SEM segunda parte, numeral 3.1.6.1., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia, dado que lo allegado no permite evidenciar una ventaja de la hidrocodona de liberación inmediata con respecto a las de liberación extendidas ya aprobadas y si tiene un mayor riesgo de abuso, lo

que no permite hacer un balance beneficio riesgo favorable en relación con la forma de liberación extendida aprobadas.

3.1.6.12. NEUMOTROPIO

Expediente : 20132185
Radicado : 2017118277
Fecha : 18/08/2017
Interesado : Exeltis S.A.S.

Composición: Cada cápsula dura con polvo para inhalación contiene 15.6 microgramos de bromuro de tiotropio, equivalente a 13 microgramos de tiotropio.

La dosis liberada es de 10 microgramos de tiotropio por cápsula.

Forma farmacéutica: Cápsulas duras para inhalación

Indicaciones: Tiotropio está indicado como tratamiento de mantenimiento broncodilatador para aliviar los síntomas en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo bromuro de tiotropio, a la atropina o sus derivados, p.ej. ipratropio u oxitropio, o a alguno de los excipientes, incluyendo la lactosa monohidrato que contiene proteínas de la leche de vaca.

Precauciones y advertencias: El bromuro de tiotropio, como broncodilatador de mantenimiento de administración una vez al día, no debería ser utilizado para el tratamiento inicial de los episodios agudos de broncoespasmo, es decir, como tratamiento de rescate.

Después de la administración de bromuro de tiotropio polvo para inhalación, pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad inmediata.

Dada su actividad anticolinérgica, el bromuro de tiotropio debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga.

Al igual que otros medicamentos inhalados, puede causar broncoespasmo paradójico con un incremento inmediato de sibilancias y dificultad para respirar

tras la inhalación. El broncoespasmo paradójico responde frente a un broncodilatador de acción rápida y debe tratarse inmediatamente. Se debe interrumpir el uso de Tiotropio inmediatamente, examinar al paciente y administrar un tratamiento alternativo, si es necesario.

El tiotropio se debe utilizar con precaución en pacientes con infarto de miocardio reciente, hace menos de 6 meses; cualquier arritmia inestable o que ponga en riesgo la vida; arritmia cardíaca que requiera intervención o un cambio en el tratamiento farmacológico; hospitalización debido a fallo cardíaco (New York Heart Association (NYHA) Clase III o IV) en el año previo. Estos pacientes se excluyeron de los ensayos clínicos y pueden verse afectados por el mecanismo de acción anticolinérgico.

En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina ≤ 50 ml/min), el bromuro de tiotropio sólo debe utilizarse si el beneficio esperado supera el riesgo potencial, ya que la concentración plasmática aumenta cuando la función renal está disminuida. No existe experiencia a largo plazo en pacientes con insuficiencia renal grave.

Debe advertirse a los pacientes que eviten la introducción del polvo del medicamento en los ojos. Se les debe indicar que ello puede provocar o empeorar un glaucoma de ángulo estrecho, dolor o molestia ocular, visión borrosa transitoria, halos visuales o imágenes coloreadas, junto con enrojecimiento ocular por congestión de la conjuntiva y edema de la córnea. Si aparece cualquier combinación de estos síntomas oculares, los pacientes deben interrumpir el uso de bromuro de tiotropio y consultar inmediatamente un especialista.

La sequedad de boca, observada con el tratamiento anticolinérgico, a largo plazo puede asociarse con caries dental.

El bromuro de tiotropio no debe utilizarse con una frecuencia superior a una vez al día.

Cada cápsula contiene 18 mg de lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben usar este medicamento.

Puede provocar reacciones alérgicas en pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca

Reacciones adversas: Muchas de las reacciones adversas listadas pueden atribuirse a las propiedades anticolinérgicas del bromuro de tiotropio.

Las frecuencias asignadas a las reacciones adversas que se listan a continuación se basan en las tasas de incidencia bruta de las reacciones adversas (es decir, acontecimientos atribuidos a bromuro de tiotropio) observadas en el grupo tratado con tiotropio (9.647 pacientes) obtenidas de un conjunto de 28 ensayos clínicos controlados con placebo, con periodos de tratamiento de 4 semanas a cuatro años.

La frecuencia se define utilizando el siguiente convenio:

Muy frecuentes ($> 1/10$); frecuentes ($> 1/100, < 1/10$); poco frecuentes ($> 1/1.000, < 1/100$); raras ($> 1/10.000, < 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por Órganos y Sistemas /Término preferente MedDRA	Frecuencia
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u> Deshidratación	No conocida
<u>Trastornos del sistema nervioso</u> Mareo Cefalea Alteraciones del gusto Insomnio	Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente
<u>Trastornos oculares</u> Visión borrosa Glaucoma Aumento de la presión intraocular	Poco frecuente Rara Rara
<u>Trastornos cardiacos</u> Fibrilación auricular Taquicardia supraventricular Taquicardia Palpitaciones	Poco frecuente Rara Rara Rara
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u> Faringitis Disfonía Tos Broncoespasmo Epistaxis Laringitis Sinusitis	Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Rara Rara

<u>Trastornos gastrointestinales</u> Sequedad de boca Reflujo gastroesofágico Estreñimiento Candidiasis orofaríngea Obstrucción intestinal, incluyendo íleo paralítico Gingivitis Glositis Disfagia Estomatitis Náuseas Caries dental	Frecuente Poco frecuente frecuente Poco frecuente frecuente Poco frecuente Rara Rara Rara Rara Rara
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, trastornos del sistema inmunológico</u> Exantema Urticaria Prurito Hipersensibilidad (incluyendo reacciones inmediatas) Angioedema Reacción anafiláctica Infección cutánea, úlcera cutánea Sequedad de piel	Poco frecuente Rara Rara Rara Rara No conocida No conocida No conocida
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u> Tumefacción de las articulaciones	No conocida
<u>Trastornos renales y urinarios</u> Disuria Retención de orina	Poco frecuente

Reacciones alérgicas

El excipiente lactosa puede contener trazas de las proteínas de la leche que puede provocar reacciones alérgicas en pacientes con hipersensibilidad grave o con alergia a la proteína de la leche de vaca.

Se debe interrumpir el uso del bromuro de tiotropio inmediatamente si se produce una reacción de hipersensibilidad o reacción alérgica. El paciente debe ser tratado de la manera habitual.

Broncoespasmo paradójico

Al igual que con otros medicamentos inhalados, puede provocar broncoespasmo paradójico con un incremento repentino de las sibilancias y dificultad para respirar inducidos por la inhalación. El broncoespasmo paradójico responde frente a un broncodilatador de acción rápida y debe tratarse inmediatamente. Se debe interrumpir el uso de bromuro de tiotropio inmediatamente, examinar al paciente y administrar un tratamiento alternativo, si es necesario.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En ensayos clínicos controlados, las reacciones adversas observadas generalmente fueron efectos adversos anticolinérgicos como la sequedad de boca, que ocurrió en aproximadamente un 4% de los pacientes.

En 28 ensayos clínicos, la sequedad de boca provocó el abandono en 18 de los 9.647 pacientes tratados con tiotropio (0,2%).

Reacciones adversas graves relacionadas con los efectos anticolinérgicos incluyen glaucoma, estreñimiento y obstrucción intestinal, incluyendo íleo paralítico así como retención de orina.

Otra población especial

Con la edad pueden aumentar los efectos anticolinérgicos.

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: Aunque no se han llevado a cabo estudios formales de interacción con otros fármacos, bromuro de tiotropio polvo para inhalación ha sido utilizado conjuntamente con otros medicamentos sin evidencia clínica de interacciones. Estos fármacos incluyen los broncodilatadores simpaticomiméticos, metilxantinas y corticoides orales e inhalados, utilizados habitualmente para el tratamiento de la EPOC.

El uso de agonistas β_2 de acción prolongada (LABA) o corticosteroides inhalados (ICS) no se ha visto que altere la exposición a tiotropio.

La administración simultánea de bromuro de tiotropio con otros anticolinérgicos no ha sido estudiada y, por tanto, no se recomienda

Vía de administración: Vía inhalatoria

Dosificación y Grupo etario:

Dosis recomendada

Adultos de 18 años de edad y mayores:

Inhalación del contenido de una cápsula mediante el inhalador Zephyr, una vez al día y a la misma hora. No debe superarse la dosis recomendada.

La dosis liberada de una cápsula (10 microgramos) es suficiente y es la dosis estándar para el tratamiento con Tiotropio.

Las cápsulas de Tiotropio son para inhalación exclusivamente, y no deben ingerirse. Las cápsulas de Tiotropio sólo deben inhalarse con el inhalador Zephir.

Poblaciones especiales

Los pacientes de edad avanzada pueden utilizar el bromuro de tiotropio a la dosis recomendada.

Los pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina > 50 ml/min) pueden utilizar el bromuro de tiotropio a la dosis recomendada. Para pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina ≤ 50 ml/min) Los pacientes con insuficiencia hepática pueden utilizar el bromuro de tiotropio a la dosis recomendada.

Población pediátrica

Tiotropio no debe utilizarse en niños o adolescentes menores de 18 años. No se ha establecido la seguridad y eficacia. No se dispone de datos.

No existe un uso relevante para el bromuro de tiotropio en población pediátrica para la indicación de EPOC.

No se ha establecido la seguridad y eficacia del bromuro de tiotropio en niños y adolescentes menores de 18 años con fibrosis quística. No se dispone de datos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud:

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Estudio de biodisponibilidad comparativa
- Inserto versión Mayo 2016
- Información para prescribir versión Mayo 2016

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

3.1.6.13 ISENTRESS®600mg TABLETAS

Expediente : 20128925

Radicado : 2017084042 / 2017170606
Fecha : 23/11/2017
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.
Fabricante : MSD International GmbH

Composición:

Cada tableta contiene 600mg de raltegravir

Forma Farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Isentress® está indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1).

Contraindicaciones: Isentress® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquier componente de este medicamento

Precauciones y advertencias:

Reacciones severas en la piel e hipersensibilidad.

Se han reportado reacciones en la piel severas y potencialmente fatales en pacientes que toman Isentress® de forma concomitante con otros medicamentos a los que se asocian estas reacciones. Dentro de estas se incluyen el síndrome de Stevens Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica. Reacciones de hipersensibilidad han sido reportadas y fueron caracterizadas por rash, hallazgos constitucionales y algunas veces, disfunción en órganos, incluyendo falla hepática. Descontinuar Isentress® y otros agentes sospechosos inmediatamente si hay signos o síntomas de reacciones severas en piel o se desarrollan reacciones de hipersensibilidad (incluyendo pero no limitadas a, rash severo o rash acompañado por fiebre, malestar general, fatiga, dolor muscular o de articulaciones, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia, angioedema). El estado clínico incluyendo las aminotransferasas hepáticas debería ser monitoreado y una terapia apropiada debería ser iniciada. La demora en la interrupción del tratamiento de Isentress® u otros agentes sospechosos de estar produciendo rash severo puede resultar en una reacción que atente contra la vida.

Interacciones Farmacológicas

Antiácidos

La coadministración de Isentress® con antiácidos con aluminio y magnesio resultó en niveles plasmáticos de raltegravir reducidos. La coadministración de Isentress® con antiácidos con aluminio y/o magnesio no está recomendada.

La coadministración de Isentress® 1200mg (2 por 600mg) una vez al día con carbonato de calcio y antiácidos que contienen aluminio/magnesio resultaron en reducción de los niveles plasmáticos de raltegravir por lo que no está recomendada su coadministración.

Atazanavir

La coadministración de Isentress® 1200mg (2 x 600 mg) una vez al día con atazanavir resultó en un incremento en los niveles plasmáticos de raltegravir, por lo que no se recomienda su coadministración.

Tipranavir/ritonavir

La coadministración de Isentress® 1200mg (2 x 600 mg) una vez al día con tipranavir/ritonavir puede resultar en una disminución en los niveles plasmáticos de raltegravir, por lo que no se recomienda su coadministración.

Inductores fuertes de enzimas metabólicas de medicamentos

Se debería tener precaución al administrar simultáneamente Isentress® 400 mg dos veces al día con inductores fuertes de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1 (por ejemplo, rifampicina) debido a la reducción de las concentraciones plasmáticas de raltegravir.

No se ha estudiado la interacción entre Isentress® 1200mg (2 x 600 mg) una vez al día con fuertes inductores de enzimas metabólicas (por ejemplo, rifampicina) pero podría resultar en una disminución de los niveles plasmáticos de raltegravir, por lo que la coadministración con Isentress® 1200mg (2 x 600 mg) una vez al día no se recomienda coadministración.

Síndrome de Reconstitución Inmune

Durante la fase inicial del tratamiento, los pacientes que responden a la terapia antirretroviral pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas indoloras o residuales (tales como el complejo Mycobacterium avium, citomegalovirus, neumonía por Pneumocystis jiroveci, y tuberculosis, o la

reactivación del virus varicela zoster), las cuales pueden necesitar evaluación y tratamiento adicionales.

Trastornos autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves) también se han reportado en el establecimiento de la reconstitución inmune, sin embargo, el tiempo informado de la aparición es más variable y estos eventos pueden ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento.

Reacciones adversas:

En adultos

Eventos adversos en pacientes con previa exposición a tratamientos

La evaluación de la seguridad de Isentress® en pacientes con previa exposición a tratamientos se basa en la información de seguridad global obtenida de los estudios clínicos aleatorizados P018 y P019, que informaron el uso de la dosis recomendada de Isentress® de 400 mg dos veces al día en combinación con una terapia de fondo optimizada (OBT, por sus siglas en inglés) en 462 pacientes, en comparación con 237 pacientes que tomaron placebo en combinación con la OBT. Durante el tratamiento en doble ciego, el seguimiento total fue de 1051 pacientes-años en el grupo que recibió Isentress® de 400 mg dos veces al día y de 322 pacientes-años en el grupo que recibió placebo.

En el caso de los pacientes del grupo que recibió Isentress® 400 mg dos veces al día + OBT (es decir, seguimiento de 118.7 semanas) y en el grupo de comparación que recibió placebo + OBT (es decir, seguimiento de 71.0 semanas) que participaron en el análisis combinado correspondiente a los estudios P018 y P019, los eventos clínicos adversos informados con mayor frecuencia (>10% en cualquier grupo) de todas las intensidades e independientes de la causalidad fueron: diarrea en el 26.6% y 24.9%, náuseas en el 13.6% y 16.0%, cefalea en el 12.1% y 13.5%, nasofaringitis en el 14.3% y 8.9%, fatiga en el 12.1% y 5.9%, infección respiratoria del tracto superior en el 15.8% y 10.1%, bronquitis en el 12.1% y 6.8%, pirexia en el 9.7% y 13.9%, vómito en el 8.9% y 11.0% de los pacientes, respectivamente. En este análisis combinado, los índices de discontinuación de la terapia debido a eventos adversos (clínicos y en el laboratorio) fueron del 4.5% en los pacientes que recibieron Isentress® + OBT y del 5.5% en los pacientes que recibieron placebo + OBT.

Eventos Adversos relacionados a Medicamentos

Los eventos adversos clínicos nombrados a continuación fueron considerados por los investigadores como de intensidad moderada a severa y de causalidad relacionada con Isentress®o placebo solo o en combinación con OBT.

En la Tabla 5 se presentan los eventos adversos clínicos relacionados con el medicamento de intensidad moderada a severa que se produjeron en $\geq 2\%$ de los pacientes adultos con previa exposición a tratamientos en cualquier grupo de tratamiento.

Tabla 5: Porcentaje de Pacientes con Eventos Adversos Relacionados con el Medicamento* de Intensidad Moderada a Severa que se Produjeron en $\geq 2\%$ de los pacientes adultos con previa exposición a tratamientos en Cualquier Grupo de Tratamiento**

Clase de Órgano del Sistema, Término Preferido	Estudios Aleatorizados P018 y P019	
	ISENTRESS®de 400 mg dos veces al día + OBT N = 462	Placebo + OBT N = 237
	Promedio Seguimiento (semanas) 118.7 %	Promedio Seguimiento (semanas) 71.0 %
Trastornos Gastrointestinales		
Diarrea	1.5	2.1
Trastornos en el Sistema Nervioso		
Cefalea	2.2	0.4
* Incluye eventos adversos al menos posibles, probables o muy probablemente relacionados con el fármaco		
**N=número total de pacientes por grupo de tratamiento		

Los eventos adversos clínicos relacionados con el medicamento, que se produjeron en menos del 2% de los pacientes sin tratamiento previo (n=462) que recibieron Isentress®+ OBT, y tuvieron una intensidad de moderada a severa, figuran a continuación por Clases de Órgano del Sistema.

[Comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Poco comunes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)]

Trastornos Cardiacos

Poco comunes: extrasístoles ventriculares

Trastornos en el Oído y Laberinto

Poco comunes: vértigo

Trastornos Oculares

Poco comunes: problemas visuales

Trastornos Gastrointestinales

Comunes: diarrea, náuseas.

Poco comunes: dolor abdominal, distensión abdominal, dolor abdominal superior, vómito, estreñimiento, malestar abdominal, dispepsia, flatulencia, gastritis, enfermedad de reflujo gastroesofágico, boca seca, eructo.

Trastornos Generales y Trastornos en el Lugar de la Administración

Comunes: astenia, fatiga

Poco comunes: fiebre, escalofríos, edema facial, edema periférico.

Trastornos Hepatobiliares

Poco comunes: hepatitis

Trastornos en el Sistema Inmunológico

Poco comunes: hipersensibilidad al medicamento

Infecciones y diseminaciones

Poco comunes: herpes simple, herpes genital, gastroenteritis

Investigaciones

Poco comunes: disminución de peso, aumento de peso

Trastornos en el Metabolismo y Nutrición

Poco comunes: diabetes mellitus, dislipidemia, aumento del apetito, disminución del apetito

Trastornos Musculoesqueléticos y en el Tejido Conectivo

Poco comunes: artralgia, mialgia, dolor de espalda, dolor musculoesquelético, osteoporosis, poliartritis

Trastornos en el Sistema Nervioso

Poco comunes: mareos, neuropatía periférica, parestesia, somnolencia, cefalea tensional, temblor

Trastornos Psiquiátricos

Poco comunes: depresión, insomnio, ansiedad

Trastornos Renales y Urinarios

Poco comunes: nefritis, nefrolitiasis, nocturia, insuficiencia renal, nefritis tubulointersticial.

Trastornos en el Sistema Reproductivo y Mamas

Poco comunes: ginecomastia

Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos

Poco comunes: epistaxis

Trastornos Cutáneos y del Tejido Subcutáneo

Poco comunes: lipodistrofia adquirida, rash, hiperhidrosis, dermatitis acneiforme, eritema, lipohipertrofia, sudoración nocturna, rash macular, rash maculopapular, rash prurítico, xerodermia, prurigo, lipoatrofia, prurito

Eventos Serios

Los siguientes eventos adversos clínicos serios relacionados con el medicamento se informaron en los estudios clínicos: gastritis, hepatitis, insuficiencia renal, herpes genital, sobredosis accidental.

Eventos adversos en pacientes sin previa exposición a tratamientos

La siguiente evaluación de seguridad de Isentress® en pacientes sin previa exposición a tratamiento se basa en el Protocolo 021 (STARTMRK), un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado activo de pacientes con tratamiento naïve, con Isentress® de 400 mg dos veces al día en combinación con una dosis fija de

emtricitabina 200 mg (+) tenofovir 245 mg, (N=281) versus efavirenz (EFV) 600 mg a la hora de acostarse en combinación con emtricitabina (+) tenofovir (N=282). Durante el tratamiento doble ciego, el seguimiento total para los pacientes con Isentress® de 400 mg dos veces al día + emtricitabina (+) tenofovir fue de 1104 pacientes-año y para los pacientes con efavirenz de 600 mg a la hora de acostarse + emtricitabina (+) tenofovir fue de 1036 pacientes-año.

En el grupo que recibió Isentress®, el número (%) de pacientes con eventos adversos clínicos y con eventos adversos relacionados al fármaco fue menos frecuente que en el grupo que recibió efavirenz, basado en los valores P nominales (0.325 y <0.001, respectivamente). En este estudio, las tasas de discontinuación de la terapia debido a eventos adversos (clínicos y del laboratorio) fueron de 5.0% en los pacientes que recibieron Isentress®+ emtricitabina (+) tenofovir y de 10.0% en los pacientes que recibieron efavirenz + emtricitabina (+) tenofovir.

En el caso de los pacientes del grupo que recibió Isentress® de 400 mg dos veces al día + emtricitabina (+) tenofovir y del grupo que recibió el comparador, efavirenz 600 mg a la hora de acostarse + emtricitabina (+) tenofovir, los eventos adversos clínicos informados con mayor frecuencia (>10% en cualquier grupo), de todas las intensidades e independiente de la causalidad se muestran en el Tabla 6.

Tabla 6: Porcentaje de Pacientes con el Evento Adverso Informado con Mayor Frecuencia (>10%) de Todas las Intensidades □ e Independiente de la Causalidad que se Produjeron en los Pacientes sin Previa Exposición a Tratamiento en Cualquier Grupo de Tratamiento

Clase de Órgano del Sistema, Eventos Adversos	Estudio Aleatorizado P021	
	ISENTRESS®400 mg Dos veces al día + Emtricitabina (+) Tenofovir (n = 281)† %	Efavirenz 600 mg (a la hora de acostarse) + Emtricitabina (+) Tenofovir (n = 282)† %
Trastornos Gastrointestinales		

Diarrea	25.6	27.0
Náuseas	16.7	14.5
Vómito	8.2	10.6
Trastornos Generales y Trastornos en el lugar de la Administración		
Fatiga	9.3	13.5
Pirexia	15.7	13.8
Infecciones e Infestaciones		
Influenza	11.7	13.5
Nasofaringitis	26.7	22.3
Infección respiratoria del tracto superior	21.4	20.2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Artralgia	8.5	11.7
Dolor de espalda	12.1	9.9
Trastornos del Sistema Nervioso		
Mareos	16.4	38.3
Cefalea	26.0	28.4
Trastornos Psiquiátricos		
Sueños anormales	8.2	13.1
Ansiedad	8.9	11.0
Depresión	10.3	11.7
Insomnio	15.7	14.9
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos		
Tos	16.7	12.1
Trastornos Cutáneos y del Tejido Subcutáneo		
Rash	7.8	13.8

*Las intensidades se definen como: Leve (conciencia de un signo o síntoma, pero fácilmente tolerado); Moderada (incomodidad suficiente para causar interferencia con las actividades usuales); Severa (incapacidad con inhabilidad para trabajar o realizar las actividades usuales).

[†]n=Número total de pacientes por grupo de tratamiento.

Eventos SNC

En los pacientes sin previa exposición a tratamiento (P021) los eventos adversos del sistema Nervioso Central (SNC), medidos por la proporción de pacientes con 1 o más síntomas SNC (descritos a continuación), fueron reportados significativamente con menos frecuencia en el grupo que recibió Isentress®+ emtricitabina (+) tenofovir en comparación con el grupo que recibió efavirenz + emtricitabina (+) tenofovir, $p < 0.001$, < 0.001 y < 0.001 para eventos acumulativos a lo largo de las Semanas 8, 48 y 96, respectivamente. El porcentaje de pacientes con 1 o más síntomas SNC en el grupo que recibió Isentress® fue de 20.3% comparado con 52.1% del grupo que recibió efavirenz para la semana 8, y 26.3% comparado con 58.5% para la semana 48 y 28.8 comparado con 60.6% para la semana 96. Los eventos adversos SNC para este análisis fueron: mareos, insomnio, concentración afectada, somnolencia, depresión, pesadillas, estado de confusión, ideas suicidas, trastorno del sistema nervioso, trastorno psicótico, sueños anormales, intento de suicidio, psicosis aguda, delirio, nivel de conciencia deprimido, alucinación, alucinación auditiva, suicidio y depresión mayor.

Eventos Adversos Relacionados al medicamento

Los eventos adversos clínicos nombrados a continuación fueron considerados por los investigadores como de intensidad moderada a severa y de causalidad relacionada con Isentress® o efavirenz solo o en combinación con emtricitabina (+) tenofovir.

En el Tabla 7 se presentan los eventos adversos clínicos relacionados con el medicamento de intensidad moderada a severa que se produjeron en $\geq 2\%$ de los pacientes adultos sin previa exposición a tratamiento en cualquier grupo de tratamiento.

Tabla 7: Porcentaje de Pacientes con Eventos Adversos Relacionados con el medicamento* de Intensidad Moderada a Severa que se Produjeron en $\geq 2\%$ de

Pacientes Adultos sin Previa Exposición a Tratamiento** en Cualquier Grupo de Tratamiento

Clase de Órgano del Sistema, Término Preferido	Estudio Aleatorizado P021	
	ISENTRESS®400 mg Dos veces al día + Emtricitabina (+) Tenofovir N = 281 %	Efavirenz 600 mg (a la hora de acostarse) + Emtricitabina (+) Tenofovir N = 282 %
Trastornos Gastrointestinales		
Diarrea	1.1	2.8
Náuseas	2.8	3.5
Trastornos Generales y Trastornos en el lugar de la Administración		
Fatiga	1.8	2.8
Trastornos del Sistema Nervioso		
Mareos	1.8	6.4
Cefalea	3.9	5.0
Trastornos Psiquiátricos		
Insomnio	3.6	3.9
Trastornos Cutáneos y del Tejido Subcutáneo		
Rash	0.0	2.8
Rash Maculopapular	0.0	2.5
* Incluye eventos adversos al menos, posibles, probables, o al parecer muy relacionados con el fármaco		
**N=Número total de pacientes por grupo de tratamiento		

Los eventos adversos clínicos relacionados con el fármaco que se produjeron en menos del 2% de los pacientes sin previa exposición a tratamiento (n=281) que recibieron ISENTRESS®+ emtricitabina (+) tenofovir y tuvieron una intensidad de moderada a severa, figuran a continuación por Clases de Órgano del Sistema. [Comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Poco comunes ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$)]

Trastornos en la Sangre y Sistema Linfático

Poco comunes: dolor en los nódulos linfáticos, neutropenia, anemia, linfadenopatía.

Trastornos en el Oído y Laberinto

Poco comunes: tinnitus, vértigo

Trastornos Gastrointestinales

Comunes: diarrea, dolor abdominal

Poco comunes: vomito, dolor abdominal superior, dispepsia, duodenitis erosiva, enfermedad del reflujo gastroesofágico, distensión abdominal.

Trastornos Generales y condiciones en el sitio de Administración

Comunes: fatiga, astenia

Poco comunes: masa submandibular

Trastornos hepato biliares

Poco comunes: hepatitis alcohólica

Trastornos en el Sistema Inmunológico

Poco comunes: síndrome de reconstitución inmune

Infecciones y diseminaciones

Poco comunes: herpes zoster, gastroenteritis, foliculitis, absceso en los nodos linfáticos

Trastornos en el Metabolismo y Nutrición

Poco comunes: disminución del apetito, hipercolesterolemia, trastorno de grasa corporal

Trastornos Musculo esqueléticos y en el Tejido Conectivo

Poco comunes: artritis, dolor de cuello

Trastornos en el Sistema Nervioso

Comunes: mareos

Poco comunes: hipersomnolia, somnolencia, deterioro de la memoria

Trastornos Psiquiátricos

Comunes: sueños anormales, pesadillas, depresión

Poco comunes: ansiedad, desorden mental, estado de confusión, depresión mayor, intento de suicidio.

Trastornos Renales y Urinarios

Comunes: nefrolitiasis

Trastornos en el Sistema Reproductivo y Mamas

Poco comunes: disfunción eréctil

Trastornos Cutáneos y del Tejido Subcutáneo

Poco comunes: acné, alopecia, lesiones de la piel, lipoatrofia

Eventos Serios

Los siguientes eventos adversos serios relacionados con el fármaco fueron reportados en el estudio clínico P021, en pacientes sin previa exposición a tratamiento que recibieron Isentress®+ emtricitabina (+) tenofovir: anemia, síndrome de reconstitución inmune, desorden mental, intento de suicidio, depresión.

ONCEMRK (Protocolo 292, Isentress 1200 mg [2 x 600 mg] una vez al día)

Se evaluó la seguridad de Isentress 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día en un estudio controlado activo doble ciego aleatorizado en 797 pacientes infectados por el VIH-1, comparando 531 pacientes que recibieron Isentress 1200 mg (2 x 600 mg) una vez diariamente con 266 pacientes que recibieron Isentress 400 mg dos veces al día, cada uno en combinación con emtricitabina (+) tenofovir. El seguimiento total de los pacientes con Isentress 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día fue de 515,6 años-paciente y para Isentress 400 mg dos veces al día fue de 257,7 años-paciente.

La proporción de pacientes con experiencias adversas clínicas y de laboratorio relacionadas con fármacos en el grupo que recibió Isentress 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día y el grupo que recibió Isentress 400 mg dos veces al día fueron generalmente similares (24,5%, 1,5% frente a 25,6% , 1,5%, respectivamente).

Las tasas de interrupción del tratamiento debido a las experiencias adversas clínicas y de laboratorio fueron 0,8% y 0,4% en pacientes que recibieron Isentress 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día y 2,3% y 0% en pacientes que recibieron Isentress 400 mg dos veces al día.

Las experiencias adversas clínicas más frecuentes (> 10% en cualquiera de los grupos de tratamiento), de todas las intensidades e independientemente de la causalidad, respectivamente, fueron cefalea (13,4% frente a 10,9%), náuseas (11,3% frente a 9,8%) y diarrea % Frente a 11,3%).

No hubo reacciones adversas clínicas relacionadas con fármacos de intensidad moderada a severa que ocurrieron en $\geq 2\%$ de los pacientes notificados en cualquiera de los grupos de tratamiento.

Las tasas de experiencias adversas clínicas graves fueron similares entre los pacientes que recibieron Isentress 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día y en pacientes que recibieron Isentress 400 mg dos veces al día (5,8% versus 9,4%, respectivamente). Las tasas de experiencias adversas clínicas relacionadas con fármacos graves fueron también similares entre los grupos de tratamiento (0,2% frente a 0,8%, respectivamente).

Eventos adversos seleccionados - adultos

Se informó de la aparición de cáncer en pacientes con exposición a tratamientos que iniciaron Isentress® placebo, ambos con OBT, y en pacientes sin previa exposición a tratamiento que iniciaron Isentress® efavirenz, ambos con emtricitabina (+) tenofovir; varios fueron recurrentes. Los tipos y tasas de tipos específicos de cáncer fueron los esperados en una población altamente inmunodeficiente (muchos tenían recuentos de células CD4+ inferiores a 50 células/mm³ y la mayoría tenía un diagnóstico previo de SIDA). En estos estudios, el riesgo de desarrollar cáncer es similar en el grupo que recibió Isentress® y en el grupo que recibió el comparador.

Se observaron anomalías en los resultados de laboratorio de la creatina quinasa grado 2-4 en pacientes tratados con Isentress® (ver tabla 8). Miopatía y rabiomólisis han sido reportadas. Se debe usar con precaución en pacientes con mayor riesgo de sufrir miopatía o rabiomólisis, como pacientes que reciban medicamentos concomitantes conocidos como causantes de estas condiciones.

Se observó rash más comúnmente en pacientes con exposición a tratamientos que recibieron regímenes que contenían Isentress®+ darunavir comparado con los pacientes que recibieron Isentress® sin darunavir o darunavir sin Isentress®. Sin embargo, el rash que fue considerado relacionado al medicamento se observó en tasas similares para los tres grupos. Este rash tuvo una severidad de leve a moderado y no limitó la terapia, no se dio ninguna discontinuación del tratamiento debido al rash. Se observó rash menos comúnmente en los pacientes sin exposición previa a tratamiento que recibieron ISENTRESS® comparado con efavirenz, cada uno en combinación con emtricitabina (+) tenofovir.

Pacientes con condiciones coexistentes

Pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis B y/o de la hepatitis C

En estudios fase III, se permitió enrolar pacientes con exposición a tratamientos (N=114/699 o 16%) y sin previa exposición a tratamiento (N=34/563 o 6%) que presentaran coinfección crónica (pero no aguda) activa de hepatitis B y/o hepatitis C, siempre que las pruebas de función hepática basales no excedieran en 5 veces el límite superior normal. En general, el perfil de seguridad de ISENTRESS® en pacientes con coinfección de hepatitis B y/o hepatitis C fue similar al de los pacientes sin coinfección de hepatitis B y/o C, aunque los índices de anormalidades en los resultados de laboratorio de AST y ALT fueron un tanto mayores en el subgrupo con coinfección de hepatitis B y/o hepatitis C para ambos grupos de tratamiento.

Experiencias adversas pediátricas

2 a 18 Años de edad

ISENTRESS® ha sido estudiado en 126 pacientes niños y adolescentes de 2 a 18 años infectados con VIH-1, que han recibido tratamiento antirretroviral, en combinación con otros agentes anti-retrovirales, en el estudio IMPACT P1066. De los 126 pacientes, 96 recibieron la dosis recomendada de ISENTRESS®.

En estos 96 niños y adolescentes, la frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas relacionadas con el medicamento hasta la semana 24 fueron comparables con aquellas observadas en adultos.

Un paciente experimentó reacciones adversas clínicas relacionadas con el medicamento de Grado 3, hiperactividad psicomotora, comportamiento anormal e insomnio; un paciente experimentó una reacción adversa grave Grado 2, rash alérgico.

Un paciente experimentó anormalidades relacionadas con el medicamento en pruebas de laboratorio, AST de Grado 4, y ALT de Grado 3 las cuales fueron consideradas graves.

4 semanas a menos de 2 años de edad

ISENTRESS también se ha estudiado en 26 niños infectados por VIH-1 y niños de 4 semanas a menos de 2 años de edad, en combinación con otros fármacos antirretrovirales en el estudio IMPACT P1066.

En estos 26 lactantes y niños pequeños, la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas relacionadas con el fármaco hasta la semana 48 fueron comparables a las observadas en adultos.

Un paciente experimentó una erupción alérgica grave relacionada con el medicamento de grado 3 que resultó en la interrupción del tratamiento.

Neonatos expuestos al VIH-1

En 42 neonatos tratados con Isentress durante hasta 6 semanas desde el nacimiento y seguidos durante un total de 24 semanas en el estudio IMPAACT P1110 no hubo experiencias clínicas adversas relacionadas con fármacos y tres (Una de neutropenia transitoria de Grado 4 en un sujeto que recibía un régimen que contenía zidovudina para la profilaxis de la transmisión de madre a hijo) y dos elevaciones de bilirrubina (una de cada uno, Grado 1 y Grado 2) consideradas no graves y que no requerían Terapia específica). El perfil de seguridad en recién nacidos fue en general similar al observado en pacientes ancianos tratados con ISENTRESS. No se observaron diferencias clínicamente significativas en el perfil de eventos adversos de los recién nacidos en comparación con los adultos.

Experiencia posmercado

Los siguientes eventos adversos adicionales han sido reportados en experiencia posmercado sin tener en cuenta la causalidad:

Trastornos en la Sangre y Sistema Linfático

Trombocitopenia

Trastornos Hepatobiliares

Falla hepática (con y sin hipersensibilidad asociada) en pacientes con enfermedad hepática subyacente y/o medicamentos concomitantes.

Trastornos Musculoesqueléticos y en el Tejido Conectivo

Rabdomiolisis

Trastornos en sistema nervioso central

Ataxia cerebelosa

Trastornos Psiquiátricos

Depresión (particularmente en pacientes con una historia preexistente de enfermedad psiquiátrica), incluidas ideas y comportamientos suicidas

Trastornos Cutáneos y del Tejido Subcutáneo

síndrome de Stevens-Johnson, rash con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés).

Interacciones:

Efecto de Raltegravir sobre la farmacocinética de otros agentes

Raltegravir no inhibe ($IC_{50} > 100 \mu M$) al CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A *in vitro*. Además, *in vitro*, raltegravir no indujo al CYP3A4. Un estudio de interacción farmacológica con midazolam confirmó la baja propensión de raltegravir a alterar la farmacocinética de agentes metabolizados por el CYP3A4 *in vivo*, demostrando una falta de efecto significativo de raltegravir sobre la farmacocinética de midazolam, un sustrato sensible del CYP3A4.

De manera similar, raltegravir no es un inhibidor ($IC_{50} > 50 \mu M$) de las UDP-glucuronosiltransferasas (UGT) probadas (UGT1A1, UGT2B7), y raltegravir no inhibe el transporte mediado por la P-glicoproteína. De acuerdo con esta información, no se espera que ISENTRESS® afecte la farmacocinética de fármacos que son sustratos de estas enzimas o P-glicoproteína (por ejemplo, inhibidores de la proteasa, NNRTIs, metadona, analgésicos opioides, estatinas, antifúngicos azoles, inhibidores de la bomba de protones y agentes contra la disfunción eréctil).

En los estudios de interacción farmacológica realizados con la dosis de 400 mg dos veces al día, raltegravir no tuvo efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de los siguientes: anticonceptivos hormonales, metadona, maraviroc, tenofovir, midazolam, lamivudina, etravirina, darunavir / ritonavir y boceprevir. En un estudio de interacción con fármacos de dosis múltiples, los valores de ABC de etinilestradiol y norelgestromina fueron 98% y 114%, respectivamente, cuando se coadministraron con raltegravir en comparación con cuando se administraron sin raltegravir. En un estudio de interacción de múltiples dosis de fármacos, el ABC de tenofovir y las concentraciones mínimas de coadministración con raltegravir fueron del 90% y 87% de los valores obtenidos con tenofovir en monoterapia. En otro estudio de interacción con fármacos, el ABC de midazolam por coadministración fue del 92% del valor obtenido con midazolam solo. En un estudio de Fase II, la farmacocinética de lamivudina fue similar en pacientes que recibieron combinaciones con raltegravir versus efavirenz. Los hallazgos de los ensayos clínicos realizados con ISENTRESS 400 mg dos veces al día para evaluar el efecto del raltegravir en fármacos coadministrados y

presentados en la Tabla 4 pueden extenderse a raltegravir 1200 mg una vez al día, a menos que se indique lo contrario.

Efectos de otros agentes sobre la farmacocinética de Raltegravir

Raltegravir no es un sustrato de las enzimas del citocromo P450 (CYP)

Según estudios *in vivo* e *in vitro*, raltegravir se elimina principalmente por el metabolismo a través de una vía de glucuronidación mediada por UGT1A1.

Inductor de enzimas de metabolización de medicamentos

La coadministración de ISENTRESS®400mg dos veces al día con medicamentos que son potentes inductores de UGT1A1, tales como rifampicina (un inductor de numerosas enzimas metabolizantes del fármaco), reduce las concentraciones plasmáticas de ISENTRESS®. Se debería tener precaución al administrar simultáneamente ISENTRESS® con rifampicina u otros inductores fuertes de la UGT1A1 (Ver sección V. PRECAUCIONES). No se conoce el impacto de otros potentes inductores de enzimas que metabolizan fármacos como fenitoína y fenobarbital sobre UGT1A1. Otros inductores menos potentes (por ejemplo, efavirenz, nevirapina, rifabutina, glucocorticoides, hierba de St. John, pioglitazona) pueden ser utilizados con la dosis recomendada de ISENTRESS®.

Se desconoce el impacto de fármacos que son fuertes inductores de UGT1A1 como rifampicina en ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día, pero es probable que la coadministración disminuya los niveles mínimos de raltegravir basados en la reducción en las concentraciones mínimas observadas con ISENTRESS 400 mg dos veces al día; Por lo tanto no se recomienda la coadministración con ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día. Se desconoce el impacto de otros inductores fuertes de las enzimas metabolizadoras de fármacos, como la fenitoína y el fenobarbital, en la UGT1A1, por lo que no se recomienda la coadministración con ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día. En los estudios de interacción farmacológica, efavirenz no tuvo un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día, por lo que otros inductores menos potentes (por ejemplo, efavirenz, nevirapina, rifabutina, glucocorticoides, Pioglitazona) con ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día.

Inhibidores de AGT1A1

La coadministración de ISENTRESS® con fármacos que se sabe que son potentes inhibidores de UGT1A1 (por ejemplo, atazanavir) incrementa los niveles plasmáticos de ISENTRESS®. Sin embargo, el grado del aumento es moderado y la terapia combinada con estos inhibidores fue bien tolerada en los estudios clínicos, de tal manera que no se requiere ningún ajuste de la dosis para ISENTRESS® 400mg dos veces al día.

La coadministración de atazanavir con ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día aumenta significativamente los niveles plasmáticos de raltegravir, por lo que no se recomienda la administración concomitante de ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día.

Antiácidos

La administración simultánea de ISENTRESS® con antiácidos que contienen cationes metálicos bivalentes puede reducir la absorción de raltegravir por quelación, resultando en una disminución de los niveles plasmáticos de raltegravir. Tomando un antiácido con aluminio y magnesio dentro de 6 horas de la administración de ISENTRESS® se disminuyen significativamente los niveles plasmáticos de raltegravir. Por tanto, la administración concomitante de ISENTRESS® y antiácidos que contienen aluminio y/o magnesio no está recomendada. La administración concomitante de ISENTRESS® con un antiácido de carbonato de calcio redujo los niveles plasmáticos de raltegravir; sin embargo, esta interacción no es considerada clínicamente significativa. Por tanto, cuando ISENTRESS® es administrado simultáneamente con antiácidos que contienen carbonato de calcio, no se recomienda un ajuste en la dosis.

La coadministración de ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día con los antiácidos de aluminio / magnesio y carbonato de calcio es probable que resulten en reducciones clínicamente significativas en los niveles plasmáticos de raltegravir. Sobre la base de estos hallazgos, no se recomienda la coadministración de aluminio / magnesio y carbonato de calcio que contenga antiácidos con ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día

Agentes que incrementan el pH gástrico

La administración simultánea de Isentress® con medicamentos que se conoce que incrementan el pH gástrico (por ejemplo omeprazol) puede incrementar los niveles plasmáticos de Isentress® basados en la gran solubilidad de Isentress® a un pH alto. En los protocolos 018 y 019 se observaron perfiles de seguridad comparables en pacientes que recibieron Isentress® en combinación con inhibidores de la bomba de protones o bloqueadores H₂. Basados en estos datos, los inhibidores de la bomba de protones y los bloqueadores H₂ pueden ser coadministrados con Isentress® sin ajuste en la dosis.

El análisis farmacocinético de población de ONCEMRK (Protocolo 292) demostró que la administración concomitante de Isentress 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día con inhibidores de la bomba de protones o bloqueadores H₂ no produjo cambios estadísticamente significativos en la farmacocinética de raltegravir. Se obtuvieron resultados comparables de eficacia y seguridad en ausencia o presencia de estos agentes de alteración del pH gástrico. Basándose en estos datos, los inhibidores de la bomba de protones y los bloqueadores de H₂ pueden ser coadministrados con Isentress 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día.

Consideraciones adicionales

En estudios de interacción farmacológica de Isentress 400 mg dos veces al día con atazanavir, efavirenz, ritonavir, tenofovir y tipranavir/ritonavir no tuvieron un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de raltegravir. Rifampicina, que es un fuerte inductor de las enzimas metabolizantes del fármaco, provocó una disminución en los niveles mínimos de raltegravir.

No se han realizado estudios para evaluar las interacciones farmacológicas de ritonavir, tipranavir / ritonavir, boceprevir o etravirina con Isentress 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día. Aunque las magnitudes de cambio en la exposición a raltegravir de Isentress 400 mg dos veces al día con ritonavir, boceprevir o etravirina fueron pequeñas, el impacto de tipranavir / ritonavir fue mayor (Radio medio geométrico C_{valle} = 0,45, Radio medio geométrico ABC = 0,76). No se recomienda la coadministración de Isentress 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día y tipranavir / ritonavir.

Estudios previos de Isentress 400 mg dos veces al día mostraron que la coadministración de tenofovir (un componente de Truvada®) aumentó la exposición al raltegravir. Se identificó que Truvada® aumentó la biodisponibilidad

de raltegravir 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día en un 12%, sin embargo su impacto no es clínicamente significativo. Por lo tanto, se permite la coadministración de Truvada® e Isentress 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día.

En la Tabla 4, a continuación se describen más detalladamente las interacciones farmacológicas.

Fármaco Coadministrado	Dosis/Programa del Fármaco Coadministrado	Dosis/Programa de Raltegravir	Tasa (Intervalo de Confianza del 90%) de los Parámetros Farmacocinéticos de Raltegravir con/sin un Fármaco Coadministrado; Sin Efecto = 1.00			
			n	C _{max}	ABC	C _{min}
Antiácido magnesio hidróxido	Dado con raltegravir			0.56 (0.42, 0.73)	0.51 (0.40, 0.65)	0.37 (0.29, 0.48)
	20 mL dosis única dada 2 horas antes de raltegravir		23	0.49 (0.33, 0.71)	0.49 (0.35, 0.67)	0.44 (0.34, 0.55)
	20 mL dosis única dada 2 horas después de raltegravir		23	0.78 (0.53, 1.13)	0.70 (0.50, 0.96)	0.43 (0.34, 0.55)
	20 mL dosis única dada 6 horas antes de raltegravir		16	0.90 (0.58, 1.40)	0.87 (0.64, 1.18)	0.50 (0.39, 0.65)

	20 mL dosis única dada 6 horas después de raltegravir		16	0.90 (0.58, 1.41)	0.89 (0.64, 1.22)	0.51 (0.40, 0.64)
antiácido de aluminio e hidróxido de magnesio	20 mL dosis única administrad a 12 horas después de raltegravir	1200 mg dos veces al día	19	0.86 (0.65, 1.15)	0.86 (0.73, 1.03)	0.42 (0.34, 0.52)
Antiácido carbonato de calcio	3000 mg single dose given with raltegravir	1200 mg single dose	19	0.26 (0.21, 0.32)	0.28 (0.24, 0.32)	0.52 (0.45, 0.61)
	3000 mg single dose given 12 hours after raltegravir			0.98 (0.81, 1.17)	0.90 (0.80, 1.03)	0.43 (0.36, 0.51)
atazanavir	400 mg diarios	100 mg en dosis única	10	1.53 (1.11, 2.12)	1.72 (1.47, 2.02)	1.95 (1.30, 2.92)
atazanavir	400 mg diarios	1200 mg en dosis única	14	1.16 (1.01, 1.33)	1.67 (1.34, 2.10)	1.26 (1.08, 1.46)
atazanavir/r itonavir	300 mg/100 mg diarios	400 mg dos veces al día	10	1.24 (0.87, 1.77)	1.41 (1.12, 1.78)	1.77 (1.39, 2.25)

boceprevir	800 mg tres veces al día	400 mg en dosis única	22	1.11 (0.91, 1.36)	1.04 (0.88, 1.22)	0.75 (0.45, 1.23)
antiácido de carbonato de calcio	3000 mg dosis única	400 mg dos veces al día	24	0.48 (0.36, 0.63)	0.45 (0.35, 0.57)	0.68 (0.53, 0.87)
darunavir/ritonavir	600 mg/100 mg dos veces al día	400 mg dos veces al día	6	0.67 (0.33, 1.37)	0.71 (0.38, 1.33)	1.38 (0.16, 12.12)
efavirenz	600 mg diarios	400 mg en dosis única	9	0.64 (0.41, 0.98)	0.64 (0.52, 0.80)	0.79 (0.49, 1.28)
efavirenz	600 mg diarios	1200 mg en dosis única	21	0.91 (0.70, 1.17)	0.86 (0.73, 1.01)	0.94 (0.76, 1.17)
etravirina	200 mg dos veces al día	400 mg dos veces al día	19	0.89 (0.68, 1.15)	0.90 (0.68, 1.18)	0.66 (0.34, 1.26)
omeprazol	20 mg diarios	400 mg en dosis única	14 (10 para A B C)	4.15 (2.82, 6.10)	3.12 (2.13, 4.56)	1.46 (1.10, 1.93)
rifampicina	600 mg diarios	400 mg en dosis única	9	0.62 (0.37, 1.04)	0.60 (0.39, 0.91)	0.39 (0.30, 0.51)
rifampicina	600 mg diarios	800 mg dos veces al día	14	1.62* (1.12, 2.33)	1.27* (0.94, 1.71)	0.47* (0.36, 0.61)

ritonavir	100 mg dos veces al día	400 mg en dosis única	10	0.76 (0.55, 1.04)	0.84 (0.70, 1.01)	0.99 (0.70, 1.40)
tenofovir	300 mg diarios	400 mg dos veces al día	9	1.64 (1.16, 2.32)	1.49 (1.15, 1.94)	1.03 (0.73, 1.45)
tipranavir/ ritonavir	500 mg/200 mg dos veces al día	400 mg dos veces al día	15 (14 para C min)	0.82 (0.46, 1.46)	0.76 (0.49, 1.19)	0.45 (0.31, 0.66)
*Comparado con la administración única de 400 mg dos veces al día						

Dosificación y grupo etario:

Isentress® está indicado en combinación con otros agentes antiretrovirales.

Isentress® puede ser administrado con o sin alimentos.

Isentress® está disponible en las siguientes presentaciones:

Tableta recubierta de 600mg para uso una vez al día

Tabletas por 400 mg dos veces al día

Tabletas masticables en concentraciones de 100 mg (ranurada) y 25 mg para uso dos veces al día

Gránulos en suspensión (sachet de uso único e 100mg) para uso como se describe en las tablas 1 y 2.

Dado que las formulaciones no son bioequivalentes, no sustituya las tabletas de 400mg por tabletas de 600mg para alcanzar la dosis de 1200mg una vez al día ni sustituya las masticables o los gránulos para suspensión para lograr la dosis de 400 o 600mg.

La dosis máxima de las tabletas masticables es 300 mg dos veces al día.

La dosis máxima para suspensión oral es de 100mg dos veces al día.

Para el tratamiento de pacientes con infección por VIH-1, la dosificación de Isentress® es:

Adultos:

Recomendaciones de dosis para Isentress en pacientes adultos	
Población	Dosis recomendada
Pacientes recién diagnosticados o pacientes en estado de supresión virológica inicial con régimen con Isentress 400mg dos veces al día.	* 1200mg (2x600) una vez al día ○ 400 mg dos veces al día
Pacientes previamente tratados	400 mg dos veces al día

* No sustituya la tableta de 400 mg por la de 600mg para alcanzar 1200mg una vez al día.

Pacientes Pediátricos:

Recomendaciones de dosis para Isentress en pacientes pediátricos	
Población	Dosis recomendada
Con peso de al menos 40Kg para: <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes recién diagnosticados • pacientes en estado de supresión virológica inicial con régimen con Isentress 400mg dos veces al día. 	* 1200mg (2x600) una vez al día ○ 400 mg dos veces al día ○ 300 mg dos veces al día en tabletas masticables (Tabla 1)
Con peso de al menos 25Kg y con capacidad de tragar la tableta	400 mg dos veces al día ○ Según el peso la dosis de tableta masticable dos veces al día como se especifica en la tabla 1.
Con al menos 4 semanas de vida y un peso de hasta 25 Kg	Según el peso dos veces al día de suspensión oral o tableta masticable como se especifica en

	la tabla 2.
Desde el nacimiento hasta la 4 semana de vida (28 días) pesando al menos 2Kg +	Según el peso una vez al día o dos veces al día de suspensión oral como se especifica en la tabla 3.

* No sustitya la tableta de 400 mg por la de 600mg para alcanzar 1200mg una vez al día.

+ Para neonatos a término. No hay datos disponibles en neonatos pretérmino.

Tabla 1: Dosis Recomendada* de Isentress®Tabletas Masticables para pacientes pediátricos con un peso corporal de al menos 25 Kg

Peso Corporal (kg)	Dosis	Número de tabletas masticables
25 a < 28	150 mg dos veces al día	1.5 x 100 mg+ dos veces al día
28 a < 40	200 mg dos veces al día	2 x 100 mg dos veces al día
Al menos 40	300 mg dos veces al día	3 x 100 mg dos veces al día

*La recomendación de la dosis según el peso corporal para las tabletas masticables está basada en aproximadamente una dosis de 6mg/kg dos veces al día.

+Las tabletas masticables de 100 mg pueden ser divididas en mitades iguales.

Tabla 2:

Tabla 2: Dosis Recomendada* de ISENTRESS®Gránulos para Suspensión Oral y Tablet Masticables en pacientes pediátricos de al menos 4 semanas de edad y con un peso corporal de 3 a 25 Kg

Peso Corporal (kg)	Volumen (Dosis) de Suspensión a ser administrada	Número de tabletas masticables

3 a < 4	2.5 mL (25 mg) dos veces al día	
4 a < 6	3 mL (30 mg) dos veces al día	
6 a < 8	4 mL (40 mg) dos veces al día	
8 a < 11	6 mL (60 mg) dos veces al día	
11 a < 14+	8 mL (80 mg) dos veces al día	3 x 25 mg dos veces al día
14 a < 20+	10 mL (100 mg) dos veces al día	1 x 100 mg dos veces al día
20 a < 25		1,5 x 100 mg [‡] dos veces al día
<p>*La recomendación de dosis basada en el peso para las Tabletas masticables y la Suspensión oral está basada en aproximadamente 6 mg/ Kg/ dosis dos veces al día.</p> <p>+Para peso entre 11 y 20 Kg pueden ser usadas ambas presentaciones.</p> <p>Nota: Las Tabletas masticables están disponibles en una concentración de 25 mg y 100 mg.</p> <p>‡ Las Tabletas masticables de 100 mg pueden ser divididas en mitades iguales.</p>		

Tabla 3. Dosis recomendada de ISENTRESS®Suspensión oral en pacientes neonatos a término (Desde el nacimiento a 4 semanas de edad)

Nota: Si la madre ha tomado ISENTRESS®2 a 24 horas antes del parto, la primera dosis del neonato se debe dar en las primeras 24 a 48 horas después del nacimiento.

Peso corporal (Kg)	Volumen (dosis) de suspensión oral para ser administrada
Desde nacimiento a semana de edad – Dosificación de una vez	

al día *	
2 a <3	0.4 ml (4 mg) dos veces al día
3 a <4	0.5 ml (5 mg) dos veces al día
4 a <5	0.7 ml (7 mg) dos veces al día
De la semana 1 a 4 de edad – Dosificación dos veces al día +	
2 a < 3	0.8 ml (8 mg) dos veces al día
3 a <4	1 ml (10 mg) dos veces al día
4 a <5	1.5 ml (15 mg) dos veces al día
*La recomendación de dosis basada en el peso para las está basada en aproximadamente 1.5 mg/ Kg/ dosis dos veces al día.	
+ La recomendación de dosis basada en el peso para las está basada en aproximadamente 3 mg/ Kg/ dosis dos veces al día.	

Cada sachet de uso único con gránulos para suspensión oral 100mg que se recontuirán en una concentración final de 10mg/mL. La suspensión debe administrarse dentro de los 30 primeros minutos después de la mezcla. Para mas detalles de la preparación y administración de la mezcla, vea instrucciones de uso.

Vía de administración : Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017012347 emitido mediante Acta No. 01 de 2017, numeral 3.1.6.4 con el fin de continuar proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017084042
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 2017084042

El interesado presenta respuesta al Auto No. 2017012347 del 19 de Octubre de 2017 emitido con base en el concepto del Acta No. 01 de 2017 Numeral 3.1.6.4., en el sentido de aprobar el inserto y la información para

prescribir Versión 082017, los cuales son allegados como nuevos documentos para evaluar en donde el interesado informa que en dicho documento se actualizan las secciones de precauciones, reacciones adversas, dosis, administración y la descripción del medicamento, 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. 01 de 2017 SEM, numeral 3.1.6.4., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia con la siguiente información y no como aparece en el Acta mencionada:

Composición:

Cada tableta contiene 600 mg de raltegravir

Forma Farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Isentress® está indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1).

Contraindicaciones: Isentress® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquier componente de este medicamento

Precauciones y advertencias:

Reacciones severas en la piel e hipersensibilidad.

Se han reportado reacciones en la piel severas y potencialmente fatales en pacientes que toman Isentress® de forma concomitante con otros medicamentos a los que se asocian estas reacciones. Dentro de estas se incluyen el síndrome de Stevens Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica. Reacciones de hipersensibilidad han sido reportadas y fueron caracterizadas por rash, hallazgos constitucionales y algunas veces, disfunción en órganos, incluyendo falla hepática. Descontinuar Isentress® y otros agentes sospechosos inmediatamente si hay signos o síntomas de reacciones severas en piel o se desarrollan reacciones de hipersensibilidad (incluyendo pero no limitadas a, rash severo o rash acompañado por fiebre, malestar general, fatiga, dolor muscular o de articulaciones, ampollas, lesiones

orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia, angioedema). El estado clínico incluyendo las aminotransferasas hepáticas debería ser monitoreado y una terapia apropiada debería ser iniciada. La demora en la interrupción del tratamiento de Isentress® u otros agentes sospechosos de estar produciendo rash severo puede resultar en una reacción que atente contra la vida.

Interacciones Farmacológicas

Antiácidos

La coadministración de Isentress® con antiácidos con aluminio y magnesio resultó en niveles plasmáticos de raltegravir reducidos. La coadministración de Isentress® con antiácidos con aluminio y/o magnesio no está recomendada.

La coadministración de Isentress® 1200mg (2 por 600mg) una vez al día con carbonato de calcio y antiácidos que contienen aluminio/magnesio resultaron en reducción de los niveles plasmáticos de raltegravir por lo que no está recomendada su coadministración.

Atazanavir

La coadministración de Isentress® 1200mg (2 x 600 mg) una vez al día con atazanavir resultó en un incremento en los niveles plasmáticos de raltegravir, por lo que no se recomienda su coadministración.

Tipranavir/ritonavir

La coadministración de Isentress® 1200mg (2 x 600 mg) una vez al día con tipranavir/ritonavir puede resultar en una disminución en los niveles plasmáticos de raltegravir, por lo que no se recomienda su coadministración.

Inductores fuertes de enzimas metabólicas de medicamentos

Se debería tener precaución al administrar simultáneamente Isentress® 400 mg dos veces al día con inductores fuertes de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1 (por ejemplo, rifampicina) debido a la reducción de las concentraciones plasmáticas de raltegravir.

No se ha estudiado la interacción entre Isentress®1200mg (2 x 600 mg) una vez al día con fuertes inductores de enzimas metabólica (por ejemplo, rifampicina) pero podría resultar en una disminución de los niveles plasmáticos de raltegravir, por lo que la coadministración con Isentress®1200mg (2 x 600 mg) una vez al día no se recomienda coadministración.

Síndrome de Reconstitución Inmune

Durante la fase inicial del tratamiento, los pacientes que responden a la terapia antirretroviral pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas indoloras o residuales (tales como el complejo Mycobacterium avium, citomegalovirus, neumonía por Pneumocystis jiroveci, y tuberculosis, o la reactivación del virus varicela zoster), las cuales pueden necesitar evaluación y tratamiento adicionales.

Trastornos autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves) también se han reportado en el establecimiento de la reconstitución inmune, sin embargo, el tiempo informado de la aparición es más variable y estos eventos pueden ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento.

Reacciones adversas:

En adultos

Eventos adversos en pacientes con previa exposición a tratamientos

La evaluación de la seguridad de Isentress® en pacientes con previa exposición a tratamientos se basa en la información de seguridad global obtenida de los estudios clínicos aleatorizados P018 y P019, que informaron el uso de la dosis recomendada de Isentress® de 400 mg dos veces al día en combinación con una terapia de fondo optimizada (OBT, por sus siglas en inglés) en 462 pacientes, en comparación con 237 pacientes que tomaron placebo en combinación con la OBT. Durante el tratamiento en doble ciego, el seguimiento total fue de 1051 pacientes-años en el grupo que recibió Isentress® de 400 mg dos veces al día y de 322 pacientes-años en el grupo que recibió placebo.

En el caso de los pacientes del grupo que recibió Isentress®400 mg dos veces al día + OBT (es decir, seguimiento de 118.7 semanas) y en el grupo de comparación que recibió placebo + OBT (es decir, seguimiento de 71.0

semanas) que participaron en el análisis combinado correspondiente a los estudios P018 y P019, los eventos clínicos adversos informados con mayor frecuencia (>10% en cualquier grupo) de todas las intensidades e independientes de la causalidad fueron: diarrea en el 26.6% y 24.9%, náuseas en el 13.6% y 16.0%, cefalea en el 12.1% y 13.5%, nasofaringitis en el 14.3% y 8.9%, fatiga en el 12.1% y 5.9%, infección respiratoria del tracto superior en el 15.8% y 10.1%, bronquitis en el 12.1% y 6.8%, pirexia en el 9.7% y 13.9%, vómito en el 8.9% y 11.0% de los pacientes, respectivamente. En este análisis combinado, los índices de discontinuación de la terapia debido a eventos adversos (clínicos y en el laboratorio) fueron del 4.5% en los pacientes que recibieron Isentress®+ OBT y del 5.5% en los pacientes que recibieron placebo + OBT.

Eventos Adversos relacionados a Medicamentos

Los eventos adversos clínicos nombrados a continuación fueron considerados por los investigadores como de intensidad moderada a severa y de causalidad relacionada con Isentress®o placebo solo o en combinación con OBT.

En la Tabla 5 se presentan los eventos adversos clínicos relacionados con el medicamento de intensidad moderada a severa que se produjeron en $\geq 2\%$ de los pacientes adultos con previa exposición a tratamientos en cualquier grupo de tratamiento.

Tabla 5: Porcentaje de Pacientes con Eventos Adversos Relacionados con el Medicamento* de Intensidad Moderada a Severa que se Produjeron en $\geq 2\%$ de los pacientes adultos con previa exposición a tratamientos en Cualquier Grupo de Tratamiento**

Clase de Órgano del Sistema, Término Preferido	Estudios Aleatorizados P018 y P019	
	ISENTRESS®de 400 mg veces al día + OBT N = 462	Placebo + OBT N = 237
	Promedio Seguimiento (semanas) 118.7	Promedio Seguimiento (semanas) 71.0

	%	%
Trastornos Gastrointestinales		
Diarrea	1.5	2.1
Trastornos en el Sistema Nervioso		
Cefalea	2.2	0.4
* Incluye eventos adversos al menos posibles, probables o muy probablemente relacionados con el fármaco		
**N=número total de pacientes por grupo de tratamiento		

Los eventos adversos clínicos relacionados con el medicamento, que se produjeron en menos del 2% de los pacientes sin tratamiento previo (n=462) que recibieron Isentress®+ OBT, y tuvieron una intensidad de moderada a severa, figuran a continuación por Clases de Órgano del Sistema.

[Comunes (≥1/100, <1/10), Poco comunes (≥1/1.000, <1/100)]

Trastornos Cardiacos

Poco comunes: extrasístoles ventriculares

Trastornos en el Oído y Laberinto

Poco comunes: vértigo

Trastornos Oculares

Poco comunes: problemas visuales

Trastornos Gastrointestinales

Comunes: diarrea, nauseas.

Poco comunes: dolor abdominal, distensión abdominal, dolor abdominal superior, vómito, estreñimiento, malestar abdominal, dispepsia, flatulencia, gastritis, enfermedad de reflujo gastroesofágico, boca seca, eructo.

Trastornos Generales y Trastornos en el Lugar de la Administración

Comunes: astenia, fatiga

Poco comunes: fiebre, escalofríos, edema facial, edema periférico.

Trastornos Hepatobiliares

Poco comunes: hepatitis

Trastornos en el Sistema Inmunológico

Poco comunes: hipersensibilidad al medicamento

Infecciones y diseminaciones

Poco comunes: herpes simple, herpes genital, gastroenteritis

Investigaciones

Poco comunes: disminución de peso, aumento de peso

Trastornos en el Metabolismo y Nutrición

Poco comunes: diabetes mellitus, dislipidemia, aumento del apetito, disminución del apetito

Trastornos Musculoesqueléticos y en el Tejido Conectivo

Poco comunes: artralgia, mialgia, dolor de espalda, dolor musculoesquelético, osteoporosis, poliartritis

Trastornos en el Sistema Nervioso

Poco comunes: mareos, neuropatía periférica, parestesia, somnolencia, cefalea tensional, temblor

Trastornos Psiquiátricos

Poco comunes: depresión, insomnio, ansiedad

Trastornos Renales y Urinarios

Poco comunes: nefritis, nefrolitiasis, nocturia, insuficiencia renal, nefritis tubulointersticial.

Trastornos en el Sistema Reproductivo y Mamas

Poco comunes: ginecomastia

Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos

Poco comunes: epistaxis

Trastornos Cutáneos y del Tejido Subcutáneo

Poco comunes: lipodistrofia adquirida, rash, hiperhidrosis, dermatitis acneiforme, eritema, lipohipertrofia, sudoración nocturna, rash macular, rash maculopapular, rash prurítico, xerodermia, prurigo, lipoatrofia, prurito

Eventos Serios

Los siguientes eventos adversos clínicos serios relacionados con el medicamento se informaron en los estudios clínicos: gastritis, hepatitis, insuficiencia renal, herpes genital, sobredosis accidental.

Eventos adversos en pacientes sin previa exposición a tratamientos

La siguiente evaluación de seguridad de Isentress® en pacientes sin previa exposición a tratamiento se basa en el Protocolo 021 (STARTMRK), un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado activo de pacientes con tratamiento naïve, con Isentress® de 400 mg dos veces al día en combinación con una dosis fija de emtricitabina 200 mg (+) tenofovir 245 mg, (N=281) versus efavirenz (EFV) 600 mg a la hora de acostarse en combinación con emtricitabina (+) tenofovir (N=282). Durante el tratamiento doble ciego, el seguimiento total para los pacientes con Isentress® de 400 mg dos veces al día + emtricitabina (+) tenofovir fue de 1104 pacientes-año y para los pacientes con efavirenz de 600 mg a la hora de acostarse + emtricitabina (+) tenofovir fue de 1036 pacientes-año.

En el grupo que recibió Isentress®, el número (%) de pacientes con eventos adversos clínicos y con eventos adversos relacionados al fármaco fue menos frecuente que en el grupo que recibió efavirenz, basado en los valores P nominales (0.325 y <0.001, respectivamente). En este estudio, las tasas de discontinuación de la terapia debido a eventos adversos (clínicos y del laboratorio) fueron de 5.0% en los pacientes que recibieron Isentress®+ emtricitabina (+) tenofovir y de 10.0% en los pacientes que recibieron efavirenz + emtricitabina (+) tenofovir.

En el caso de los pacientes del grupo que recibió Isentress® de 400 mg dos veces al día + emtricitabina (+) tenofovir y del grupo que recibió el comparador, efavirenz 600 mg a la hora de acostarse + emtricitabina (+) tenofovir, los eventos adversos clínicos informados con mayor frecuencia (>10% en cualquier grupo), de todas las intensidades e independiente de la causalidad se muestran en el Tabla 6.

Tabla 6: Porcentaje de Pacientes con el Evento Adverso Informado con Mayor Frecuencia (>10%) de Todas las Intensidades □ e Independiente de la Causalidad que se Produjeron en los Pacientes sin Previa Exposición a Tratamiento en Cualquier Grupo de Tratamiento

Clase de Órgano del Sistema, Eventos Adversos	Estudio Aleatorizado P021	
	Isentress®400 mg Dos veces al día + Emtricitabina (+) Tenofovir (n = 281)† %	Efavirenz 600 mg (a la hora de acostarse) + Emtricitabina (+) Tenofovir (n = 282)† %
Trastornos Gastrointestinales		
Diarrea	25.6	27.0
Náuseas	16.7	14.5
Vómito	8.2	10.6
Trastornos Generales y Trastornos en el lugar de la Administración		
Fatiga	9.3	13.5
Pirexia	15.7	13.8
Infecciones e Infestaciones		
Influenza	11.7	13.5
Nasofaringitis	26.7	22.3
Infección respiratoria del tracto superior	21.4	20.2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Artralgia	8.5	11.7
Dolor de espalda	12.1	9.9

Trastornos del Sistema Nervioso		
Mareos	16.4	38.3
Cefalea	26.0	28.4
Trastornos Psiquiátricos		
Sueños anormales	8.2	13.1
Ansiedad	8.9	11.0
Depresión	10.3	11.7
Insomnio	15.7	14.9
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos		
Tos	16.7	12.1
Trastornos Cutáneos y del Tejido Subcutáneo		
Rash	7.8	13.8
*Las intensidades se definen como: Leve (conciencia de un signo o síntoma, pero fácilmente tolerado); Moderada (incomodidad suficiente para causar interferencia con las actividades usuales); Severa (incapacidad con inhabilidad para trabajar o realizar las actividades usuales).		
†n=Número total de pacientes por grupo de tratamiento.		

Eventos SNC

En los pacientes sin previa exposición a tratamiento (P021) los eventos adversos del sistema Nervioso Central (SNC), medidos por la proporción de pacientes con 1 o más síntomas SNC (descritos a continuación), fueron reportados significativamente con menos frecuencia en el grupo que recibió Isentress®+ emtricitabina (+) tenofovir en comparación con el grupo que recibió efavirenz + emtricitabina (+) tenofovir, $p < 0.001$, < 0.001 y < 0.001 para eventos acumulativos a lo largo de las Semanas 8, 48 y 96, respectivamente. El porcentaje de pacientes con 1 o más síntomas SNC en el grupo que recibió Isentress® fue de 20.3% comparado con 52.1% del grupo que recibió efavirenz para la semana 8, y 26.3% comparado con 58.5% para la semana 48 y 28.8 comparado con 60.6% para la semana 96. Los eventos adversos SNC para este análisis fueron: mareos, insomnio, concentración afectada, somnolencia, depresión, pesadillas, estado de confusión, ideas suicidas,

trastorno del sistema nervioso, trastorno psicótico, sueños anormales, intento de suicidio, psicosis aguda, delirio, nivel de conciencia deprimido, alucinación, alucinación auditiva, suicidio y depresión mayor.

Eventos Adversos Relacionados al medicamento

Los eventos adversos clínicos nombrados a continuación fueron considerados por los investigadores como de intensidad moderada a severa y de causalidad relacionada con Isentress® efavirenz solo o en combinación con emtricitabina (+) tenofovir.

En el Tabla 7 se presentan los eventos adversos clínicos relacionados con el medicamento de intensidad moderada a severa que se produjeron en $\geq 2\%$ de los pacientes adultos sin previa exposición a tratamiento en cualquier grupo de tratamiento.

Tabla 7: Porcentaje de Pacientes con Eventos Adversos Relacionados con el medicamento* de Intensidad Moderada a Severa que se Produjeron en $\geq 2\%$ de Pacientes Adultos sin Previa Exposición a Tratamiento en Cualquier Grupo de Tratamiento**

Clase de Órgano del Sistema, Término Preferido	Estudio Aleatorizado P021	
	Isentress®400 mg Dos veces al día + Emtricitabina (+) Tenofovir N = 281 %	Efavirenz 600 mg (a la hora de acostarse) + Emtricitabina (+) Tenofovir N = 282 %
Trastornos Gastrointestinales		
Diarrea	1.1	2.8
Náuseas	2.8	3.5
Trastornos Generales y Trastornos en el lugar de la Administración		
Fatiga	1.8	2.8

Trastornos del Sistema Nervioso		
Mareos	1.8	6.4
Cefalea	3.9	5.0
Trastornos Psiquiátricos		
Insomnio	3.6	3.9
Trastornos Cutáneos y del Tejido Subcutáneo		
Rash	0.0	2.8
Rash Maculopapular	0.0	2.5
* Incluye eventos adversos al menos, posibles, probables, o al parecer muy relacionados con el fármaco		
**N=Número total de pacientes por grupo de tratamiento		

Los eventos adversos clínicos relacionados con el fármaco que se produjeron en menos del 2% de los pacientes sin previa exposición a tratamiento (n=281) que recibieron Isentress®+ emtricitabina (+) tenofovir y tuvieron una intensidad de moderada a severa, figuran a continuación por Clases de Órgano del Sistema.

[Comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Poco comunes ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$)]

Trastornos en la Sangre y Sistema Linfático

Poco comunes: dolor en los nódulos linfáticos, neutropenia, anemia, linfadenopatía.

Trastornos en el Oído y Laberinto

Poco comunes: tinnitus, vértigo

Trastornos Gastrointestinales

Comunes: diarrea, dolor abdominal

Poco comunes: vomito, dolor abdominal superior, dispepsia, duodenitis erosiva, enfermedad del reflujo gastroesofágico, distensión abdominal.

Trastornos Generales y condiciones en el sitio de Administración

Comunes: fatiga, astenia

Poco comunes: masa submandibular

Trastornos hepatobiliares

Poco comunes: hepatitis alcohólica

Trastornos en el Sistema Inmunológico

Poco comunes: síndrome de reconstitución inmune

Infecciones y diseminaciones

Poco comunes: herpes zoster, gastroenteritis, foliculitis, absceso en los nodos linfáticos

Trastornos en el Metabolismo y Nutrición

Poco comunes: disminución del apetito, hipercolesterolemia, trastorno de grasa corporal

Trastornos Musculoesqueléticos y en el Tejido Conectivo

Poco comunes: artritis, dolor de cuello

Trastornos en el Sistema Nervioso

Comunes: mareos

Poco comunes: hipersomnolia, somnolencia, deterioro de la memoria

Trastornos Psiquiátricos

Comunes: sueños anormales, pesadillas, depresión

Poco comunes: ansiedad, desorden mental, estado de confusión, depresión mayor, intento de suicidio.

Trastornos Renales y Urinarios

Comunes: nefrolitiasis

Trastornos en el Sistema Reproductivo y Mamas

Poco comunes: disfunción eréctil

Trastornos Cutáneos y del Tejido Subcutáneo

Poco comunes: acné, alopecia, lesiones de la piel, lipoatrofia

Eventos Serios

Los siguientes eventos adversos serios relacionados con el fármaco fueron reportados en el estudio clínico P021, en pacientes sin previa exposición a tratamiento que recibieron Isentress®+ emtricitabina (+) tenofovir: anemia, síndrome de reconstitución inmune, desorden mental, intento de suicidio, depresión.

ONCEMRK (Protocolo 292, Isentress 1200 mg [2 x 600 mg] una vez al día)

Se evaluó la seguridad de Isentress 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día en un estudio controlado activo doble ciego aleatorizado en 797 pacientes infectados por el VIH-1, comparando 531 pacientes que recibieron Isentress

1200 mg (2 x 600 mg) una vez diariamente con 266 pacientes que recibieron Isentress 400 mg dos veces al día, cada uno en combinación con emtricitabina (+) tenofovir. El seguimiento total de los pacientes con Isentress 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día fue de 515,6 años-paciente y para Isentress 400 mg dos veces al día fue de 257,7 años-paciente.

La proporción de pacientes con experiencias adversas clínicas y de laboratorio relacionadas con fármacos en el grupo que recibió Isentress 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día y el grupo que recibió Isentress 400 mg dos veces al día fueron generalmente similares (24,5%, 1,5% frente a 25,6% , 1,5%, respectivamente).

Las tasas de interrupción del tratamiento debido a las experiencias adversas clínicas y de laboratorio fueron 0,8% y 0,4% en pacientes que recibieron Isentress 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día y 2,3% y 0% en pacientes que recibieron Isentress 400 mg dos veces al día.

Las experiencias adversas clínicas más frecuentes (> 10% en cualquiera de los grupos de tratamiento), de todas las intensidades e independientemente de la causalidad, respectivamente, fueron cefalea (13,4% frente a 10,9%), náuseas (11,3% frente a 9,8%) y diarrea % Frente a 11,3%).

No hubo reacciones adversas clínicas relacionadas con fármacos de intensidad moderada a severa que ocurrieron en $\geq 2\%$ de los pacientes notificados en cualquiera de los grupos de tratamiento.

Las tasas de experiencias adversas clínicas graves fueron similares entre los pacientes que recibieron Isentress 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día y en pacientes que recibieron Isentress 400 mg dos veces al día (5,8% versus 9,4%, respectivamente). Las tasas de experiencias adversas clínicas relacionadas con fármacos graves fueron también similares entre los grupos de tratamiento (0,2% frente a 0,8%, respectivamente).

Eventos adversos seleccionados - adultos

Se informó de la aparición de cáncer en pacientes con exposición a tratamientos que iniciaron Isentress®o placebo, ambos con OBT, y en pacientes sin previa exposición a tratamiento que iniciaron Isentress®o efavirenz, ambos con emtricitabina (+) tenofovir; varios fueron recurrentes. Los tipos y tasas de tipos específicos de cáncer fueron los esperados en una

población altamente inmunodeficiente (muchos tenían recuentos de células CD4+ inferiores a 50 células/mm³ y la mayoría tenía un diagnóstico previo de SIDA). En estos estudios, el riesgo de desarrollar cáncer es similar en el grupo que recibió Isentress® y en el grupo que recibió el comparador.

Se observaron anomalías en los resultados de laboratorio de la creatina quinasa grado 2-4 en pacientes tratados con Isentress® (ver tabla 8). Miopatía y rhabdomiólisis han sido reportadas. Se debe usar con precaución en pacientes con mayor riesgo de sufrir miopatía o rhabdomiólisis, como pacientes que reciban medicamentos concomitantes conocidos como causantes de estas condiciones.

Se observó rash más comúnmente en pacientes con exposición a tratamientos que recibieron regímenes que contenían Isentress®+ darunavir comparado con los pacientes que recibieron Isentress® sin darunavir o darunavir sin Isentress®. Sin embargo, el rash que fue considerado relacionado al medicamento se observó en tasas similares para los tres grupos. Este rash tuvo una severidad de leve a moderado y no limitó la terapia, no se dio ninguna discontinuación del tratamiento debido al rash. Se observó rash menos comúnmente en los pacientes sin exposición previa a tratamiento que recibieron Isentress® comparado con efavirenz, cada uno en combinación con emtricitabina (+) tenofovir.

Pacientes con condiciones coexistentes

Pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis B y/o de la hepatitis C

En estudios fase III, se permitió enrolar pacientes con exposición a tratamientos (N=114/699 o 16%) y sin previa exposición a tratamiento (N=34/563 o 6%) que presentaran coinfección crónica (pero no aguda) activa de hepatitis B y/o hepatitis C, siempre que las pruebas de función hepática basales no excedieran en 5 veces el límite superior normal. En general, el perfil de seguridad de Isentress® en pacientes con coinfección de hepatitis B y/o hepatitis C fue similar al de los pacientes sin coinfección de hepatitis B y/o C, aunque los índices de anomalías en los resultados de laboratorio de AST y ALT fueron un tanto mayores en el subgrupo con coinfección de hepatitis B y/o hepatitis C para ambos grupos de tratamiento.

Experiencias adversas pediátricas

2 a 18 Años de edad

Isentress® ha sido estudiado en 126 pacientes niños y adolescentes de 2 a 18 años infectados con VIH-1, que han recibido tratamiento antirretroviral, en combinación con otros agentes anti-retrovirales, en el estudio IMPACT P1066. De los 126 pacientes, 96 recibieron la dosis recomendada de Isentress®.

En estos 96 niños y adolescentes, la frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas relacionadas con el medicamento hasta la semana 24 fueron comparables con aquellas observadas en adultos.

Un paciente experimentó reacciones adversas clínicas relacionadas con el medicamento de Grado 3, hiperactividad psicomotora, comportamiento anormal e insomnio; un paciente experimentó una reacción adversa grave Grado 2, rash alérgico.

Un paciente experimentó anomalías relacionadas con el medicamento en pruebas de laboratorio, AST de Grado 4, y ALT de Grado 3 las cuales fueron consideradas graves.

4 semanas a menos de 2 años de edad

Isentress también se ha estudiado en 26 niños infectados por VIH-1 y niños de 4 semanas a menos de 2 años de edad, en combinación con otros fármacos antirretrovirales en el estudio IMPACT P1066.

En estos 26 lactantes y niños pequeños, la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas relacionadas con el fármaco hasta la semana 48 fueron comparables a las observadas en adultos.

Un paciente experimentó una erupción alérgica grave relacionada con el medicamento de grado 3 que resultó en la interrupción del tratamiento.

Neonatos expuestos al VIH-1

En 42 neonatos tratados con Isentress durante hasta 6 semanas desde el nacimiento y seguidos durante un total de 24 semanas en el estudio IMPACT P1110 no hubo experiencias clínicas adversas relacionadas con fármacos y tres (Una de neutropenia transitoria de Grado 4 en un sujeto que

recibía un régimen que contenía zidovudina para la profilaxis de la transmisión de madre a hijo) y dos elevaciones de bilirrubina (una de cada uno, Grado 1 y Grado 2) consideradas no graves y que no requerían Terapia específica). El perfil de seguridad en recién nacidos fue en general similar al observado en pacientes ancianos tratados con Isentress. No se observaron diferencias clínicamente significativas en el perfil de eventos adversos de los recién nacidos en comparación con los adultos.

Experiencia posmercado

Los siguientes eventos adversos adicionales han sido reportados en experiencia posmercado sin tener en cuenta la causalidad:

Trastornos en la Sangre y Sistema Linfático

Trombocitopenia

Trastornos Hepatobiliares

Falla hepática (con y sin hipersensibilidad asociada) en pacientes con enfermedad hepática subyacente y/o medicamentos concomitantes.

Trastornos Musculoesqueléticos y en el Tejido Conectivo

Rabdomiolisis

Trastornos en sistema nervioso central

Ataxia cerebelosa

Trastornos Psiquiátricos

Depresión (particularmente en pacientes con una historia preexistente de enfermedad psiquiátrica), incluidas ideas y comportamientos suicidas

Trastornos Cutáneos y del Tejido Subcutáneo

síndrome de Stevens-Johnson, rash con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés).

Interacciones:

Efecto de Raltegravir sobre la farmacocinética de otros agentes

Raltegravir no inhibe ($IC_{50} > 100 \mu M$) al CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A *in vitro*. Además, *in vitro*, raltegravir no indujo al CYP3A4. Un estudio de interacción farmacológica con midazolam confirmó la baja propensión de raltegravir a alterar la farmacocinética de agentes

metabolizados por el CYP3A4 *in vivo*, demostrando una falta de efecto significativo de raltegravir sobre la farmacocinética de midazolam, un sustrato sensible del CYP3A4.

De manera similar, raltegravir no es un inhibidor ($IC_{50} > 50 \mu M$) de las UDP-glucuronosiltransferasas (UGT) probadas (UGT1A1, UGT2B7), y raltegravir no inhibe el transporte mediado por la P-glicoproteína. De acuerdo con esta información, no se espera que ISENTRESS® afecte la farmacocinética de fármacos que son sustratos de estas enzimas o P-glicoproteína (por ejemplo, inhibidores de la proteasa, NNRTIs, metadona, analgésicos opioides, estatinas, antifúngicos azoles, inhibidores de la bomba de protones y agentes contra la disfunción eréctil).

En los estudios de interacción farmacológica realizados con la dosis de 400 mg dos veces al día, raltegravir no tuvo efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de los siguientes: anticonceptivos hormonales, metadona, maraviroc, tenofovir, midazolam, lamivudina, etravirina, darunavir / ritonavir y boceprevir. En un estudio de interacción con fármacos de dosis múltiples, los valores de ABC de etinilestradiol y norelgestromina fueron 98% y 114%, respectivamente, cuando se coadministraron con raltegravir en comparación con cuando se administraron sin raltegravir. En un estudio de interacción de múltiples dosis de fármacos, el ABC de tenofovir y las concentraciones mínimas de coadministración con raltegravir fueron del 90% y 87% de los valores obtenidos con tenofovir en monoterapia. En otro estudio de interacción con fármacos, el ABC de midazolam por coadministración fue del 92% del valor obtenido con midazolam solo. En un estudio de Fase II, la farmacocinética de lamivudina fue similar en pacientes que recibieron combinaciones con raltegravir versus efavirenz. Los hallazgos de los ensayos clínicos realizados con ISENTRESS 400 mg dos veces al día para evaluar el efecto del raltegravir en fármacos coadministrados y presentados en la Tabla 4 pueden extenderse a raltegravir 1200 mg una vez al día, a menos que se indique lo contrario.

Efectos de otros agentes sobre la farmacocinética de Raltegravir

Raltegravir no es un sustrato de las enzimas del citocromo P450 (CYP)

Según estudios *in vivo* e *in vitro*, raltegravir se elimina principalmente por el metabolismo a través de una vía de glucuronidación mediada por UGT1A1.

Inductor de enzimas de metabolización de medicamentos

La coadministración de ISENTRESS®400mg dos veces al día con medicamentos que son potentes inductores de UGT1A1, tales como rifampicina (un inductor de numerosas enzimas metabolizantes del fármaco), reduce las concentraciones plasmáticas de ISENTRESS®. Se debería tener precaución al administrar simultáneamente ISENTRESS® con rifampicina u otros inductores fuertes de la UGT1A1. No se conoce el impacto de otros potentes inductores de enzimas que metabolizan fármacos como fenitoína y fenobarbital sobre UGT1A1. Otros inductores menos potentes (por ejemplo, efavirenz, nevirapina, rifabutina, glucocorticoides, hierba de St. John, pioglitazona) pueden ser utilizados con la dosis recomendada de ISENTRESS®.

Se desconoce el impacto de fármacos que son fuertes inductores de UGT1A1 como rifampicina en ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día, pero es probable que la coadministración disminuya los niveles mínimos de raltegravir basados en la reducción en las concentraciones mínimas observadas con ISENTRESS 400 mg dos veces al día; Por lo tanto no se recomienda la coadministración con ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día. Se desconoce el impacto de otros inductores fuertes de las enzimas metabolizadoras de fármacos, como la fenitoína y el fenobarbital, en la UGT1A1, por lo que no se recomienda la coadministración con ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día. En los estudios de interacción farmacológica, efavirenz no tuvo un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día, por lo que otros inductores menos potentes (por ejemplo, efavirenz, nevirapina, rifabutina, glucocorticoides, Pioglitazona) con ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día.

Inhibidores de UGT1A1

La coadministración de ISENTRESS® con fármacos que se sabe que son potentes inhibidores de UGT1A1 (por ejemplo, atazanavir) incrementa los niveles plasmáticos de ISENTRESS®. Sin embargo, el grado del aumento es

moderado y la terapia combinada con estos inhibidores fue bien tolerada en los estudios clínicos, de tal manera que no se requiere ningún ajuste de la dosis para Isentress®400mg dos veces al día.

La coadministración de atazanavir con Isentress 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día aumenta significativamente los niveles plasmáticos de raltegravir, por lo que no se recomienda la administración concomitante de Isentress 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día.

Antiácidos

La administración simultánea de Isentress® con antiácidos que contienen cationes metálicos bivalentes puede reducir la absorción de raltegravir por quelación, resultando en una disminución de los niveles plasmáticos de raltegravir. Tomando un antiácido con aluminio y magnesio dentro de 6 horas de la administración de Isentress® se disminuyen significativamente los niveles plasmáticos de raltegravir. Por tanto, la administración concomitante de Isentress® y antiácidos que contienen aluminio y/o magnesio no está recomendada. La administración concomitante de Isentress® con un antiácido de carbonato de calcio redujo los niveles plasmáticos de raltegravir; sin embargo, esta interacción no es considerada clínicamente significativa. Por tanto, cuando Isentress® es administrado simultáneamente con antiácidos que contienen carbonato de calcio, no se recomienda un ajuste en la dosis.

La coadministración de Isentress 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día con los antiácidos de aluminio / magnesio y carbonato de calcio es probable que resulten en reducciones clínicamente significativas en los niveles plasmáticos de raltegravir. Sobre la base de estos hallazgos, no se recomienda la coadministración de aluminio / magnesio y carbonato de calcio que contenga antiácidos con Isentress 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día

Agentes que incrementan el pH gástrico

La administración simultánea de Isentress® con medicamentos que se conoce que incrementan el pH gástrico (por ejemplo omeprazol) puede incrementar los niveles plasmáticos de Isentress® basados en la gran solubilidad de Isentress® a un pH alto. En los protocolos 018 y 019 se observaron perfiles de seguridad comparables en pacientes que recibieron

Isentress® en combinación con inhibidores de la bomba de protones o bloqueadores H2. Basados en estos datos, los inhibidores de la bomba de protones y los bloqueadores H2 pueden ser coadministrados con Isentress® sin ajuste en la dosis.

El análisis farmacocinético de población de ONCEMRK (Protocolo 292) demostró que la administración concomitante de Isentress 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día con inhibidores de la bomba de protones o bloqueadores H2 no produjo cambios estadísticamente significativos en la farmacocinética de raltegravir. Se obtuvieron resultados comparables de eficacia y seguridad en ausencia o presencia de estos agentes de alteración del pH gástrico. Basándose en estos datos, los inhibidores de la bomba de protones y los bloqueadores de H2 pueden ser coadministrados con Isentress 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día.

Consideraciones adicionales

En estudios de interacción farmacológica de Isentress 400 mg dos veces al día con atazanavir, efavirenz, ritonavir, tenofovir y tipranavir/ritonavir no tuvieron un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de raltegravir. Rifampicina, que es un fuerte inductor de las enzimas metabolizantes del fármaco, provocó una disminución en los niveles mínimos de raltegravir.

No se han realizado estudios para evaluar las interacciones farmacológicas de ritonavir, tipranavir / ritonavir, boceprevir o etravirina con Isentress 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día. Aunque las magnitudes de cambio en la exposición a raltegravir de Isentress 400 mg dos veces al día con ritonavir, boceprevir o etravirina fueron pequeñas, el impacto de tipranavir / ritonavir fue mayor (Radio medio geométrico $C_{\text{valle}} = 0,45$, Radio medio geométrico $ABC = 0,76$). No se recomienda la coadministración de Isentress 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día y tipranavir / ritonavir.

Estudios previos de Isentress 400 mg dos veces al día mostraron que la coadministración de tenofovir (un componente de Truvada®) aumentó la exposición al raltegravir. Se identificó que Truvada® aumentó la biodisponibilidad de raltegravir 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día en un 12%, sin embargo su impacto no es clínicamente significativo. Por lo tanto,

se permite la coadministración de Truvada® e Isentress 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día.

En la Tabla 4, a continuación se describen más detalladamente las interacciones farmacológicas.

Fármaco Coadministrado	Dosis/Programa del Fármaco Coadministrado	Dosis/Programa de Raltegravir	Tasa (Intervalo de Confianza del 90%) de los Parámetros Farmacocinéticos de Raltegravir con/sin un Fármaco Coadministrado; Sin Efecto = 1.00			
			n	C _{max}	ABC	C _{min}
Antiácido magnesio hidróxido	Dado con raltegravir			0.56 (0.42, 0.73)	0.51 (0.40, 0.65)	0.37 (0.29, 0.48)
	20 mL dosis única dada 2 horas antes de raltegravir		23	0.49 (0.33, 0.71)	0.49 (0.35, 0.67)	0.44 (0.34, 0.55)
	20 mL dosis única dada 2 horas después de raltegravir		23	0.78 (0.53, 1.13)	0.70 (0.50, 0.96)	0.43 (0.34, 0.55)
	20 mL dosis única dada 6 horas antes de raltegravir		16	0.90 (0.58, 1.40)	0.87 (0.64, 1.18)	0.50 (0.39, 0.65)

	20 mL dosis única dada 6 horas después de raltegravir		16	0.90 (0.58, 1.41)	0.89 (0.64, 1.22)	0.51 (0.40, 0.64)
antiácido de aluminio e hidróxido de magnesio	20 mL dosis única administra da 12 horas después de raltegravir	1200 mg dos veces al día	19	0.86 (0.65, 1.15)	0.86 (0.73, 1.03)	0.42 (0.34, 0.52)
Antiácido carbonato de calcio	3000 mg single dose given with raltegravir	1200 mg single dose	19	0.26 (0.21, 0.32)	0.28 (0.24, 0.32)	0.52 (0.45, 0.61)
	3000 mg single dose given 12 hours after raltegravir			0.98 (0.81, 1.17)	0.90 (0.80, 1.03)	0.43 (0.36, 0.51)
atazanavir	400 mg diarios	100 mg en dosis única	10	1.53 (1.11, 2.12)	1.72 (1.47, 2.02)	1.95 (1.30, 2.92)
atazanavir	400 mg diarios	1200 mg en dosis única	14	1.16 (1.01, 1.33)	1.67 (1.34, 2.10)	1.26 (1.08, 1.46)

atazanavir/ ritonavir	300 mg/100 mg diarios	400 mg dos veces al día	10	1.24 (0.87, 1.77)	1.41 (1.12, 1.78)	1.77 (1.39, 2.25)
boceprevir	800 mg tres veces al día	400 mg en dosis única	22	1.11 (0.91, 1.36)	1.04 (0.88, 1.22)	0.75 (0.45, 1.23)
antiácido de carbonato de calcio	3000 mg dosis única	400 mg dos veces al día	24	0.48 (0.36, 0.63)	0.45 (0.35, 0.57)	0.68 (0.53, 0.87)
darunavir/ ritonavir	600 mg/100 mg dos veces al día	400 mg dos veces al día	6	0.67 (0.33, 1.37)	0.71 (0.38, 1.33)	1.38 (0.16, 12.12)
efavirenz	600 mg diarios	400 mg en dosis única	9	0.64 (0.41, 0.98)	0.64 (0.52, 0.80)	0.79 (0.49, 1.28)
efavirenz	600 mg diarios	1200 mg en dosis única	21	0.91 (0.70, 1.17)	0.86 (0.73, 1.01)	0.94 (0.76, 1.17)
etravirina	200 mg dos veces al día	400 mg dos veces al día	19	0.89 (0.68, 1.15)	0.90 (0.68, 1.18)	0.66 (0.34, 1.26)
omeprazol	20 mg diarios	400 mg en dosis única	14 (1 0 p a r a A B C)	4.15 (2.82, 6.10)	3.12 (2.13, 4.56)	1.46 (1.10, 1.93)

rifampicina	600 mg diarios	400 mg en dosis única	9	0.62 (0.37, 1.04)	0.60 (0.39, 0.91)	0.39 (0.30, 0.51)
rifampicina	600 mg diarios	800 mg dos veces al día	14	1.62* (1.12, 2.33)	1.27* (0.94, 1.71)	0.47* (0.36, 0.61)
ritonavir	100 mg dos veces al día	400 mg en dosis única	10	0.76 (0.55, 1.04)	0.84 (0.70, 1.01)	0.99 (0.70, 1.40)
tenofovir	300 mg diarios	400 mg dos veces al día	9	1.64 (1.16, 2.32)	1.49 (1.15, 1.94)	1.03 (0.73, 1.45)
tipranavir/ ritonavir	500 mg/200 mg dos veces al día	400 mg dos veces al día	15 (14 para el mínimo)	0.82 (0.46, 1.46)	0.76 (0.49, 1.19)	0.45 (0.31, 0.66)
*Comparado con la administración única de 400 mg dos veces al día						

Dosificación y grupo etario:

Isentress® está indicado en combinación con otros agentes antiretrovirales.

Isentress® puede ser administrado con o sin alimentos.

Isentress® está disponible en las siguientes presentaciones:

Tableta recubierta de 600mg para uso una vez al día

Tabletas por 400 mg dos veces al día

Tabletas masticables en concentraciones de 100 mg (ranurada) y 25 mg para uso dos veces al día

Gránulos en suspensión (sachet de uso único e 100mg) para uso como se describe en las tablas 1 y 2.

Dado que las formulaciones no son bioequivalentes, no sustituya las tabletas de 400mg por tabletas de 600mg para alcanzar la dosis de 1200mg una vez al día ni sustituya las masticables o los gránulos para suspensión para lograr la dosis de 400 o 600mg.

La dosis máxima de las tabletas masticables es 300 mg dos veces al día.

La dosis máxima para suspensión oral es de 100mg dos veces al día.

Para el tratamiento de pacientes con infección por VIH-1, la dosificación de Isentress®es:

Adultos:

Recomendaciones de dosis para Isentress en pacientes adultos	
Población	Dosis recomendada
Pacientes recién diagnosticados o pacientes en estado de supresión virológica inicial con régimen con Isentress 400mg dos veces al día.	* 1200mg (2x600) una vez al día O 400 mg dos veces al día
Pacientes previamente tratados	400 mg dos veces al día

*** No sustituya la tableta de 400 mg por la de 600mg para alcanzar 1200mg una vez al día.**

Pacientes Pediátricos:

Recomendaciones de dosis para Isentress en pacientes pediátricos	
Población	Dosis recomendada

<p>Con peso de al menos 40Kg para:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes recién diagnosticados • pacientes en estado de supresión virológica inicial con régimen con Isentress 400mg dos veces al día. 	<p>* 1200mg (2x600) una vez al día</p> <p>O</p> <p>400 mg dos veces al día</p> <p>O</p> <p>300 mg dos veces al día en tabletas masticables (Tabla 1)</p>
<p>Con peso de al menos 25Kg y con capacidad de tragar la tableta</p>	<p>400 mg dos veces al día</p> <p>O</p> <p>Según el peso la dosis de tableta masticable dos veces al día como se especifica en la tabla 1.</p>
<p>Con al menos 4 semanas de vida y un peso de hasta 25 Kg</p>	<p>Según el peso dos veces al día de suspensión oral o tableta masticable como se especifica en la tabla 2.</p>
<p>Desde el nacimiento hasta la 4 semana de vida (28 días) pesando al menos 2Kg +</p>	<p>Según el peso una vez al día o dos veces al día de suspensión oral como se especifica en la tabla 3.</p>

* No sustitya la tableta de 400 mg por la de 600mg para alcanzar 1200mg una vez al día.

+ Para neonatos a término. No hay datos disponibles en neonatos pretérmino.

Tabla 1: Dosis Recomendada* de Isentress®Tabletas Masticables para pacientes pediátricos con un peso corporal de al menos 25 Kg

Peso Corporal (kg)	Dosis	Número de tabletas masticables
25 a < 28	150 mg dos veces al día	1.5 x 100 mg+ dos veces al día
28 a < 40	200 mg dos veces al día	2 x 100 mg dos veces al día

Al menos 40	300 mg dos veces al día	3 x 100 mg dos veces al día
----------------	----------------------------	--------------------------------

*La recomendación de la dosis según el peso corporal para las tabletas masticables está basada en aproximadamente una dosis de 6mg/kg dos veces al día.

+Las tabletas masticables de 100 mg pueden ser divididas en mitades iguales.

Tabla 2:

Tabla 2: Dosis Recomendada* de ISENTRESS® Gránulos para Suspensión Oral y Tablet Masticables en pacientes pediátricos de al menos 4 semanas de edad y con un peso corporal de 3 a 25 Kg

Peso Corporal (kg)	Volumen (Dosis) de Suspensión a ser administrada	Número de tabletas masticables
3 a < 4	2.5 mL (25 mg) dos veces al día	
4 a < 6	3 mL (30 mg) dos veces al día	
6 a < 8	4 mL (40 mg) dos veces al día	
8 a < 11	6 mL (60 mg) dos veces al día	
11 a < 14 ⁺	8 mL (80 mg) dos veces al día	3 x 25 mg dos veces al día
14 a < 20 ⁺	10 mL (100 mg) dos veces al día	1 x 100 mg dos veces al día
20 a < 25		1,5 x 100 mg [‡] dos veces al día
*La recomendación de dosis basada en el peso para las Tablet Masticables y la Suspensión oral está basada en aproximadamente 6 mg/ Kg/ dosis dos veces al día.		

+Para peso entre 11 y 20 Kg pueden ser usadas ambas presentaciones.

Nota: Las Tabletas masticables están disponibles en una concentración de 25 mg y 100 mg.

‡ Las Tabletas masticables de 100 mg pueden ser divididas en mitades iguales.

Tabla 3. Dosis recomendada de Isentress®Suspensión oral en pacientes neonatos a término (Desde el nacimiento a 4 semanas de edad)

Nota: Si la madre ha tomado Isentress®2 a 24 horas antes del parto, la primera dosis del neonato se debe dar en las primeras 24 a 48 horas después del nacimiento.

Peso corporal (Kg)	Volumen (dosis) de suspensión oral para ser administrada
Desde nacimiento a semana de edad – Dosificación de una vez al día *	
2 a <3	0.4 ml (4 mg) dos veces al día
3 a <4	0.5 ml (5 mg) dos veces al día
4 a <5	0.7 ml (7 mg) dos veces al día
De la semana 1 a 4 de edad – Dosificación dos veces al día +	
2 a < 3	0.8 ml (8 mg) dos veces al día
3 a <4	1 ml (10 mg) dos veces al día
4 a <5	1.5 ml (15 mg) dos veces al día
<p>*La recomendación de dosis basada en el peso para las está basada en aproximadamente 1.5 mg/ Kg/ dosis dos veces al día.</p> <p>+ La recomendación de dosis basada en el peso para las está basada en aproximadamente 3 mg/ Kg/ dosis dos veces al día.</p>	

Cada sachet de uso único con gránulos para suspensión oral 100mg que se reconstuirán en una concentración final de 10mg/mL. La suspensión debe administrarse dentro de los 30 primeros minutos después de la mezcla. Para mas detalles de la preparación y administración de la mezcla, vea instrucciones de uso.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 4.1.3.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir versión 082017, allegados mediante radicado No. 2017170606 para el producto de la referencia

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

3.1.7 ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

3.1.7.1 TOXTREX

Expediente : 20130424
Radicado : 2017099477/2017179053
Fecha : 14/07/2017
Interesado : Xinetix Pharma S.A.S.

Composición:
Cada capsula contiene 4mg de Tolterodina Tartrato
Cada capsula contiene 2mg de Tolterodina Tartrato

Forma farmacéutica: capsulas de liberación extendida

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia para

Tolterodina Tartrato 4mg capsulas de liberación extendida y perfiles de disolución comparativos para Tolterodina Tartrato 2mg capsulas de liberación extendida.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2018 Segunda Parte SEM, numeral 3.1.7.25., ya que luego de evaluar la información inicial y el anexo al expediente radicado se recomienda requerir al interesado como se encuentra a continuación y no como aparece en el Acta mencionada:

Allegar los soportes relacionados con las actividades clínicas y analíticas (no de manufactura), que demuestren que el centro en el cual se desarrolló el estudio de bioequivalencia se encontraba certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.

Allegar la información de la validación analítica realizada durante el análisis de las muestras del estudio.

3.1.7.2 IMATINIB 400 mg

Expediente : 20135094
Radicado : 2017148664
Fecha : 12/10/2017
Interesado : Next Pharma Sourcing S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene a 400mg de Imatinib

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio farmacocinético de Bioequivalencia y Biodisponibilidad para el producto Imatinib 400 mg tabletas con cubiertas que no modifica la liberación.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016, en el momento de realización del estudio.

Allegar los certificados de calidad del producto test y referencia, incluyendo la prueba de potencia. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos es de 5%.

Allegar las gráficas de las curvas de concentración sanguínea por cada individuo vs tiempo, trazados en escala lineal/lineal y escala log/lineal, según lo establecido en la resolución 1124 de 2016 en su numeral 7.8. Informe de resultados.

Allegar la validación de la metodología analítica completa de los perfiles de disolución para cada uno de los pHs (1.2, 4.5 y 6.8), incluyendo los datos primarios, el protocolo y los respectivos soportes instrumentales (mínimo 20%).

Allegar los registros instrumentales (mínimo 20%) para los perfiles de disolución realizados.

3.1.7.3. LENOSIDE 25 mg

Expediente : 20136208
Radicado : 2017161000
Fecha : 03/11/2017
Interesado : Cipla Limited

Composición: Cada cápsula contiene 25mg de Lenalidomida

Forma farmacéutica: Cápsula

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del Estudio In vivo para el producto Lenalidomida 25mg Cápsulas

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

Aclarar cual lote de producto test se utilizó en el estudio de bioequivalencia teniendo en cuenta que en formulario se referencia un número de lote pero se allega un certificado de análisis para un lote diferente.

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

3.1.7.4. NOVADROX® OD

Expediente : 19986730
Radicado : 2017163402/2017171516
Fecha : 09/11/2017
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada tableta contiene 1000mg de cefadroxilo usp equivalente a cefadroxilo anhidro 1000 mg

Forma farmacéutica: Tabletas

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los s estudios farmacocinéticos realizados entre Cefadroxilo tabletas de liberación prolongada 1000mg administrado una vez al día y Duricef capsulas (Cefadroxilo 500mg capsulas de liberación inmediata) administrado dos veces al día en el estado estacionario con voluntarios sanos sin condición de ayuno.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

Justificar y aclarar las razones por las cuales el medicamento comparador utilizado en el estudio (cefadroxilo 500mg liberación inmediata) tiene una concentración y liberación diferente al medicamento test (cefadroxilo 1000mg liberación prolongada), toda vez que el producto de comparación

debe ser un producto de liberación modificada equivalente farmacéutico (numeral 7.1.4 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016).

Allegar el estudio en ayuno teniendo en cuenta lo establecido en la Resolución 1124 de 2016 numeral 7.1.4. Respecto a que para los productos de liberación modificada de administración oral se requieren estudios de bioequivalencia (BE) realizados tanto en condiciones de ayuno como en condiciones postprandiales.

Allegar la composición y contenido calórico de la comida, teniendo en cuenta lo recomendado en la Resolución 1124 de 2016 numeral 7.4.3.2. respecto a los productos de liberación modificada.

Allegar los resultados de Ctau

Realizar una explicación sobre la determinación del tamaño muestral, indicando la bibliografía sobre el Coeficiente de variación utilizado para la determinación de dicho tamaño.

Allegar los resultados estadísticos del estudio de Bioequivalencia como lo exige la resolución 1124 de 2016, en su numeral 7.6 Análisis estadístico, en cuando a que el método estadístico para las pruebas de Bioequivalencia se debe basar en la determinación del intervalo de confianza del 90%. Adicionalmente allegar los resultados de potencia y allegar el análisis de varianza (ANOVA).

Indicar los motivos médicos por los cuales se retiro del estudio el voluntario No. 15.

Allegar los certificados de análisis de los lotes de los medicamentos que se utilizaron en el estudio (test y referencia), en los cuales se incluya la potencia, el lote y la fecha de expiración

Allegar la validación completa (protocolo, metodología analítica empleada, resultados, cromatogramas, entre otros), por cuanto en el folio 264 solo se allega un resumen de los resultados de los parámetros

evaluados. Adicionalmente allegar el 20% de los cromatogramas. Recuerde que la validación debe ser previa al inicio de la etapa analítica.

Allegar el soporte que demuestre que durante la realización del estudio el centro en se encontraba certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.

Allegar los apéndices que se listan en el folio 286, por cuanto en la información allegada no se incluyeron en su totalidad.

Considerando que el estudio fue realizado en 2003, el interesado debe certificar que no se han producido cambios en la formulación o en el proceso de fabricación que puedan alterar la absorción del fármaco.

3.1.7.5. DESVE 50 MG

Expediente : 20137606
Radicado : 2017175807
Fecha : 01/12/2017
Interesado : Eurofarma Colombia S.A.S.

Composición: Cada comprimido contiene 75.870mg de Desvenlafaxina

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto de liberación prolongada.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de biodisponibilidad y/o bioequivalencia para obtención de Registro Sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

Allegar el informe completo del estudio de biodisponibilidad y bioequivalencia que incluya los datos primarios de los voluntarios concentración versus tiempo, sus gráficas y la validación de la metodología analítica completa, incluyendo los datos primarios, el protocolo y los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema.

Allegar el estudio en Alimentación: CAEP 02.005.16 Versão 1.0 – 01/11/16 incluido en el formulario, sin embargo no se encuentran los soportes del mismo.

3.1.7.6 DESVE ® 100 MG

Expediente : 20137607
Radicado : 2017175820
Fecha : 01/12/2017
Interesado : Eurofarma Colombia S.A.S

Composición: Cada comprimido contiene 100mg de Desvenlafaxina

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto de liberación prolongada

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de biodisponibilidad y/o bioequivalencia para la obtención del Registro Sanitario para el producto de la referencia:

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar la validación de la metodología analítica completa, incluyendo los datos primarios, el protocolo y los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema. Ya que se menciona la validación como un anexo sin embargo no allegan el anexo.

3.1.7.7. NEXTERONA 250 MG TABLETAS

Expediente : 20137931
Radicado : 2017179389
Fecha : 07/12/2017
Interesado : Next Pharma Sourcing S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 250mg de Abiraterona

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los de los estudios de bioequivalencia producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

Adjuntar archivo en Excel con los datos primarios de concentración vs tiempo de los voluntarios.

Allegar el soportes cromatográficos (mínimo 20%) de la validación, tanto para el método como para el sistema. Adicionalmente aclarar y justificar a qué corresponde en los cromatogramas de los voluntarios, la señal que sale a los 2.8 minutos y que no se evidencia en los cromatogramas de la validación.

Explicar claramente el diagrama del número de sujetos en cada intervención (test y referencia) y en cada periodo (Folio 579).

Indicar si se realizaron reanálisis, reinyecciones o reintegraciones.

3.1.7.8. LAMETEC 100 MG

Expediente : 19963314
Radicado : 2017177031
Fecha : 04/12/2017
Interesado : Vitalchem Laboratories de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene 100mg de Lamotrigina

Forma farmacéutica: Tableta

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio de perfiles de disolución se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.

Allegar la validación de la metodología analítica para disolución completa, para cada uno de los pHs establecidos en la resolución 1124 de 2016 (pH 1,2, 4,5, 6,8) incluyendo los datos primarios, el protocolo y los respectivos soportes instrumentales (mínimo 20%).

Allegar mínimo 20% de las respuestas instrumentales de los perfiles de disolución allegados.

3.1.7.9. ZEITE 100 mg TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 20067040
Radicado : 2017077558 / 2017183584
Fecha : 15/12/2017
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S
Fabricante : Laboratorios Synthesis S.A.S

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 119.5 mg de Imatinib mesilato (equivalente a 100mg de imatinib)

Forma Farmacéutica: Tableta Recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017013743 emitido mediante Acta No. 02 de 2017, numeral 3.1.7.13 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los estudios in vitro para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar la bioequivalencia in vitro para el producto Zeite 100mg por cuanto no dio cumplimiento a requerimientos solicitados en Acta No. 02 Segunda Parte SEM de 2017, numeral 3.1.7.13, teniendo en cuenta que:

Las condiciones analíticas como son volumen 1000mL y velocidad 50rpm de la validación y método analítico de los perfiles de disolución a los pH 1,2, 4,5 y 6,8; presentados en la respuesta al requerimiento del Acta No. 02 Segunda Parte SEM de 2017, numeral 3.1.7.13., no corresponde a los presentados en el radicado inicial 2017077558 volumen 900mL y velocidad 75rpm condiciones establecidas en la Resolución 1124 de 2016.

3.1.7.10. KAPTIN® 300

Expediente : 19915484
Radicado : 2016126260-2017082706-2017183034-2017187316-20181004607
Fecha : 12/06/2017
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
Fabricante : Laboratorios Legrand S.A

Composición: Cada cápsula dura contiene 300mg de Gabapentina

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017004537 del 03 de abril de 2017 emitido con base en el concepto del Acta No. 28 de 2016 numeral 3.2.9., con el fin de continuar con la aprobación del estudio de Bioequivalencia del Medicamento Kaptin 300 cápsulas duras, comparadas con el medicamento de Referencia Neurontin 300 mg.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica la negación emitida en Acta No. 03 de 2017 SEM, numeral 3.1.7.5, Segunda Parte, en cuanto a que la documentación allegada mediante alcances 2017183034, 2017187316, 20181004607, no da cumplimiento con lo establecido en la Resolución 1124 de 2016, numeral 10.2., pues para optar a una bioexención los productos que contienen un IFA clase 3, todos los excipientes presentes en la formulación del producto test deben ser cualitativamente iguales y cuantitativamente similares a los del producto de comparación, razón por la cual el producto test debe presentar un estudio in vivo.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado no presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 28 de 2016 SEMPB, numeral 3.2.9., en la presentación del estudio in vivo, en el sentido que no allegó:

- La validación de la metodología analítica empleada para la realización del estudio de Bioequivalencia
- El certificado de análisis del producto Kaptin 300 lote 2K3CP3 y Neutorin 300 mg lote 084040 con los que se realizó el estudio In vivo
- El 20% de los cromatogramas del análisis plasmático en el estudio de Biodisponibilidad

3.1.7.11. DINOL® ER 2 mg

Expediente : 20136333
Radicado : 2017162316/20181027764
Fecha : 08/11/2017
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada cápsula de liberación prolongada contiene 2mg de Dolterodina

Forma farmacéutica: Cápsula de Liberación Prolongada

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio de Bioequivalencia del producto Tolterodina tartrato ER 4 mg capsula de Inventia Healthcare Private Limited versus el producto de referencia Detrol® LA (Tolterodina tartrato) 4 mg capsula de Pharmacia and Upjohn. Los perfiles de disolución comparativos realizados con Tolterodina tartrato 2 mg y Tolterodina tartrato 4 mg

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

Allegar los perfiles de disolución a pH 6.8 y al medio de control de calidad, si es diferente.

Para los perfiles de disolución, allegar la validación completa a los 3 pHs (1.2, 4.5, 6.8, agua), junto con el 20% de los registros instrumentales (por ejemplo cromatogramas, espectros UV, según corresponda). Recuerde que la validación debió realizarse previo a los perfiles.

Allegar los resultados del cálculo de f_2 para la concentración del producto test de 2mg frente al biolote (concentración de 4 mg del producto test del estudio in vivo). Recuerde que f_2 debe ser ≥ 50 (literal a) del numeral 10.3.2.3 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016).

Allegar el certificado de análisis para el producto test de 2mg lote EXB/137/01.

Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrollaron los perfiles de disolución, estaba certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.

Indicar cómo se garantiza la imparcialidad e independencia, si el fabricante es el encargado de realizar los perfiles de disolución.

Adicionalmente, se debe dar cumplimiento a lo requerido para el estudio in vivo para la concentración de 4mg allegado mediante radicado 2017162394.

3.1.7.12. DINOL ER 4 MG

Expediente : 20136338
Radicado : 2017162394/20181027762
Fecha : 08/11/2017
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada tableta contiene 4mg de Tolterodina Tartrato

Forma Farmacéutica: Tabletas

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio de Bioequivalencia del producto Tolterodina tartrato ER 4 mg capsula de Inventia Healthcare Private Limited versus el producto de referencia Detrol® LA (Tolterodina tartrato) 4 mg capsula de

Pharmacia and Upjohn. Los perfiles de disolución comparativos realizados con Tolterodina tartrato 2 mg y Tolterodina tartrato 4 mg

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

Allegar el estudio con comidas teniendo en cuenta lo establecido en la Resolución 1124 de 2016 numeral 7.1.4. del anexo técnico 1, respecto a que para los productos de liberación modificada de administración oral se requieren estudios de bioequivalencia (BE) realizados tanto en condiciones de ayuno como en condiciones postprandiales.

Allegar los soportes cromatográficos (mínimo 20%) de la validación del estudio in vivo.

Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio se encontraba vigente en el momento de la realización del mismo, certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.

Allegar nuevamente el formato, toda vez que en el allegado en el radicado inicial y en el alcance, se evidencian inconsistencias entre lo diligenciado y lo indicado en el estudio presentado, así por ejemplo en el formato se indica que el estudio es con alimentación y en el dossier se indica que es en ayuno; en el formato indican que no hubo ningún retiro de voluntarios, sin embargo se evidencia en el estudio que hubo 5 retiros; en el formato se indica que la matriz es sangre y en el dossier se especifica que fue en plasma.

3.1.7.13. INVEGA®

Expediente : 20020735
Radicado : 2017038492
Fecha : 22/03/2018
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición: Cada jeringa prellenada contiene 150mg de Paliperidona

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de la adición del fabricante interno Cilag AG para el producto de la referencia quedando así:

Fabricantes: Janssen Pharmaceutica NV, con domicilio en Turnhoutsseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica y Cilag AG, con domicilio en Hochstrasse 201, 8200 Schaffhausen, Suiza.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que se debe allegar la información correspondiente a la concentración solicitada. Por cuanto se evidencia que la información de soporte corresponde a la concentración de 100 mg, por ejemplo, el certificado de producto farmacéutico hace referencia a la concentración de 100 mg (pag 15) y los perfiles de disolución también corresponden a la concentración de 100 mg.

3.1.7.14. KAPTIN® 400 CAPSULAS

Expediente : 19929866
Radicado : 2017089088
Fecha : 23/06/2018
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada cápsula dura contiene 400mg de Gabapentin

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de bioequivalencia del medicamento Kaptin cápsulas duras, comparadas con el medicamento de referencia: Neurontin.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio se encontraba certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016, en el momento de realización del estudio.

Allegar el certificado de calidad incluyendo la prueba de potencia tanto para el producto en estudio como para el de referencia. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos es de 5%.

Allegar las hojas de vida del investigador principal y secundario. Allegar además hoja de vida del responsable de la fase analítica y de la fase estadística.

Allegar la carta de aprobación del protocolo y del consentimiento informado por parte del comité de ética (nombres y firmas de los participantes a la reunión, vigencia de la autorización).

Allegar la carta de acogimiento a la normatividad legal vigente, conocimiento de la declaración de Helsinki y compromiso del desarrollo de la investigación, firmada por los investigadores que participaron en el estudio.

Especificar cómo se garantizó el ayuno de los voluntarios que participaron en el estudio si no fueron reclusos desde la noche anterior del inicio del estudio.

Realizar una explicación sobre la determinación del tamaño muestral, indicando la bibliografía sobre el Coeficiente de variación utilizado para la determinación de dicho tamaño.

Allegar la composición y contenido calórico de la comida administrada durante el estudio.

Allegar la validación de la metodología analítica completa, incluyendo los datos primarios, el protocolo y los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%).

Allegar los datos primarios y los soportes cromatográficos (mínimo 20%) del estudio de Bioequivalencia.

Allegar los resultados acorde a lo contemplado en la Resolución 1124 de 2016, en el numeral 7.8. Informe de resultados, donde se solicita graficar las curvas concentración sanguínea individual vs tiempo en escala lineal/lineal y escala log/lineal. Todos los datos y los resultados individuales de cada voluntario se deben presentar.

Allegar los resultados estadísticos del estudio de Bioequivalencia como lo exige la resolución 1124 de 2016, en su numeral 7.6 Análisis estadístico, en cuando que el método estadístico para las pruebas de Bioequivalencia se debe basar en la determinación del intervalo de confianza del 90%.

Allegar evidencia comparativa de que el proceso de manufactura del producto no ha sufrido cambios desde el año 2002 (año donde se realizó el estudio), hasta la fecha. Recuerde que el estudio presentado solo tiene validez para el producto test utilizado (proceso de manufactura del año 2002), si desea reformular debe presentar un nuevo estudio de Bioequivalencia.

3.1.9 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN

3.1.9.1 LAMICTAL TABLETAS DISPERSABLES 50mg LAMICTAL TABLETAS DISPERSABLES 100mg LAMICTAL TABLETAS DISPERSABLES 200 mg LAMICTAL TABLETAS DISPERSABLES 25mg LAMICTAL TABLETAS DISPERSABLES 5mg

Expediente : 19935908/215608/230133/215612/215610

Radicado :

20181008301/20181008304/20181008307/20181008310/20181009071

Fecha : 18/01/2018

Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A

Composición:

- Cada Tableta Dispersable contiene 50mg de Lamotrigina
- Cada Tableta Dispersable contiene 100mg de Lamotrigina
- Cada Tableta Dispersable contiene 200mg de Lamotrigina
- Cada Tableta Dispersable contiene 25mg de Lamotrigina
- Cada Tableta Dispersable contiene 5mg de Lamotrigina

Forma farmacéutica: Tabletas Dispersables

Indicaciones:

Epilepsia

Adultos (mayores de 12 años de edad) lamictal está indicada para el uso como terapia adjunta o monoterapia en el tratamiento de la epilepsia, para crisis

parciales y generalizadas, incluyendo crisis tónico-clónicas y crisis asociadas con el síndrome lennox-gastaut.

Niños (2 a 12 años de edad)

lamictal está indicada como terapia adjunta en el tratamiento de la epilepsia, para crisis parciales y generalizadas, incluyendo crisis tónico-clónicas y crisis asociadas con el síndrome lennox-gastaut. Una vez logrado el control epiléptico durante la terapia adjunta, es posible retirar los fármacos antiepilépticos (fae) concomitantes y que los pacientes prosigan con la monoterapia con lamictal.

Trastorno bipolar

Adultos (18 años de edad y mayores)

Lamictal está indicado para la prevención de los episodios del estado de ánimo en pacientes con trastorno bipolar, predominantemente al prevenir los episodios depresivos.

Contraindicaciones:

Lamictal en tabletas y tabletas dispersables/masticables está contraindicado en individuos con hipersensibilidad conocida a la lamotrigina o a cualquier otro ingrediente de la preparación.

Nuevas precauciones y advertencias:

Exantema:

Se han recibido informes de reacciones cutáneas adversas, que generalmente han ocurrido en el lapso de las primeras ocho semanas después de iniciar el tratamiento con lamictal. La mayoría son exantemas leves y autolimitados, sin embargo, también se ha informado de exantemas serios que requirieron hospitalización y discontinuación de lamictal. Estos han incluido exantemas potencialmente fatales como el síndrome de stevens johnson (ssj) y necrólisis epidérmica tóxica (net).

En adultos reclutados en estudios que utilizaron las actuales recomendaciones posológicas de lamictal la incidencia de exantemas serios es aproximadamente 1 de 500 en pacientes epilépticos. Aproximadamente la mitad de estos casos fue notificada como ssj (1 en 1000).

Durante pruebas clínicas en pacientes con trastorno bipolar, la incidencia de exantema serio es aproximadamente 1 en 1000.

El riesgo de exantema serio es mayor en niños que en adultos. Los datos disponibles de un número de estudios sugieren que la incidencia de exantemas asociados con la hospitalización de niños epilépticos es de 1 en 300 a 1 en 100.

En los niños, la presentación inicial de un exantema se puede confundir con una infección, los médicos deben tomar en cuenta la posibilidad de una reacción farmacológica en los niños que desarrollen síntomas de exantema y fiebre durante las primeras ocho semanas de terapia.

Adicionalmente el riesgo global de exantema parece estar estrechamente asociado con:

- Altas dosis iniciales de lamictal y exceder el escalamiento de dosis recomendado de la terapia con lamictal
- Uso concomitante de valproato.

Se debe tener precaución al tratar pacientes con antecedentes de exantemas o alergias a otros fármacos antiepilépticos, ya que la frecuencia de exantemas no graves, después de administrar un tratamiento con lamictal, fue aproximadamente tres veces mayor en estos pacientes que en aquellos sin dichos antecedentes.

Todos los pacientes (adultos y niños) que desarrollen exantema deben ser evaluados rápidamente y retirar el lamictal de inmediato a menos que claramente el exantema no esté relacionado con el fármaco. Se recomienda que no se vuelva a iniciar el lamictal en pacientes que lo discontinuaron por causa de exantema asociado con el tratamiento previo con lamictal a menos que el beneficio potencial claramente supere el riesgo.

También se ha informado de exantema como parte de un síndrome de hipersensibilidad asociado con un patrón variable de síntomas sistémicos incluyendo fiebre, linfadenopatía, edema facial y anomalías sanguíneas y del hígado y meningitis aséptica. El síndrome muestra un amplio espectro en cuanto a la severidad clínica, y puede, en raras ocasiones, conducir a coagulación intravascular diseminada (cid) y fallo de múltiples órganos. Es importante notar que las manifestaciones precoces de hipersensibilidad (p.ej. fiebre, linfadenopatía) pueden estar presentes aunque el exantema no sea evidente. De estar presentes

estos signos y síntomas, se debe evaluar al paciente de inmediato y discontinuar lamictal de no poder establecerse una etiología alternativa.

En la mayoría de los casos, la meningitis aséptica fue reversible al retirar el fármaco, pero se presentó una recurrencia en ciertos casos al volver a exponer a los pacientes a lamotrigina. la nueva exposición ocasionó un rápido retorno de los síntomas, los cuales con frecuencia fueron más severos. no se debe reiniciar la administración de lamotrigina en pacientes que hayan suspendido su administración debido al desarrollo de meningitis aséptica asociada con un tratamiento previo con lamotrigina.

Riesgo de suicidio

Es posible que se presenten síntomas de depresión y/o trastorno bipolar en pacientes con epilepsia, además existen indicios de que los pacientes con epilepsia y trastorno bipolar están en alto riesgo de desarrollar suicidalidad.

De 25 a 50% de los pacientes con trastorno bipolar intentan suicidarse cuando menos una vez, además podrían experimentar un agravamiento de sus síntomas depresivos y/o el surgimiento de ideación y comportamientos suicidas (suicidalidad), independientemente si están o no tomando medicamentos para el trastorno bipolar, incluyendo lamictal.

Se han notificado casos de ideación y comportamiento suicidas en pacientes tratados con aeds en diversas indicaciones, incluyendo epilepsia y trastorno bipolar. Además, un meta-análisis de estudios aleatorizados y controlados con placebo de aeds (incluyendo lamotrigina) ha demostrado un pequeño incremento en el riesgo de ideación y comportamiento suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo, pero los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un incremento en el riesgo para la lamotrigina.

Por lo tanto, los pacientes deben ser vigilados para descartar cualquier signo de ideación y comportamientos suicidas. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que busquen orientación médica si surgen signos de ideación o comportamiento suicidas.

Agravamiento en el trastorno bipolar:

Los pacientes recibiendo lamictal para el tratamiento de trastorno bipolar deben ser monitoreados estrechamente para detectar cualquier síntoma de agravamiento clínico (incluyendo la presentación de nuevos síntomas) y riesgo suicida, especialmente al inicio del tratamiento, o en los cambios de dosificación. Algunos pacientes, como son aquellos con historia de pensamiento o comportamiento

suicidas, los adultos jóvenes, y aquellos que hayan presentado ideación suicida significativa antes de iniciar el tratamiento, pueden presentar un mayor riesgo de pensamientos o intentos suicidas, y deben estar bajo monitoreo cuidadoso durante el tratamiento.

Los pacientes (y quienes estén al cuidado de los pacientes) deben ser alertados acerca de la necesidad de vigilar cualquier agravamiento en su condición (incluyendo la presentación de nuevos síntomas) y/o la presentación de ideas / comportamiento o pensamientos de daño auto infringido y de que deben buscar consejo médico inmediatamente se presenten dichos síntomas.

Se debe tomar en cuenta la posibilidad de cambiar el régimen terapéutico, incluyendo la posibilidad de discontinuar la medicación, en aquellos pacientes que experimenten agravamiento clínico (incluyendo la presentación de nuevos síntomas) y/o la presentación de ideas / comportamiento suicida, particularmente si esos síntomas son graves, son de presentación abrupta, o no son parte de la sintomatología previa del paciente.

Anticonceptivos hormonales:

Efectos de los anticonceptivos hormonales sobre la eficacia de lamictal:

Se ha demostrado que una combinación de etinilestradiol/levonorgestrel (30 microgramos /150microgramos) aumenta la eliminación de lamotrigina aproximadamente al doble produciendo una disminución de los niveles de lamotrigina. Luego del ajuste, en la mayoría de los casos serán necesarias dosis más altas de mantenimiento de lamotrigina (hasta dos veces) para lograr una respuesta terapéutica máxima. En mujeres que aún no toman un inductor de la glucuronidación de lamotrigina y que toman un anticonceptivo hormonal que incluyen una semana de medicamento inactivo (p.ej., "semana libre de la píldora"), ocurrirán aumentos transitorios graduales en los niveles de lamotrigina durante la semana de medicamento inactivo. Estos aumentos serán mayores cuando se hacen aumentos en la dosis de lamotrigina en los días antes o durante la semana de medicamento inactivo. Para instrucciones de dosificación.

Los médicos deben hacer un manejo clínico apropiado de las mujeres que inician o interrumpen los anticonceptivos hormonales durante la terapia con lamictal y en la mayoría de los casos serán necesarios los ajustes a la dosis de lamotrigina.

No se han estudiado otros anticonceptivos orales y tratamientos de terapia de remplazo hormonal (trh), aunque pueden afectar de manera similar los parámetros farmacocinéticos de la lamotrigina.

Efectos de lamictal sobre la eficacia de los anticonceptivos hormonales:

Un estudio de interacción en 16 voluntarios sanos ha demostrado que cuando se administra lamotrigina y un anticonceptivo hormonal (combinación etinilestradiol/levonorgestrel) en combinación, ocurre un aumento modesto en la eliminación de levonorgestrel y cambios en fsh y lh sérico. Se desconoce el impacto de estos cambios en la actividad ovulatoria de los ovarios. Sin embargo, no se puede excluir la posibilidad que estos cambios produzcan una disminución en la eficacia anticonceptiva en algunas pacientes que toman formulaciones hormonales junto con lamictal. Por tanto se debe instruir a las pacientes para que notifiquen oportunamente cualquier cambio en su patrón menstrual, p.ej., sangrado adelantado.

Efecto de la lamotrigina sobre los sustratos del transportador catiónico orgánico (oct 2):

La lamotrigina es un inhibidor de la secreción tubular renal mediante las proteínas del oct 2. Esto puede ocasionar una elevación en los niveles plasmáticos de ciertos fármacos que se excretan principalmente a través de esta vía. no se recomienda la co-administración de lamictal con sustratos del oct 2 con un índice terapéutico estrecho, p. ej., no se recomienda dofetilida. dihidrofolato reductasa:

La lamotrigina es un inhibidor débil de la dihidrofolato reductasa, por ende existe una posibilidad de interferencia con el metabolismo del folato durante la terapia a largo plazo. Sin embargo, durante la dosificación prolongada en humanos, lamictal no indujo cambios significativos en la concentración de hemoglobina, volumen corpuscular medio, o concentraciones de folato sérico o en glóbulos rojos hasta por 1 año o concentraciones de folato en glóbulos rojos hasta por 5 años.

Falla renal:

En estudios con dosis sencillas en sujetos con falla renal en etapa terminal, no se alteraron significativamente las concentraciones plasmáticas de lamotrigina. sin embargo, es de esperar la acumulación del metabolito glucurónico, por tanto se debe tener precaución al tratar pacientes con fallo renal.

Pacientes que toman otras formulaciones que contienen lamotrigina:

Lamictal en tabletas y tabletas dispersables/masticables no se debe administrar a pacientes actualmente tratados con cualquier otra preparación que contenga lamotrigina sin consultar al médico.

Riesgo de trastornos de la densidad mineral ósea:

Existe riesgo de trastornos de la densidad mineral ósea con el uso a largo plazo, que puede conducir al desarrollo de osteopenia, osteoporosis y fracturas. Durante el tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente

Epilepsia:

Al igual que con otros faes, el retiro abrupto de lamictal puede provocar crisis de rebote. A menos que por problemas de seguridad (por ejemplo exantema) se requiera un retiro abrupto, la dosis de lamictal se debe disminuir gradualmente durante un periodo de dos semanas. En la literatura se ha informado que las crisis severas incluyendo status epilépticos pueden conducir a rabdomiólisis, disfunción de múltiples órganos y coagulación intravascular diseminada, algunas veces con resultados fatales. Han ocurrido casos similares asociados con el uso de lamictal.

Trastorno bipolar:

Niños y adolescentes (menores de 18 años de edad)

El tratamiento con agentes antidepresivos se asocia con un aumento en el riesgo de pensamiento y conducta suicida en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos. Aumento en el riesgo de pensamiento y conducta suicida en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos.

Embarazo

Los datos posteriores a la comercialización de varios registros prospectivos del embarazo han documentado los resultados en más de 8700 mujeres expuestas a la monoterapia con lamictal durante el primer trimestre de embarazo. En general, estos datos no sugieren indicio alguno de aumentos sustanciales en el riesgo de malformaciones congénitas mayores. Aunque los datos obtenidos de un número limitado de registros han reportado un aumento en el riesgo de hendiduras bucales en casos aislados. En un estudio terminado de casos-control no se demostró incremento alguno en el riesgo de desarrollar hendiduras de paladar, en comparación con otros mal formaciones congénitas mayores observados después de la exposición a la lamotrigina.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos 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 Interacciones
- Inserto e Información Para Prescribir Versión GDS44-IP121

Nueva Dosificación:

Posología y Administración

Lamictal tabletas deben ser ingeridas completas, y no deben masticarse o morderse.

Las tabletas dispersables/masticables de Lamictal pueden ser masticadas, dispersadas en un volumen pequeño de agua (al menos lo suficiente para cubrir toda la tableta) o tragadas enteras con un poquito de agua.

De no poder dividir la dosis de Lamictal calculada, por ejemplo para uso en niños (epilepsia solamente) o pacientes con daño hepático, en múltiples tabletas de menor potencia, la dosis a administrar debe ser igual a la potencia menor más próxima de tabletas enteras.

Reinicio de la terapia

Quienes prescriben deben evaluar la necesidad de titular hasta la dosis de mantenimiento al reiniciar Lamictal en pacientes que han discontinuado Lamictal por cualquier razón, ya que el riesgo de exantema serio se asocia con dosis iniciales altas y exceder la titulación de dosis de Lamictal recomendado. Cuanto mayor sea el intervalo desde la dosis anterior, mayor consideración se debe dar a la titulación hasta la dosis de mantenimiento. Cuando el intervalo desde la discontinuación de Lamictal exceda cinco semividas, generalmente Lamictal deberá titularse hasta la dosis de mantenimiento de acuerdo con el programa adecuado.

Se recomienda no reiniciar Lamictal en pacientes que lo han discontinuado por causa de exantema asociado con el tratamiento previo con Lamictal a menos que el beneficio potencial claramente supere los riesgos.

Epilepsia

Cuando se retiran los fármacos antiepilépticos concomitantes para lograr la monoterapia con Lamictal o se agregan otros FAEs a los regímenes de tratamiento que contienen lamotrigina, se debe tener en cuenta el efecto que esto pueda tener sobre la farmacocinética de lamotrigina

Posología en monoterapia para la epilepsia

Adultos (mayores de 12 años de edad) (véase Tabla 1)

La dosis inicial de Lamictal en monoterapia es 25 mg una vez al día por dos semanas, seguida por 50 mg una vez al día por dos semanas. Posteriormente, se debe aumentar la dosis en un máximo de 50 a 100 mg en lapsos de una a dos semanas hasta lograr la respuesta óptima. La dosis de mantenimiento usual para lograr la respuesta óptima es 100 a 200 mg/día administrados una vez al día o como dos dosis divididas. Algunos pacientes han requerido 500 mg/día de LAMICTAL para lograr la respuesta deseada.

Niños (de 2 a 12 años de edad) (véase Tabla 2)

La dosis inicial de Lamictal en la monoterapia para tratar crisis típicas de ausencia consiste en 0.3 mg/kg de peso corporal/día administrados una vez al día o en dos dosis divididas durante dos semanas, seguidos por 0.6 mg/kg/día administrados una vez al día o en dos dosis divididas durante dos semanas. Por lo tanto, se debe incrementar la dosis a un máximo de 0.6 mg/kg cada una a dos semanas hasta lograr una respuesta óptima. La dosis ordinaria de mantenimiento para lograr una respuesta óptima consiste en 1 a 10 mg/kg/día administrados una vez al día o en dos dosis divididas, aunque algunos pacientes con crisis típicas de ausencia han requerido dosis más altas para lograr la respuesta deseada.

Debido al riesgo de exantema no se debe exceder la dosis inicial ni el escalamiento posterior de la dosis

Posología en terapia agregada para la epilepsia

Adultos (mayores de 12 años de edad)

En pacientes que toman valproato con/sin otro FAE, la dosis inicial de Lamictal es 25 mg en días alternos durante dos semanas, seguida de 25 mg una vez al día por dos semanas. Posteriormente, la dosis debe aumentarse por un máximo de 25 a 50 mg en lapsos de una a dos semanas hasta lograr la respuesta óptima. La dosis usual de mantenimiento para lograr la respuesta óptima es 100 a 200 mg/día administrados una vez al día o en dos dosis divididas.

En aquellos pacientes que toman FAE concomitantes u otros medicamentos que induzcan la glucuronidación de lamotrigina con/sin otros FAEs (excepto valproato), la dosis inicial de Lamictal es 50 mg una vez al día por dos semanas, seguida de 100 mg/día administrados en dos dosis divididas por dos semanas.

Posteriormente, la dosis debe aumentar en un máximo de 100 mg en lapsos de una a dos semanas hasta lograr la respuesta óptima. La dosis usual de mantenimiento para lograr la respuesta óptima es 200 a 400 mg/día administrados en dos dosis divididas.

2. Algunos pacientes han requerido 700 mg/día de Lamictal para alcanzar la respuesta deseada.
3. En aquellos pacientes que toman otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativa la glucuronidación de lamotrigina, la dosis inicial de Lamictal es 25 mg una vez al día por dos semanas, seguidos por 50 mg una vez al día por dos semanas. En adelante, se debe aumentar la dosis en un máximo de 50 a 100 mg en lapsos de una a dos semanas hasta lograr la respuesta óptima. La dosis usual de mantenimiento para lograr una respuesta óptima es 100 a 200 mg/día administrados una vez al día o como dos dosis divididas.

Tabla 1: Régimen de tratamiento recomendado en Epilepsia para adultos mayores de 12 años de edad

Régimen de tratamiento		Semanas 1 - 2	Semanas 3 - 4	Dosis de Mantenimiento
Monoterapia		25 mg (una vez al día)	50 mg (una vez al día)	100 – 200 mg (una vez al día o dos dosis divididas) Para lograr el mantenimiento, las dosis se pueden aumentar en 50 – 100 mg en lapsos de una a dos semanas
Terapia agregada con valproato independientemente de cualquier medicamento concomitante		12.5 mg (25 mg administrados en días alternos)	25 mg (una vez al día)	100 – 200 mg (una vez al día o dos dosis divididas) Para lograr el mantenimiento, las dosis se pueden aumentar en 25 – 50 mg en lapsos de una a dos semanas
Terapia agregada sin valproato	Este régimen posológico se debe usar con: Fenitoína Carbamazepina Fenobarbital Primidona O con otros inductores de la glucuronidación de lamotrigina (vea Interacciones).	50 mg (una vez al día)	100 mg (dos dosis divididas)	200 – 400 mg (dos dosis divididas) Para lograr el mantenimiento, las dosis se pueden aumentar en 100 mg en lapsos de una a dos semanas
	Este régimen de dosis debe ser usado con otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativa la glucuronidación de lamotrigina (ver Interacciones)	25 mg (una vez al día)	50 mg (una vez al día)	100 – 200 mg (una vez al día o dos dosis divididas) Para lograr el mantenimiento, las dosis se pueden aumentar en 50 – 100 mg en lapsos de una a dos semanas
En pacientes que toman FAEs para los que actualmente se desconoce la interacción farmacocinética con LAMICTAL (vea Interacciones), se debe usar el régimen de tratamiento recomendado para LAMICTAL con valproato concurrente.				

Debido al riesgo de exantema no se debe exceder la dosis inicial ni la titulación posterior de la dosis

Niños (2 a 12 años de edad) (vea Tabla 2)

En pacientes que toman valproato con/sin otros FAEs, la dosis inicial de Lamictal es 0.15 mg/kg de peso corporal/día administrados una vez al día por dos semanas, seguidos de 0.3 mg/kg/día una vez al día por dos semanas. En adelante, la dosis debe aumentar en un máximo de 0.3 mg/kg en lapsos de una a dos semanas hasta lograr la respuesta óptima. La dosis usual de mantenimiento para lograr la respuesta óptima es 1 a 5 mg/kg/día administrados una vez al día o en dos dosis divididas, con un máximo de 200 mg/día.

En aquellos pacientes que toman FAEs concomitantes u otros medicamentos (vea Interacciones) que inducen la glucuronidación de lamotrigina con/sin otros FAEs (excepto valproato), la dosis inicial de Lamictal es 0.6 mg/kg de peso corporal/día administrados en dos dosis divididas por dos semanas, seguidos de 1.2 mg/kg/día administrados en dos dosis divididas por dos semanas. En adelante, la dosis debe aumentar en un máximo de 1.2 mg/kg en lapsos de una a dos semanas hasta lograr la respuesta óptima. La dosis usual de mantenimiento para lograr la respuesta óptima es 5 a 15 mg/kg/día administrados en dos dosis divididas, con un máximo de 400 mg/día.

4.

5. En pacientes que toman otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativa la glucuronidación de lamotrigina, la dosis inicial de Lamictal es 0.3 mg/kg de peso corporal/día administrados una vez al día o en dos dosis divididas por dos semanas, seguidos de 0.6 mg/kg/día administrados una vez al día o en dos dosis divididas por dos semanas. En adelante, la dosis debe aumentar en un máximo de 0.6 mg/kg en lapsos de una a dos semanas hasta lograr la respuesta óptima. La dosis usual de mantenimiento para lograr la respuesta óptima es 1 a 10 mg/kg/día administrados una vez al día o en dos dosis divididas, con un máximo de 200 mg/día.

Para asegurar que se mantenga la dosis terapéutica se debe vigilar el peso del niño y revisar la dosis a medida que ocurran cambios en el peso.

Tabla 2: Régimen de tratamiento recomendado en Epilepsia para niños en edades de 2-12 años (dosis diaria total en mg/kg de peso corporal/día).

Régimen de tratamiento	Semanas 1 - 2	Semanas 3 - 4	Dosis de Mantenimiento
------------------------	---------------	---------------	------------------------

Monoterapia en crisis típicas de ausencia		0.3 mg/kg (una o dos dosis divididas)	0.6 mg/kg (una o dos dosis divididas)	Incrementos de 0.6 mg/kg cada una a dos semanas para alcanzar una dosis de mantenimiento de 1 - 10 mg/kg (una vez al día o dos dosis divididas) para un máximo de 200 mg/día.
Terapia agregada con valproato independientemente de cualquier medicamento concomitante		0.15 mg/kg* (una vez al día)	0.3 mg/kg (una vez al día)	Incrementos de 0.3 mg/kg en lapsos de una a dos semanas para lograr una dosis de mantenimiento de 1 – 5 mg/kg (una vez al día o dos dosis divididas) hasta un máximo de 200 mg/día.
Terapia agregada sin valproato	Este régimen posológico se debe usar con: Fenitoína Carbamazepina Fenobarbitona Primidona O con otros inductores de la glucuronidación de lamotrigina (vea Interacciones).	0.6 mg/kg (dos dosis divididas)	1.2 mg/kg (dos dosis divididas)	Incrementos de 1.2 mg/kg en lapsos de una a dos semanas para lograr una dosis de mantenimiento de 5 – 15 mg/kg (una vez al día o dos dosis divididas) hasta un máximo de 400 mg/día.
	Este régimen de dosis debe ser usado con otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativa la glucuronidación de lamotrigina (ver Interacciones)	0.3 mg/kg (una o dos dosis divididas)	0.6 mg/kg (una o dos dosis divididas)	Incrementos de 0.6 mg/kg en lapsos de una a dos semanas para lograr una dosis de mantenimiento de 1 – 10 mg/kg (una vez al día o dos dosis divididas) hasta un máximo de 200 mg/día.
En pacientes que toman FAEs para los que actualmente se desconoce la interacción farmacocinética con lamotrigina (vea Interacciones), se debe usar el régimen de tratamiento recomendado para lamotrigina con valproato concurrente.				
Si la dosis diaria calculada en pacientes que toman valproato es 1 a 2 mg, entonces se pueden tomar 2 mg en días alternos durante las primeras dos semanas. Si la dosis diaria calculada en pacientes que toman valproato es menos de 1 mg, entonces no se debe administrar LAMICTAL.				

6.

Debido al riesgo de exantema no se debe exceder la dosis inicial ni el escalamiento posterior de la dosis

Es posible que los pacientes en edades de dos a seis años requieran una dosis de mantenimiento en el extremo superior del rango recomendado.

7.

Monoterapia y terapia de adición para epilepsia

- Niños menores de 2 años de edad

Aún no se estudia el uso de la lamotrigina como monoterapia en niños menores de 2 años de edad, ni como terapia de adición en niños menores de 1 mes de edad. Aún no se establecen los perfiles de seguridad y eficacia de la lamotrigina administrada como terapia de adición en el tratamiento de convulsiones parciales en niños de 1 mes a 2 años de edad. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Lamictal en niños menores de 2 años de edad.

Trastorno Bipolar

Adultos (18 años de edad y mayores)

Debido al riesgo de exantema no se debe exceder la dosis inicial ni la titulación posterior de la dosis

Lamictal está recomendado para uso en pacientes bipolares a riesgo de un episodio depresivo futuro.

Se debe seguir el siguiente régimen de transición para prevenir la recurrencia de episodios depresivos. El régimen de transición involucra la titulación de la dosis de Lamictal hasta una dosis de estabilización del mantenimiento en el transcurso de seis semanas (vea Tabla 3) después de las cuales se pueden retirar otros psicotrópicos y/o fármacos antiepilépticos, de estar indicados clínicamente (vea Tabla 4).

Se debe tomar en cuenta la terapia adjunta para la prevención de episodios maníacos, ya que no se ha establecido concluyentemente la eficacia de Lamictal en la manía.

Tabla 3: Titulación de dosis recomendada de la dosis diaria total de estabilización del mantenimiento para adultos (18 años de edad y mayores) tratados por trastorno bipolar

Régimen de tratamiento	Semanas 1-2	Semanas 3-4	Semana 5	Dosis de estabilización
------------------------	-------------	-------------	----------	-------------------------

				deseada (Semana 6)**
a) Terapia adjunta con inhibidores de la glucuronidación de lamotrigina p.ej., Valproato	12.5 mg (25 mg administrados en días alternos)	25 mg (una vez al día)	50 mg (una vez al día o dos dosis divididas)	100 mg (una vez al día o dos dosis divididas) (dosis diaria máxima de 200 mg)
b) Terapia adjunta con inductores de la glucuronidación de lamotrigina en pacientes que NO toman inhibidores como el Valproato Este régimen posológico se debe usar con: Fenitoína Carbamazepina Fenobarbitona Primidona O con otros inductores de la glucuronidación de lamotrigina (vea Interacciones)	50 mg (una vez al día)	100 mg (dos dosis divididas)	200 mg (dos dosis divididas)	300 mg en la semana 6, aumentando a 400 mg/día en la semana 7 de ser necesario (dos dosis divididas)
c) Monoterapia con LAMICTAL O Terapia adjunta en pacientes que toman otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativa la glucuronidación de lamotrigina (ver Interacciones)	25 mg (una vez al día)	50 mg (una vez al día o dos dosis divididas)	100 mg (una vez al día o dos dosis divididas)	200 mg (Rango 100-400mg) (una vez al día o dos dosis divididas)
NOTA: En pacientes que toman FAEs para los que actualmente se desconoce la interacción farmacocinética con lamotrigina, se debe usar la titulación de la dosis recomendada para LAMICTAL con valproato concurrente.				

**La dosis de estabilización deseada cambiará dependiendo de la respuesta clínica.

- a) Terapia adjunta con inhibidores de la glucuronidación de lamotrigina p.ej., Valproato

En pacientes que toman fármacos inhibidores de la glucuronidación concomitantes como valproato, la dosis inicial de Lamictal es 25 mg cada día alterno por dos semanas, seguidos de 25 mg una vez al día por dos semanas. La dosis se debe aumentar hasta 50 mg una vez al día (o en dos dosis divididas) en la semana 5. La dosis usual deseada para lograr la respuesta óptima es 100 mg/día administrados una vez al día o en dos dosis divididas. Sin embargo, se puede aumentar la dosis hasta una dosis diaria máxima de 200 mg, dependiendo de la respuesta clínica.

8.

- b) Terapia adjunta con inductores de la glucuronidación de lamotrigina en pacientes que NO toman inhibidores como el Valproato. Este régimen posológico se debe usar con fenitoína, carbamazepina, fenobarbitona, primidona y otros fármacos reconocidos por inducir la glucuronidación de lamotrigina.

En los pacientes que actualmente toman fármacos que inducen la glucuronidación de lamotrigina y NO toman valproato, la dosis inicial de Lamictal es 50 mg una vez al día por dos semanas, seguidos de 100 mg/día administrados en dos dosis divididas por dos semanas. La dosis se debe aumentar hasta 200 mg/día administrados como dos dosis divididas en la semana 5. En la semana 6, se puede aumentar la dosis a 300 mg/día sin embargo, la dosis usual deseada para lograr la respuesta óptima es 400 mg/día administrados en dos dosis divididas que se pueden administrar a partir de la semana 7.

- c) Monoterapia con Lamictal O terapia adjunta en pacientes que toman otros medicamentos que no inhiben ni inducen significativamente la glucuronidación de lamotrigina. La dosis inicial de LAMICTAL es 25 mg una vez al día por dos semanas, seguidos de 50 mg una vez al día (o en dos dosis divididas) por dos semanas. La dosis se debe aumentar hasta 100 mg/día en la semana 5. La dosis usual deseada para lograr la respuesta óptima es 200 mg/día administrados una vez al día o como dos dosis divididas. Sin embargo, en las pruebas clínicas se usó un rango de 100 a 400 mg.

Una vez lograda la dosis diaria deseada para la estabilización del mantenimiento, se pueden retirar otros medicamentos psicotrópicos como se indica en el programa posológico mostrado a continuación (vea la Tabla 4).

Tabla 4: Dosis diaria total para estabilización del mantenimiento en adultos (18 años de edad y mayores) con Trastorno Bipolar luego del retiro de psicotrópicos o fármacos antiepilépticos concomitantes

Régimen de tratamiento	Semana 1	Semana 2	Semana 3 en adelante*
(a) Luego del retiro de inhibidores de la glucuronidación de lamotrigina p.ej., Valproato	El doble de la dosis de estabilización, sin exceder 100 mg/semana Por ejemplo la dosis de estabilización deseada de 100 mg/día se aumentará la semana 1 a 200 mg/día	Mantener esta dosis (200 mg/día) (dos dosis divididas)	
(b) Luego del retiro de inductores de la glucuronidación de lamotrigina dependiendo de la dosis original. Este régimen posológico se debe usar con: Fenitoína Carbamazepina Fenobarbital Primidona o con otros inductores de la glucuronidación de lamotrigina (vea Interacciones)	400 mg	300 mg	200 mg
	300 mg	225 mg	150 mg
	200 mg	150 mg	100 mg
(c) Luego del retiro de otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativa la glucuronidación de lamotrigina (ver Interacciones)	Mantener la dosis deseada alcanzada con el escalamiento de dosis (200 mg/día) (dos dosis divididas) (Rango 100-400 mg)		
NOTA: En pacientes que toman FAEs para los que actualmente se desconoce la interacción farmacocinética con lamotrigina, el régimen de tratamiento recomendado para LAMICTAL es inicialmente mantener la actual dosis y ajustar el tratamiento con LAMICTAL basándose en la respuesta clínica..			

* Según sea necesario, la dosis se puede aumentar hasta 400 mg/día

- a) Luego del retiro de terapia adjunta con inhibidores de la glucuronidación de lamotrigina p.ej., valproato. Una vez terminado el valproato, se debe aumentar la dosis de Lamictal al doble de la dosis original de estabilización deseada y mantenerla así.
- b) Luego del retiro de terapia adjunta con inductores de la glucuronidación de lamotrigina, dependiendo de la dosis original de mantenimiento. Este régimen se debe usar con fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, primidona u otros fármacos conocidos por inducir la glucuronidación de Lamictal. A medida que se retiran los inductores de la glucuronidación se debe reducir gradualmente la dosis de Lamictal en el transcurso de tres semanas.
- c) Luego del retiro de la terapia adjunta con otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativa la glucuronidación de lamotrigina (Ver Interacciones).

Durante todo el retiro de otros medicamentos se debe mantener la dosis deseada lograda con el programa de escalamiento de dosis.

Ajuste de la dosis diaria de Lamictal en pacientes con Trastorno Bipolar luego de agregar otros medicamentos

No existe experiencia clínica en el ajuste de la dosis diaria de Lamictal luego de agregar otros medicamentos. Sin embargo, con base en los estudios sobre interacciones farmacológicas, se pueden hacer las siguientes recomendaciones (vea la Tabla 5, a continuación):

Tabla 5: Ajuste de la dosificación diaria de Lamictal en adultos (18 años de edad y mayores) con Trastorno Bipolar luego de agregar otros medicamentos:

Régimen de tratamiento	Dosis actual de LAMICTAL para estabilización (mg/día)	Semana 1	Semana 2	Semana 3 en adelante
(a) Adición de inhibidores de la glucuronidación de lamotrigina p.ej., Valproato, dependiendo de la dosis original de LAMICTAL	200 mg	100 mg	Mantener esta dosis (100 mg/día)	
	300 mg	150 mg	Mantener esta dosis (150 mg/día)	

	400 mg	200 mg	9. Mantener esta dosis (200 mg/día)	
10. (b) Adición de inductores de la glucuronidación de lamotrigina en pacientes que NO toman valproato y dependiendo de la dosis original de LAMICTAL. Este régimen posológico se debe usar con:	13. 200 mg	14. 200 mg	15. 300 mg	16. 400 mg
	17. 150 mg	18. 150 mg	19. 225 mg	20. 300 mg
	21. 100 mg	22. 100 mg	23. 150 mg	24. 200 mg
11. Fenitoína Carbamazepina Fenobarbital Primidona				
12. O con otros inductores de la glucuronidación de lamotrigina (vea Interacciones)				
25. (c) Adición de otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativa la glucuronidación de lamotrigina (ver Interacciones)	26. Mantener la dosis deseada lograda con la titulación de dosis (200 mg/día) (rango 100-400 mg)			
27. Mantener la dosis deseada lograda con la titulación de dosis (200 mg/día) (rango 100-400 mg)				
NOTA: En pacientes que toman FAEs para los que actualmente se desconocen las interacciones farmacocinéticas con lamotrigina, se debe usar el régimen de tratamiento recomendado para Lamictal con valproato concurrente.				

Discontinuación de Lamictal en pacientes adultos con trastorno bipolar

En los ensayos clínicos, no hubo aumento en la incidencia, severidad o tipo de experiencias adversas luego de la interrupción abrupta de Lamictal comparado con el placebo. Por lo tanto, los pacientes pueden terminar el Lamictal sin reducción paulatina de la dosis.

28. Niños y adolescentes (menores de 18 años de edad)

El uso de Lamictal no se indica en el trastorno bipolar en niños y adolescentes menores de 18 años de edad (vea Advertencias y Precauciones). No se ha establecido la seguridad y eficacia de Lamictal para el trastorno bipolar en este grupo de edad. Por tanto, no se pueden hacer recomendaciones posológicas.

Recomendaciones posológicas generales para lamictal en poblaciones de pacientes especiales:

Mujeres que toman anticonceptivos hormonales

Inicio de Lamictal en pacientes que ya toman anticonceptivos hormonales:

Aunque se ha demostrado que el anticonceptivo oral aumenta la eliminación de lamotrigina (vea Advertencias y Precauciones e Interacciones), no serán necesarios ajustes a las guías de titulación de dosis recomendadas para Lamictal solamente con base en el uso de anticonceptivos hormonales. El escalamiento de la dosis deberá seguir las guías recomendadas con base en si se agrega lamotrigina a valproato (un inhibidor de la glucuronidación de lamotrigina) , o a un inductor de la glucuronidación de lamotrigina, o si se agrega Lamictal en ausencia de valproato, o algún inductor de la glucuronidación de la lamotrigina (vea Tabla 1 para pacientes con epilepsia y Tabla 3 para pacientes con trastorno bipolar).

(b) Inicio de anticonceptivos hormonales en pacientes que ya toman la dosis de mantenimiento de Lamictal y NO toman inductores de la glucuronidación de lamotrigina:

En la mayoría de los casos será necesario aumentar la dosis de mantenimiento de Lamictal hasta el doble. Se recomienda que, a partir del momento en que se inicie el uso de anticonceptivos hormonales, se incremente la dosis de lamotrigina en 50 a 100 mg/día cada semana, de acuerdo con la respuesta clínica de cada individuo. Los incrementos en la dosis no deberán exceder este índice, a menos que la respuesta clínica respalde incrementos mayores.

(c) Interrupción de los anticonceptivos hormonales en pacientes que ya toman la dosis de mantenimiento de lamictal y NO toman inductores de la glucuronidación de lamotrigina:

En la mayoría de los casos será necesario disminuir la dosis de mantenimiento de Lamictal hasta en un 50%. Se recomienda disminuir gradualmente la dosis diaria de lamotrigina en 50 a 100 mg cada semana (a un índice que no exceda el 25% de la dosis total diaria por semana) a lo largo de un periodo de 3 semanas, a menos que la respuesta clínica indique otra cosa.

Uso con atazanavir/ritonavir

Aunque se ha demostrado que el atazanavir/ritonavir reduce las concentraciones plasmáticas de lamotrigina, no debería ser necesario realizar ajustes a las

directrices recomendadas titulación de la dosis de Lamictal basándose solamente en el uso de atazanvir/ritonavir. La titulación de la dosis debe seguir las directrices recomendadas con base en el hecho de si Lamictal es adicionado a valproato (un inhibidor de la glucuronidación de lamotrigina), o a un inductor de la glucuronidación de lamotrigina, o si Lamictal es adicionado en ausencia de valproato o de un inductor de la glucuronidación de lamotrigina.

En pacientes que ya estén tomando dosis de mantenimiento de Lamictal y que no estén tomando inductores de la glucuronidación, es posible que se requiera incrementar la dosis de Lamictal si se adiciona atazanvir/ritonavir, o reducirse si se suspende la administración de atazanvir/ritonavir.

Ancianos (mayores de 65 años de edad)

No se requiere ajuste posológico del programa recomendado. La farmacocinética de Lamictal en este grupo de edad no difiere significativamente de la población adulta no anciana.

Daño hepático

Generalmente se deberán reducir las dosis iniciales, de titulación y de mantenimiento en aproximadamente 50% en pacientes con daño hepático moderado (Child-Pugh grado B) y 75% en el severo (Child-Pugh grado C). Se deberá ajustar las dosis de titulación y de mantenimiento de acuerdo con la respuesta clínica

Insuficiencia renal

Se debe tener cuidado cuando se administra Lamictal a pacientes con falla renal. Para pacientes con falla renal en etapa terminal, las dosis iniciales de Lamictal se deben basar en el régimen con FAE del paciente; la reducción de las dosis de mantenimiento puede ser efectiva para pacientes con daño significativo de la función renal. Para información más detallada sobre la farmacocinética.

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

Nuevas Contraindicaciones:

Lamictal en tabletas y tabletas dispersables/masticables está contraindicado en individuos con hipersensibilidad conocida a la lamotrigina o a cualquier otro ingrediente de la preparación.

Nuevas Advertencias y Precauciones

Exantema

Se han recibido informes de reacciones cutáneas adversas, que generalmente han ocurrido en el lapso de las primeras ocho semanas después de iniciar el tratamiento con Lamictal. La mayoría son exantemas leves y autolimitados, sin embargo, también se ha informado de exantemas serios que requirieron hospitalización y discontinuación de Lamictal. Estos han incluido exantemas potencialmente fatales como el síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) (vea Reacciones Adversas).

En adultos reclutados en estudios que utilizaron las actuales recomendaciones posológicas de Lamictal la incidencia de exantemas serios es aproximadamente 1 de 500 en pacientes epilépticos. Aproximadamente la mitad de estos casos fue notificada como SSJ (1 en 1000).

Durante pruebas clínicas en pacientes con trastorno bipolar, la incidencia de exantema serio es aproximadamente 1 en 1000.

El riesgo de exantema serio es mayor en niños que en adultos.

Los datos disponibles de un número de estudios sugieren que la incidencia de exantemas asociados con la hospitalización de niños es de 1 en 300 a 1 en 100.

En los niños, la presentación inicial de un exantema se puede confundir con una infección, los médicos deben tomar en cuenta la posibilidad de una reacción farmacológica en los niños que desarrollen síntomas de exantema y fiebre durante las primeras ocho semanas de terapia.

Adicionalmente el riesgo global de exantema parece estar estrechamente asociado con:

- altas dosis iniciales de Lamictal y exceder el escalamiento de dosis recomendado de la terapia con Lamictal
- uso concomitante de valproato

Se debe tener precaución al tratar pacientes con antecedentes de exantemas o alergias a otros fármacos antiepilépticos, ya que la frecuencia de exantemas no graves, después de administrar un tratamiento con Lamictal, fue aproximadamente tres veces mayor en estos pacientes que en aquellos sin dichos antecedentes.

Todos los pacientes (adultos y niños) que desarrollen exantema deben ser evaluados rápidamente y retirar el Lamictal de inmediato a menos que claramente el exantema no esté relacionado con el fármaco. Se recomienda que no se vuelva a iniciar el Lamictal en pacientes que lo discontinuaron por causa de exantema

asociado con el tratamiento previo con Lamictal a menos que el beneficio potencial claramente supere el riesgo.

También se ha informado de exantema como parte de un síndrome de hipersensibilidad asociado con un patrón variable de síntomas sistémicos incluyendo fiebre, linfadenopatía, edema facial y anormalidades sanguíneas y del hígado y meningitis aséptica. El síndrome muestra un amplio espectro en cuanto a la severidad clínica, y puede, en raras ocasiones, conducir a coagulación intravascular diseminada (CID) y fallo de múltiples órganos. Es importante notar que las manifestaciones precoces de hipersensibilidad (p.ej., fiebre, linfadenopatía) pueden estar presentes aunque el exantema no sea evidente. De estar presentes estos signos y síntomas, se debe evaluar al paciente de inmediato y discontinuar Lamictal de no poder establecerse una etiología alternativa.

En la mayoría de los casos, la meningitis aséptica fue reversible al retirar el fármaco, pero se presentó una recurrencia en ciertos casos al volver a exponer a los pacientes a lamotrigina. La nueva exposición ocasionó un rápido retorno de los síntomas, los cuales con frecuencia fueron más severos. No se debe reiniciar la administración de lamotrigina en pacientes que hayan suspendido su administración debido al desarrollo de meningitis aséptica asociada con un tratamiento previo con lamotrigina.

Riesgo de suicidio

Es posible que se presenten síntomas de depresión y/o trastorno bipolar en pacientes con epilepsia, además existen indicios de que los pacientes con epilepsia y trastorno bipolar están en alto riesgo de desarrollar suicidalidad.

De 25 a 50% de los pacientes con trastorno bipolar intentan suicidarse cuando menos una vez, además podrían experimentar un agravamiento de sus síntomas depresivos y/o el surgimiento de ideación y comportamientos suicidas (suicidalidad), independientemente si están o no tomando medicamentos para el trastorno bipolar, incluyendo Lamictal.

Se han notificado casos de ideación y comportamiento suicidas en pacientes tratados con AEDs en diversas indicaciones, incluyendo epilepsia y trastorno bipolar. Además, un meta-análisis de estudios aleatorizados y controlados con placebo de AEDs (incluyendo lamotrigina) ha demostrado un pequeño incremento en el riesgo de ideación y comportamiento suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo, pero los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un incremento en el riesgo para la lamotrigina.

Por lo tanto, los pacientes deben ser vigilados para descartar cualquier signo de ideación y comportamientos suicidas. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que busquen orientación médica si surgen signos de ideación o comportamiento suicidas.

Agravamiento en el trastorno bipolar

Los pacientes recibiendo Lamictal para el tratamiento de trastorno bipolar deben ser monitoreados estrechamente para detectar cualquier síntoma de agravamiento clínico (incluyendo la presentación de nuevos síntomas) y riesgo suicida, especialmente al inicio del tratamiento, o en los cambios de dosificación. Algunos pacientes, como son aquellos con historia de pensamiento o comportamiento suicidas, los adultos jóvenes, y aquellos que hayan presentado ideación suicida significativa antes de iniciar el tratamiento, pueden presentar un mayor riesgo de pensamientos o intentos suicidas, y deben estar bajo monitoreo cuidadoso durante el tratamiento.

Los pacientes (y quienes estén al cuidado de los pacientes) deben ser alertados acerca de la necesidad de vigilar cualquier agravamiento en su condición (incluyendo la presentación de nuevos síntomas) y/o la presentación de ideas / comportamiento o pensamientos de daño auto infringido y de que deben buscar consejo médico inmediatamente se presenten dichos síntomas.

Se debe tomar en cuenta la posibilidad de cambiar el régimen terapéutico, incluyendo la posibilidad de discontinuar la medicación, en aquellos pacientes que experimenten agravamiento clínico (incluyendo la presentación de nuevos síntomas) y/o la presentación de ideas / comportamiento suicida, particularmente si esos síntomas son graves, son de presentación abrupta, o no son parte de la sintomatología previa del paciente.

Anticonceptivos hormonales

Efectos de los anticonceptivos hormonales sobre la eficacia de Lamictal:

Se ha demostrado que una combinación de etinilestradiol/levonorgestrel (30 microgramos / 150 microgramos) aumenta la eliminación de lamotrigina aproximadamente al doble produciendo una disminución de los niveles de lamotrigina (vea Interacciones). Luego del ajuste, en la mayoría de los casos serán necesarias dosis mas altas de mantenimiento de lamotrigina (hasta dos veces) para lograr una respuesta terapéutica máxima. En mujeres que aún no toman un inductor de la glucuronidación de lamotrigina y que toman un anticonceptivo hormonal que incluyen una semana de medicamento inactivo (p.ej., "semana libre de la píldora"), ocurrirán aumentos transitorios graduales en los niveles de

lamotrigina durante la semana de medicamento inactivo. Estos aumentos serán mayores cuando se hacen aumentos en la dosis de lamotrigina en los días antes o durante la semana de medicamento inactivo. Para instrucciones de dosificación vea "Recomendaciones posológicas generales para Lamictal en poblaciones de pacientes especiales, Posología y Administración".

Los médicos deben hacer un manejo clínico apropiado de las mujeres que inician o interrumpen los anticonceptivos hormonales durante la terapia con Lamictal y en la mayoría de los casos serán necesarios los ajustes a la dosis de lamotrigina.

No se han estudiado otros anticonceptivos orales y tratamientos de terapia de remplazo hormonal (TRH), aunque pueden afectar de manera similar los parámetros farmacocinéticos de la lamotrigina.

Efectos de Lamictal sobre la eficacia de los anticonceptivos hormonales:

Un estudio de interacción en 16 voluntarios sanos ha demostrado que cuando se administra lamotrigina y un anticonceptivo hormonal (combinación etinilestradiol/levonorgestrel) en combinación, ocurre un aumento modesto en la eliminación de levonorgestrel y cambios en FSH y LH séricos. Se desconoce el impacto de estos cambios en la actividad ovulatoria de los ovarios. Sin embargo, no se puede excluir la posibilidad que estos cambios produzcan una disminución en la eficacia anticonceptiva en algunas pacientes que toman formulaciones hormonales junto con Lamictal. Por tanto se debe instruir a las pacientes para que notifiquen oportunamente cualquier cambio en su patrón menstrual, p.ej., sangrado adelantado.

Efecto de la lamotrigina sobre los sustratos del transportador catiónico orgánico (OCT 2)

La lamotrigina es un inhibidor de la secreción tubular renal mediante las proteínas del OCT 2. Esto puede ocasionar una elevación en los niveles plasmáticos de ciertos fármacos que se excretan principalmente a través de esta vía. No se recomienda la co-administración de Lamictal con sustratos del OCT 2 con un índice terapéutico estrecho, p. ej., no se recomienda dofetilida.

Dihidrofolato reductasa

La lamotrigina es un inhibidor débil de la dihidrofolato reductasa, por ende existe una posibilidad de interferencia con el metabolismo del folato durante la terapia a largo plazo. Sin embargo, durante la dosificación prolongada en humanos, Lamictal no indujo cambios significativos en la concentración de hemoglobina,

volumen corpuscular medio, o concentraciones de folato sérico o en glóbulos rojos hasta por 1 año o concentraciones de folato en glóbulos rojos hasta por 5 años.

Falla renal

En estudios con dosis sencillas en sujetos con falla renal en etapa terminal, no se alteraron significativamente las concentraciones plasmáticas de lamotrigina. Sin embargo, es de esperar la acumulación del metabolito glucurónico, por tanto se debe tener precaución al tratar pacientes con fallo renal.

Pacientes que toman otras formulaciones que contienen lamotrigina

Lamictal en tabletas y tabletas dispersables/masticables no se debe administrar a pacientes actualmente tratados con cualquier otra preparación que contenga lamotrigina sin consultar al médico.

Riesgo de trastornos de la densidad mineral ósea

Existe riesgo de trastornos de la densidad mineral ósea con el uso a largo plazo, que puede conducir al desarrollo de osteopenia, osteoporosis y fracturas. Durante el tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente

Epilepsia

Al igual que con otros FAEs, el retiro abrupto de Lamictal puede provocar crisis de rebote. A menos que por problemas de seguridad (por ejemplo exantema) se requiera un retiro abrupto, la dosis de Lamictal se debe disminuir gradualmente durante un periodo de dos semanas.

En la literatura se ha informado que las convulsiones severas incluyendo status epilepticus pueden conducir a rhabdomiólisis, disfunción de múltiples órganos y coagulación intravascular diseminada, algunas veces con resultados fatales. Han ocurrido casos similares asociados con el uso de Lamictal

Trastorno Bipolar

Niños y adolescentes (menores de 18 años de edad)

El tratamiento con agentes antidepresivos se asocia con un aumento en el riesgo de pensamiento y conducta suicida en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos.

Nuevas Interacciones:

Se han identificado las Uridina 5'-difosfo (UDP)-glucuronil transferasas (UGTs) como las enzimas responsables del metabolismo de la lamotrigina. Por tanto, los

medicamentos que inducen o inhiben la glucuronidación pueden afectar la depuración aparente de lamotrigina. Los inductores potentes o moderados de la enzima 3A4 (CYP3A4) del citocromo P450, que también se sabe que inducen las UGT, pueden aumentar el metabolismo de lamotrigina.

Aquellos medicamentos que se ha demostrado que tienen un efecto clínicamente significativo sobre el metabolismo de lamotrigina se encuentran resumidos en la Tabla 6. En Dosificación y Administración, se proporciona una guía de dosificación específica para estos medicamentos.

No hay evidencia en cuanto a que la lamotrigina cause inducción o inhibición clínicamente significativa de enzimas del citocromo P450. La lamotrigina puede inducir su propio metabolismo pero el efecto es modesto y no es susceptible de tener consecuencias clínicas significativas.

Tabla 6: Efectos de otros fármacos sobre la glucuronidación de lamotrigina

Fármacos que inhiben significativamente la glucuronidación de lamotrigina	Fármacos que inducen significativamente la glucuronidación de lamotrigina	29. Fármacos que no inhiben o inducen significativamente la glucuronidación de lamotrigina
Valproato	Carbamazepina Fenitoína Primidona Fenobarbitona Rifampicina Lopinavir/ritonavir Atazanavir/ritonavir* Combinación etinilestradiol/levonorgestrel **	Litio Bupropión Olanzapina Oxcarbazepina Felbamato Gabapentina Levetiracetam Pregabalina Topiramato Zonisamida Aripiprazole Lacosamida Perampanel

* Para obtener orientación sobre la dosificación, véase Dosis y Administración — Recomendaciones Generales de Dosificación para LAMICTAL en Poblaciones Especiales de Pacientes.

** No se han estudiado otros anticonceptivos orales y tratamientos con TRH, aunque pueden afectar de manera similar los parámetros farmacocinéticos de la lamotrigina; ver Posología y Administración – Recomendaciones Posológicas Generales para Lamictal en Poblaciones de Pacientes Especiales (para instrucciones de administración para mujeres que toman anticonceptivos hormonales) y Advertencias y Precauciones – Anticonceptivos Hormonales.

Interacciones que involucran a los FAEs

El valproato, que inhibe la glucuronidación de lamotrigina, reduce el metabolismo de la lamotrigina y aumenta casi al doble la vida media promedio de lamotrigina. Ciertos AED (como fenitoína, carbamazepina, fenobarbitona y primidona) que inducen las enzimas del citocromo P450 inducen también las UGT, y, por consiguiente, aumentan el metabolismo de la lamotrigina.

Se han recibido informes sobre eventos del sistema nervioso central incluyendo mareos, ataxia, diplopía, visión borrosa y náuseas en pacientes que toman carbamazepina luego de la introducción de Lamictal. Estos eventos usualmente se resuelven cuando se reduce la dosis de carbamazepina. Un efecto similar se observó durante un estudio de lamotrigina y oxcarbazepina en voluntarios adultos sanos, pero no se investigó la reducción de la dosis.

En un estudio con voluntarios adultos sanos que usaron dosis de 200 mg de lamotrigina y 1200 mg de oxcarbazepina, la oxcarbazepina no alteró el metabolismo de la lamotrigina y la lamotrigina no alteró el metabolismo de la oxcarbazepina.

En un estudio con voluntarios sanos, la administración concomitante de felbamato (1,200 mg dos veces al día) con Lamictal (100 mg dos veces al día durante 10 días) pareció no tener efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de lamotrigina.

Con base en un estudio retrospectivo de niveles en plasma, en pacientes que recibieron Lamictal con y sin gabapentina, la gabapentina parece no haber modificado la depuración aparente de lamotrigina.

Las interacciones medicamentosas potenciales entre levetiracetam y lamotrigina fueron evaluadas determinando las concentraciones en suero de ambos agentes durante los estudios clínicos controlados con placebo. Estos datos indican que la lamotrigina no influye en la farmacocinética de levetiracetam y que el levetiracetam no influye en la farmacocinética de lamotrigina.

El estado de equilibrio de las concentraciones en plasma de lamotrigina no fueron afectadas por la administración concomitante de pregabalina (200 mg, 3 veces al día). No hay interacciones farmacocinéticas entre lamotrigina y pregabalina.

El topiramato no produjo cambios en las concentraciones de lamotrigina en plasma. La administración de Lamictal resultó en un incremento del 15% en las concentraciones de topiramato.

En un estudio con pacientes con epilepsia, la administración concomitante de zonisamida (200 a 400 mg/día) con Lamictal (150 a 500 mg/día) por 35 días no tuvo ningún efecto significativo sobre la farmacocinética de lamotrigina.

30. La administración concomitante de lacosamida (200, 400 o 600 mg/día) no afectó las concentraciones plasmáticas de lamotrigina en estudios clínicos controlados con placebo en pacientes con convulsiones de inicio parcial.

En un análisis agrupado de datos de tres estudios clínicos controlados con placebo que investigan perampanel como terapia adjunta en pacientes con convulsiones de inicio parcial y tónico-clónicas generalizadas primarias, la dosis de perampanel más alta evaluada (12 mg/día) incrementó la depuración de lamotrigina en menos del 10%. Un efecto de esta magnitud no se considera clínicamente relevante.

Aunque cambios en las concentraciones en plasma de otros fármacos antiepilépticos han sido reportados, los estudios con control no mostraron evidencias de que lamotrigina afecte las concentraciones en plasma de fármacos antiepilépticos concomitantes. La evidencia de estudios in vitro indica que lamotrigina no desplaza a otros fármacos antiepilépticos de los sitios de enlace con proteínas.

Interacciones que involucran a otros agentes psicoactivos: La coadministración de 100 mg/día de LAMICTAL no alteró la farmacocinética del litio luego de 2 g de gluconato de litio anhidro administrados dos veces al día por seis días a 20 sujetos sanos.

Dosis orales múltiples de bupropión no tuvieron efectos estadísticamente significativos sobre la farmacocinética de dosis sencillas de Lamictal en 12 sujetos y sólo tuvieron un leve aumento en el ABC del glucurónido de lamotrigina.

31. Durante un estudio con voluntarios adultos sanos, 15 mg de olanzapina redujeron el ABC y $C_{máx}$ de lamotrigina en un promedio de 24% y 20%, respectivamente. Generalmente no se espera que un efecto de esta magnitud sea clínicamente relevante. La lamotrigina a 200 mg no afectó la farmacocinética de olanzapina.

Dosis orales múltiples de Lamictal, 400 mg al día, no tuvieron ningún efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de una dosis única de 2 mg de risperidona en 14 voluntarios adultos sanos. Después de la administración concomitante de 2 mg de risperidona con lamotrigina, 12 de los 14 voluntarios reportaron somnolencia, en comparación con 1 de 20 cuando se administró risperidona únicamente, y ninguno cuando se administró Lamictal únicamente.

En un estudio realizado en 18 pacientes adultos con trastorno bipolar I que recibieron algún régimen establecido de tratamiento con lamotrigina (≥ 100 mg/día), se aumentaron las dosis de aripiprazol de 10 mg/día a un objetivo de 30 mg/día a lo largo de un periodo de 7 días y continuando una vez al día por 7 días adicionales. Se observó una reducción promedio de aproximadamente 10% en la C_{max} y el AUC de lamotrigina. No se espera que un efecto de esta magnitud tenga consecuencias clínicas.

Los experimentos de inhibición in vitro indicaron que la formación del metabolito principal de la lamotrigina, el 2-N-glucurónido, se vio afectado de forma mínima por la co-incubación con amitriptilina, bupropión, clonazepam, fluoxetina, haloperidol, o lorazepam. Los datos del metabolismo de bufuralol de los microsomas del hígado humano sugieren que la lamotrigina no reduce la eliminación de fármacos eliminados predominantemente por la CYP2D6. Los resultados de experimentos in vitro también sugieren que es improbable que la eliminación de la lamotrigina se vea afectada por clozapina, fenelzina, risperidona, sertralina o trazodona.

Interacciones que involucran a los anticonceptivos hormonales

Efecto de los anticonceptivos hormonales en la farmacocinética de lamotrigina

En un estudio con 16 voluntarias, 30 microgramos de etinilestradiol/150 microgramos de levonorgestrel en una píldora anticonceptiva oral combinada, causaron un aumento de aproximadamente el doble en la eliminación de lamotrigina oral, produciendo una reducción promedio de 52% y 39% en el ABC y $C_{máx}$ de lamotrigina, respectivamente. Las concentraciones séricas de lamotrigina aumentaron gradualmente durante el curso de la semana de medicamento inactivo (p.ej., semana "libre de la píldora"), siendo las concentraciones previas a la dosis al final de la semana de medicamento inactivo, en promedio, aproximadamente dos veces más altas que durante la terapia conjunta.

Anticonceptivos Hormonales.

Efecto de lamotrigina sobre la farmacocinética de los anticonceptivos hormonales

En un estudio con 16 voluntarias, una dosis en estado estable de 300 mg de lamotrigina no tuvo efecto sobre la farmacocinética del componente etinilestradiol de una píldora anticonceptiva oral combinada. Se observó un aumento modesto en la eliminación oral del componente levonorgestrel, que produjo una reducción promedio de 19% y 12% en el ABC y C_{máx} de levonorgestrel, respectivamente. Durante el estudio, las medidas de FSH, LH y estradiol en suero indicaron alguna pérdida de la supresión de la actividad hormonal ovárica en algunas mujeres, aunque la medida de la progesterona sérica indicó que no hubo evidencia hormonal de la ovulación en ninguna de las 16 pacientes. Se desconoce el impacto de un aumento modesto en la eliminación de levonorgestrel, y el cambio en FSH y LH en suero, sobre la actividad ovárica de ovulación (vea Advertencias y Precauciones). No se han estudiado los efectos de dosis de lamotrigina aparte de 300 mg/día y no se han conducido estudios con otras formulaciones hormonales femeninas.

Interacciones que involucran a otros medicamentos

En un estudio con 10 voluntarios masculinos, la rifampicina aumentó la eliminación de lamotrigina y disminuyó la semivida de lamotrigina debido a la inducción de las enzimas hepáticas responsables de la glucuronidación. En pacientes que reciben terapia concomitante con rifampicina, se debe usar el régimen de tratamiento recomendado para lamotrigina e inductores de la glucuronidación concurrentes

En un estudio con voluntarios sanos, lopinavir/ritonavir aproximadamente redujeron a la mitad las concentraciones de lamotrigina en plasma, probablemente por inducción de la glucuronidación. En pacientes que recibían terapia concomitante con lopinavir/ritonavir, el régimen de tratamiento recomendado para lamotrigina e inductores de la glucuronidación concurrentes debe ser usado

En un estudio realizado en adultos voluntarios sanos, atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg) redujo el AUC y la C_{max} plasmáticas de lamotrigina (dosis única de 100 mg) en un promedio de 32% y 6%, respectivamente

Los datos de la evaluación in vitro del efecto de la lamotrigina sobre el OCT 2 demuestran que la lamotrigina, mas no el metabolito glucurónico N (2), es un inhibidor del OCT 2 a concentraciones potencialmente clínicamente relevantes. Estos datos demuestran que la lamotrigina es un inhibidor del OCT 2 con un valor de IC₅₀ de 53.8 µM

- Interacciones involucrando pruebas de laboratorio

Se ha reportado que Lamictal interfiere con pruebas rápidas para evaluación de medicamentos en orina, los cuales pueden resultar en lecturas falsas positivas, particularmente para fenciclidina (PCP). Debe usarse métodos químicos alternativos más específicos para confirmar un resultado positivo.

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

- **Modificación de Dosificación**
- **Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias**
- **Modificación de Interacciones**
- **Inserto e Información Para Prescribir Versión GDS44-IP121**

Nueva Dosificación:

Posología y Administración

Lamictal tabletas deben ser ingeridas completas, y no deben masticarse o morderse.

Las tabletas dispersables/masticables de Lamictal pueden ser masticadas, dispersadas en un volumen pequeño de agua (al menos lo suficiente para cubrir toda la tableta) o tragadas enteras con un poquito de agua.

De no poder dividir la dosis de Lamictal calculada, por ejemplo para uso en niños (epilepsia solamente) o pacientes con daño hepático, en múltiples tabletas de menor potencia, la dosis a administrar debe ser igual a la potencia menor más próxima de tabletas enteras.

Reinicio de la terapia

Quienes prescriben deben evaluar la necesidad de titular hasta la dosis de mantenimiento al reiniciar Lamictal en pacientes que han discontinuado Lamictal por cualquier razón, ya que el riesgo de exantema serio se asocia con dosis iniciales altas y exceder la titulación de dosis de Lamictal recomendado. Cuanto mayor sea el intervalo desde la dosis anterior, mayor consideración se debe dar a la titulación hasta la dosis de mantenimiento. Cuando el intervalo desde la discontinuación de Lamictal exceda cinco semividas, generalmente Lamictal deberá titularse hasta la dosis de mantenimiento de acuerdo con el programa adecuado.

Se recomienda no reiniciar Lamictal en pacientes que lo han discontinuado por causa de exantema asociado con el tratamiento previo con Lamictal a menos que el beneficio potencial claramente supere los riesgos.

Epilepsia

Cuando se retiran los fármacos antiepilépticos concomitantes para lograr la monoterapia con Lamictal o se agregan otros FAEs a los regímenes de tratamiento que contienen lamotrigina, se debe tener en cuenta el efecto que esto pueda tener sobre la farmacocinética de lamotrigina

Posología en monoterapia para la epilepsia

Adultos (mayores de 12 años de edad)

La dosis inicial de Lamictal en monoterapia es 25 mg una vez al día por dos semanas, seguida por 50 mg una vez al día por dos semanas. Posteriormente, se debe aumentar la dosis en un máximo de 50 a 100 mg en lapsos de una a dos semanas hasta lograr la respuesta óptima. La dosis de mantenimiento usual para lograr la respuesta óptima es 100 a 200 mg/día administrados una vez al día o como dos dosis divididas. Algunos pacientes han requerido 500 mg/día de LAMICTAL para lograr la respuesta deseada.

Niños (de 2 a 12 años de edad)

La dosis inicial de Lamictal en la monoterapia para tratar crisis típicas de ausencia consiste en 0.3 mg/kg de peso corporal/día administrados una vez al día o en dos dosis divididas durante dos semanas, seguidos por 0.6 mg/kg/día administrados una vez al día o en dos dosis divididas durante dos semanas. Por lo tanto, se debe incrementar la dosis a un máximo de 0.6 mg/kg cada una a dos semanas hasta lograr una respuesta óptima. La dosis ordinaria de mantenimiento para lograr una respuesta óptima consiste en 1 a 10 mg/kg/día administrados una vez al día o en dos dosis divididas, aunque algunos pacientes con crisis típicas de ausencia han requerido dosis más altas para lograr la respuesta deseada.

Debido al riesgo de exantema no se debe exceder la dosis inicial ni el escalamiento posterior de la dosis

Posología en terapia agregada para la epilepsia

Adultos (mayores de 12 años de edad)

En pacientes que toman valproato con/sin otro FAE, la dosis inicial de Lamictal es 25 mg en días alternos durante dos semanas, seguida de 25 mg una vez al día por dos semanas. Posteriormente, la dosis debe aumentarse

por un máximo de 25 a 50 mg en lapsos de una a dos semanas hasta lograr la respuesta óptima. La dosis usual de mantenimiento para lograr la respuesta óptima es 100 a 200 mg/día administrados una vez al día o en dos dosis divididas.

En aquellos pacientes que toman FAE concomitantes u otros medicamentos que induzcan la glucuronidación de lamotrigina con/sin otros FAEs (excepto valproato), la dosis inicial de Lamictal es 50 mg una vez al día por dos semanas, seguida de 100 mg/día administrados en dos dosis divididas por dos semanas.

Posteriormente, la dosis debe aumentar en un máximo de 100 mg en lapsos de una a dos semanas hasta lograr la respuesta óptima. La dosis usual de mantenimiento para lograr la respuesta óptima es 200 a 400 mg/día administrados en dos dosis divididas.

Algunos pacientes han requerido 700 mg/día de Lamictal para alcanzar la respuesta deseada.

En aquellos pacientes que toman otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativa la glucuronidación de lamotrigina, la dosis inicial de Lamictal es 25 mg una vez al día por dos semanas, seguidos por 50 mg una vez al día por dos semanas. En adelante, se debe aumentar la dosis en un máximo de 50 a 100 mg en lapsos de una a dos semanas hasta lograr la respuesta óptima. La dosis usual de mantenimiento para lograr una respuesta óptima es 100 a 200 mg/día administrados una vez al día o como dos dosis divididas.

Tabla 1: Régimen de tratamiento recomendado en Epilepsia para adultos mayores de 12 años de edad

Régimen de tratamiento		Semanas 1 - 2	Semanas 3 - 4	Dosis de Mantenimiento
Monoterapia		25 mg (una vez al día)	50 mg (una vez al día)	100 – 200 mg (una vez al día o dos dosis divididas) Para lograr el mantenimiento, las dosis se pueden aumentar en 50 – 100 mg en lapsos de una a dos semanas
Terapia agregada con valproato independientemente de cualquier medicamento concomitante		12.5 mg (25 mg administrados en días alternos)	25 mg (una vez al día)	100 – 200 mg (una vez al día o dos dosis divididas) Para lograr el mantenimiento, las dosis se pueden aumentar en 25 – 50 mg en lapsos de una a dos semanas
Terapia agregada sin valproato	Este régimen posológico se debe usar con: Fenitoína Carbamazepina Fenobarbital Primidona O con otros inductores de la glucuronidación de lamotrigina (vea Interacciones).	50 mg (una vez al día)	100 mg (dos dosis divididas)	200 – 400 mg (dos dosis divididas) Para lograr el mantenimiento, las dosis se pueden aumentar en 100 mg en lapsos de una a dos semanas
	Este régimen de dosis debe ser usado con otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativa la glucuronidación de lamotrigina	25 mg (una vez al día)	50 mg (una vez al día)	100 – 200 mg (una vez al día o dos dosis divididas) Para lograr el mantenimiento, las dosis se pueden aumentar en 50 – 100 mg en lapsos de una a dos semanas
En pacientes que toman FAEs para los que actualmente se desconoce la interacción farmacocinética con LAMICTAL (vea Interacciones), se debe usar el régimen de tratamiento recomendado para LAMICTAL con valproato concurrente.				

Debido al riesgo de exantema no se debe exceder la dosis inicial ni la titulación posterior de la dosis

Niños (2 a 12 años de edad) (vea Tabla 2)

En pacientes que toman valproato con/sin otros FAEs, la dosis inicial de Lamictal es 0.15 mg/kg de peso corporal/día administrados una vez al día por dos semanas, seguidos de 0.3 mg/kg/día una vez al día por dos semanas. En adelante, la dosis debe aumentar en un máximo de 0.3 mg/kg en lapsos de una a dos semanas hasta lograr la respuesta óptima. La dosis usual de mantenimiento para lograr la respuesta óptima es 1 a 5 mg/kg/día administrados una vez al día o en dos dosis divididas, con un máximo de 200 mg/día.

En aquellos pacientes que toman FAEs concomitantes u otros medicamentos (vea Interacciones) que inducen la glucuronidación de lamotrigina con/sin otros FAEs (excepto valproato), la dosis inicial de Lamictal es 0.6 mg/kg de peso corporal/día administrados en dos dosis divididas por dos semanas, seguidos de 1.2 mg/kg/día administrados en dos dosis divididas por dos semanas. En adelante, la dosis debe aumentar en un máximo de 1.2 mg/kg en lapsos de una a dos semanas hasta lograr la respuesta óptima. La dosis usual de mantenimiento para lograr la respuesta óptima es 5 a 15 mg/kg/día administrados en dos dosis divididas, con un máximo de 400 mg/día.

En pacientes que toman otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativa la glucuronidación de lamotrigina, la dosis inicial de Lamictal es 0.3 mg/kg de peso corporal/día administrados una vez al día o en dos dosis divididas por dos semanas, seguidos de 0.6 mg/kg/día administrados una vez al día o en dos dosis divididas por dos semanas. En adelante, la dosis debe aumentar en un máximo de 0.6 mg/kg en lapsos de una a dos semanas hasta lograr la respuesta óptima. La dosis usual de mantenimiento para lograr la respuesta óptima es 1 a 10 mg/kg/día administrados una vez al día o en dos dosis divididas, con un máximo de 200 mg/día.

Para asegurar que se mantenga la dosis terapéutica se debe vigilar el peso del niño y revisar la dosis a medida que ocurran cambios en el peso.

Tabla 2: Régimen de tratamiento recomendado en Epilepsia para niños en edades de 2-12 años (dosis diaria total en mg/kg de peso corporal/día).

Régimen de tratamiento		Semanas 1 - 2	Semanas 3 - 4	Dosis de Mantenimiento
Monoterapia en crisis típicas de ausencia		0.3 mg/kg (una o dos dosis divididas)	0.6 mg/kg (una o dos dosis divididas)	Incrementos de 0.6 mg/kg cada una a dos semanas para alcanzar una dosis de mantenimiento de 1 - 10 mg/kg (una vez al día o dos dosis divididas) para un máximo de 200 mg/día.
Terapia agregada con valproato independientemente de cualquier medicamento concomitante		0.15 mg/kg* (una vez al día)	0.3 mg/kg (una vez al día)	Incrementos de 0.3 mg/kg en lapsos de una a dos semanas para lograr una dosis de mantenimiento de 1 – 5 mg/kg (una vez al día o dos dosis divididas) hasta un máximo de 200 mg/día.
Terapia agregada sin valproato	Este régimen posológico se debe usar con: Fenitoína Carbamazepina Fenobarbitona Primidona O con otros inductores de la glucuronidación de lamotrigina (vea Interacciones).	0.6 mg/kg (dos dosis divididas)	1.2 mg/kg (dos dosis divididas)	Incrementos de 1.2 mg/kg en lapsos de una a dos semanas para lograr una dosis de mantenimiento de 5 – 15 mg/kg (una vez al día o dos dosis divididas) hasta un máximo de 400 mg/día.
	Este régimen de dosis debe ser usado con otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativa la glucuronidación de lamotrogina	0.3 mg/kg (una o dos dosis divididas)	0.6 mg/kg (una o dos dosis divididas)	Incrementos de 0.6 mg/kg en lapsos de una a dos semanas para lograr una dosis de mantenimiento de 1 – 10 mg/kg (una vez al día o dos dosis divididas) hasta un máximo de 200 mg/día.
En pacientes que toman FAEs para los que actualmente se desconoce la interacción farmacocinética con lamotrigina (vea Interacciones), se debe usar el régimen de tratamiento recomendado para lamotrigina con valproato concurrente.				

Si la dosis diaria calculada en pacientes que toman valproato es 1 a 2 mg, entonces se pueden tomar 2 mg en días alternos durante las primeras dos semanas. Si la dosis diaria calculada en pacientes que toman valproato es menos de 1 mg, entonces no se debe administrar LAMICTAL.

Debido al riesgo de exantema no se debe exceder la dosis inicial ni el escalamiento posterior de la dosis

Es posible que los pacientes en edades de dos a seis años requieran una dosis de mantenimiento en el extremo superior del rango recomendado.

Monoterapia y terapia de adición para epilepsia

- Niños menores de 2 años de edad

Aún no se estudia el uso de la lamotrigina como monoterapia en niños menores de 2 años de edad, ni como terapia de adición en niños menores de 1 mes de edad. Aún no se establecen los perfiles de seguridad y eficacia de la lamotrigina administrada como terapia de adición en el tratamiento de convulsiones parciales en niños de 1 mes a 2 años de edad. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Lamictal en niños menores de 2 años de edad.

Trastorno Bipolar

Adultos (18 años de edad y mayores)

Debido al riesgo de exantema no se debe exceder la dosis inicial ni la titulación posterior de la dosis

Lamictal está recomendado para uso en pacientes bipolares a riesgo de un episodio depresivo futuro.

Se debe seguir el siguiente régimen de transición para prevenir la recurrencia de episodios depresivos. El régimen de transición involucra la titulación de la dosis de Lamictal hasta una dosis de estabilización del mantenimiento en el transcurso de seis semanas (vea Tabla 3) después de las cuales se pueden retirar otros psicotrópicos y/o fármacos antiepilépticos, de estar indicados clínicamente (vea Tabla 4).

Se debe tomar en cuenta la terapia adjunta para la prevención de episodios maníacos, ya que no se ha establecido concluyentemente la eficacia de Lamictal en la manía.

Tabla 3: Titulación de dosis recomendada de la dosis diaria total de estabilización del mantenimiento para adultos (18 años de edad y mayores) tratados por trastorno bipolar

Régimen de tratamiento	Semanas 1-2	Semanas 3-4	Semana 5	Dosis de estabilización deseada (Semana 6)**
a) Terapia adjunta con inhibidores de la glucuronidación de lamotrigina p.ej., Valproato	12.5 mg (25 mg administrados en días alternos)	25 mg (una vez al día)	50 mg (una vez al día o dos dosis divididas)	100 mg (una vez al día o dos dosis divididas) (dosis diaria máxima de 200 mg)
b) Terapia adjunta con inductores de la glucuronidación de lamotrigina en pacientes que NO toman inhibidores como el Valproato Este régimen posológico se debe usar con: Fenitoína Carbamazepina Fenobarbitona Primidona O con otros inductores de la glucuronidación de lamotrigina (vea Interacciones)	50 mg (una vez al día)	100 mg (dos dosis divididas)	200 mg (dos dosis divididas)	300 mg en la semana 6, aumentando a 400 mg/día en la semana 7 de ser necesario (dos dosis divididas)
c) Monoterapia con LAMICTAL O Terapia adjunta en pacientes que toman otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativa la glucuronidación de lamotrigina	25 mg (una vez al día)	50 mg (una vez al día o dos dosis divididas)	100 mg (una vez al día o dos dosis divididas)	200 mg (Rango 100-400mg) (una vez al día o dos dosis divididas)

NOTA: En pacientes que toman FAEs para los que actualmente se desconoce la interacción farmacocinética con lamotrigina, se debe usar la titulación de la dosis recomendada para LAMICTAL con valproato concurrente.

****La dosis de estabilización deseada cambiará dependiendo de la respuesta clínica.**

d) Terapia adjunta con inhibidores de la glucuronidación de lamotrigina p.ej., Valproato

En pacientes que toman fármacos inhibidores de la glucuronidación concomitantes como valproato, la dosis inicial de Lamictal es 25 mg cada día alterno por dos semanas, seguidos de 25 mg una vez al día por dos semanas. La dosis se debe aumentar hasta 50 mg una vez al día (o en dos dosis divididas) en la semana 5. La dosis usual deseada para lograr la respuesta óptima es 100 mg/día administrados una vez al día o en dos dosis divididas. Sin embargo, se puede aumentar la dosis hasta una dosis diaria máxima de 200 mg, dependiendo de la respuesta clínica.

32.

e) Terapia adjunta con inductores de la glucuronidación de lamotrigina en pacientes que NO toman inhibidores como el Valproato. Este régimen posológico se debe usar con fenitoína, carbamazepina, fenobarbitona, primidona y otros fármacos reconocidos por inducir la glucuronidación de lamotrigina.

En los pacientes que actualmente toman fármacos que inducen la glucuronidación de lamotrigina y NO toman valproato, la dosis inicial de Lamictal es 50 mg una vez al día por dos semanas, seguidos de 100 mg/día administrados en dos dosis divididas por dos semanas. La dosis se debe aumentar hasta 200 mg/día administrados como dos dosis divididas en la semana 5. En la semana 6, se puede aumentar la dosis a 300 mg/día sin embargo, la dosis usual deseada para lograr la respuesta óptima es 400 mg/día administrados en dos dosis divididas que se pueden administrar a partir de la semana 7.

f) Monoterapia con Lamictal O terapia adjunta en pacientes que toman otros medicamentos que no inhiben ni inducen significativamente la glucuronidación de lamotrigina. La dosis inicial de LAMICTAL es 25 mg una vez al día por dos semanas, seguidos de 50 mg una vez al día (o en dos dosis divididas) por dos semanas. La dosis se debe aumentar hasta 100 mg/día en la semana 5. La dosis usual deseada para lograr la respuesta óptima es 200 mg/día administrados una vez

al día o como dos dosis divididas. Sin embargo, en las pruebas clínicas se usó un rango de 100 a 400 mg.

Una vez lograda la dosis diaria deseada para la estabilización del mantenimiento, se pueden retirar otros medicamentos psicotrópicos como se indica en el programa posológico mostrado a continuación (vea la Tabla 4).

Tabla 4: Dosis diaria total para estabilización del mantenimiento en adultos (18 años de edad y mayores) con Trastorno Bipolar luego del retiro de psicotrópicos o fármacos antiepilépticos concomitantes

Régimen de tratamiento	Semana 1	Semana 2	Semana 3 en adelante*
(a) Luego del retiro de inhibidores de la glucuronidación de lamotrigina p.ej., Valproato	El doble de la dosis de estabilización, sin exceder 100 mg/semana Por ejemplo la dosis de estabilización deseada de 100 mg/día se aumentará a semana 1 a 200 mg/día	Mantener esta dosis (200 mg/día) (dos dosis divididas)	
(b) Luego del retiro de inductores de la glucuronidación de lamotrigina dependiendo de la dosis original. Este régimen posológico se debe usar con: Fenitoína Carbamazepina Fenobarbital Primidona o con otros inductores de la glucuronidación de lamotrigina (vea Interacciones)	400 mg	300 mg	200 mg
	300 mg	225 mg	150 mg
	200 mg	150 mg	100 mg

<p>(c) Luego del retiro de otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativa la glucuronidación de lamotrigina</p>	<p>Mantener la dosis deseada alcanzada con el escalamiento de dosis (200 mg/día) (dos dosis divididas) (Rango 100-400 mg)</p>
<p>NOTA: En pacientes que toman FAEs para los que actualmente se desconoce la interacción farmacocinética con lamotrigina, el régimen de tratamiento recomendado para LAMICTAL es inicialmente mantener la actual dosis y ajustar el tratamiento con LAMICTAL basándose en la respuesta clínica..</p>	

*** Según sea necesario, la dosis se puede aumentar hasta 400 mg/día**

- d) Luego del retiro de terapia adjunta con inhibidores de la glucuronidación de lamotrigina p.ej., valproato. Una vez terminado el valproato, se debe aumentar la dosis de Lamictal al doble de la dosis original de estabilización deseada y mantenerla así.**
- e) Luego del retiro de terapia adjunta con inductores de la glucuronidación de lamotrigina, dependiendo de la dosis original de mantenimiento. Este régimen se debe usar con fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, primidona u otros fármacos conocidos por inducir la glucuronidación de Lamictal. A medida que se retiran los inductores de la glucuronidación se debe reducir gradualmente la dosis de Lamictal en el transcurso de tres semanas.**
- f) Luego del retiro de la terapia adjunta con otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativa la glucuronidación de lamotrigina.**

Durante todo el retiro de otros medicamentos se debe mantener la dosis deseada lograda con el programa de escalamiento de dosis.

Ajuste de la dosis diaria de Lamictal en pacientes con Trastorno Bipolar luego de agregar otros medicamentos

No existe experiencia clínica en el ajuste de la dosis diaria de Lamictal luego de agregar otros medicamentos. Sin embargo, con base en los estudios sobre interacciones farmacológicas, se pueden hacer las siguientes recomendaciones (vea la Tabla 5, a continuación):

Tabla 5: Ajuste de la dosificación diaria de Lamictal en adultos (18 años de edad y mayores) con Trastorno Bipolar luego de agregar otros medicamentos:

Régimen de tratamiento	Dosis actual de LAMICTAL para estabilización (mg/día)	Semana 1	Semana 2	Semana 3 en adelante
(a) Adición de inhibidores de la glucuronidación de lamotrigina p.ej., Valproato, dependiendo de la dosis original de LAMICTAL	200 mg	100 mg	Mantener esta dosis (100 mg/día)	
	300 mg	150 mg	Mantener esta dosis (150 mg/día)	
	400 mg	200 mg	33. Mantener esta dosis (200 mg/día)	
34. (b) Adición de inductores de la glucuronidación de lamotrigina en pacientes que NO toman valproato y dependiendo de la dosis original de LAMICTAL. Este régimen posológico se debe usar con: 35. Fenitoína Carbamazepina Fenobarbital Primidona 36. O con otros inductores de la glucuronidación de lamotrigina (vea Interacciones)	37. 200 mg	38. 200 mg	39. 300 mg	40. 400 mg
	41. 150 mg	42. 150 mg	43. 225 mg	44. 300 mg
	45. 100 mg	46. 100 mg	47. 150 mg	48. 200 mg
49. (c) Adición de otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativa la glucuronidación de lamotrigina	50. 51. Mantener la dosis deseada lograda con la titulación de dosis (200 mg/día) (rango 100-400 mg)			

NOTA: En pacientes que toman FAEs para los que actualmente se desconocen las interacciones farmacocinéticas con lamotrigina, se debe usar el régimen de tratamiento recomendado para Lamictal con valproato concurrente.

Discontinuación de Lamictal en pacientes adultos con trastorno bipolar
En los ensayos clínicos, no hubo aumento en la incidencia, severidad o tipo de experiencias adversas luego de la interrupción abrupta de Lamictal comparado con el placebo. Por lo tanto, los pacientes pueden terminar el Lamictal sin reducción paulatina de la dosis.

Niños y adolescentes (menores de 18 años de edad)

El uso de Lamictal no se indica en el trastorno bipolar en niños y adolescentes menores de 18 años de edad (vea Advertencias y Precauciones). No se ha establecido la seguridad y eficacia de Lamictal para el trastorno bipolar en este grupo de edad. Por tanto, no se pueden hacer recomendaciones posológicas.

Recomendaciones posológicas generales para lamictal en poblaciones de pacientes especiales:

Mujeres que toman anticonceptivos hormonales

Inicio de Lamictal en pacientes que ya toman anticonceptivos hormonales:

Aunque se ha demostrado que el anticonceptivo oral aumenta la eliminación de lamotrigina (vea Advertencias y Precauciones e Interacciones), no serán necesarios ajustes a las guías de titulación de dosis recomendadas para Lamictal solamente con base en el uso de anticonceptivos hormonales. El escalamiento de la dosis deberá seguir las guías recomendadas con base en si se agrega lamotrigina a valproato (un inhibidor de la glucuronidación de lamotrigina), o a un inductor de la glucuronidación de lamotrigina, o si se agrega Lamictal en ausencia de valproato, o algún inductor de la glucuronidación de la lamotrigina (vea Tabla 1 para pacientes con epilepsia y Tabla 3 para pacientes con trastorno bipolar).

(b) Inicio de anticonceptivos hormonales en pacientes que ya toman la dosis de mantenimiento de Lamictal y NO toman inductores de la glucuronidación de lamotrigina:

En la mayoría de los casos será necesario aumentar la dosis de mantenimiento de Lamictal hasta el doble. Se recomienda que, a partir del momento en que se inicie el uso de anticonceptivos hormonales, se

incremente la dosis de lamotrigina en 50 a 100 mg/día cada semana, de acuerdo con la respuesta clínica de cada individuo. Los incrementos en la dosis no deberán exceder este índice, a menos que la respuesta clínica respalde incrementos mayores.

(c) Interrupción de los anticonceptivos hormonales en pacientes que ya toman la dosis de mantenimiento de lamictal y NO toman inductores de la glucuronidación de lamotrigina:

En la mayoría de los casos será necesario disminuir la dosis de mantenimiento de Lamictal hasta en un 50%. Se recomienda disminuir gradualmente la dosis diaria de lamotrigina en 50 a 100 mg cada semana (a un índice que no exceda el 25% de la dosis total diaria por semana) a lo largo de un periodo de 3 semanas, a menos que la respuesta clínica indique otra cosa.

Uso con atazanavir/ritonavir

Aunque se ha demostrado que el atazanavir/ritonavir reduce las concentraciones plasmáticas de lamotrigina, no debería ser necesario realizar ajustes a las directrices recomendadas titulación de la dosis de Lamictal basándose solamente en el uso de atazanvir/ritonavir. La titulación de la dosis debe seguir las directrices recomendadas con base en el hecho de si Lamictal es adicionado a valproato (un inhibidor de la glucuronidación de lamotrigina), o a un inductor de la glucuronidación de lamotrigina, o si Lamictal es adicionado en ausencia de valproato o de un inductor de la glucuronidación de lamotrigina.

En pacientes que ya estén tomando dosis de mantenimiento de Lamictal y que no estén tomando inductores de la glucuronidación, es posible que se requiera incrementar la dosis de Lamictal si se adiciona atazanavir/ritonavir, o reducirse si se suspende la administración de atazanavir/ritonavir.

Ancianos (mayores de 65 años de edad)

No se requiere ajuste posológico del programa recomendado. La farmacocinética de Lamictal en este grupo de edad no difiere significativamente de la población adulta no anciana.

Daño hepático

Generalmente se deberán reducir las dosis iniciales, de titulación y de mantenimiento en aproximadamente 50% en pacientes con daño hepático

moderado (Child-Pugh grado B) y 75% en el severo (Child-Pugh grado C). Se deberá ajustar las dosis de titulación y de mantenimiento de acuerdo con la respuesta clínica

Insuficiencia renal

Se debe tener cuidado cuando se administra Lamictal a pacientes con falla renal. Para pacientes con falla renal en etapa terminal, las dosis iniciales de Lamictal se deben basar en el régimen con FAE del paciente; la reducción de las dosis de mantenimiento puede ser efectiva para pacientes con daño significativo de la función renal. Para información más detallada sobre la farmacocinética.

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

Nuevas Contraindicaciones:

Lamictal en tabletas y tabletas dispersables/masticables está contraindicado en individuos con hipersensibilidad conocida a la lamotrigina o a cualquier otro ingrediente de la preparación.

Nuevas Advertencias y Precauciones

Exantema

Se han recibido informes de reacciones cutáneas adversas, que generalmente han ocurrido en el lapso de las primeras ocho semanas después de iniciar el tratamiento con Lamictal. La mayoría son exantemas leves y autolimitados, sin embargo, también se ha informado de exantemas serios que requirieron hospitalización y discontinuación de Lamictal. Estos han incluido exantemas potencialmente fatales como el síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) (vea Reacciones Adversas).

En adultos reclutados en estudios que utilizaron las actuales recomendaciones posológicas de Lamictal la incidencia de exantemas serios es aproximadamente 1 de 500 en pacientes epilépticos. Aproximadamente la mitad de estos casos fue notificada como SSJ (1 en 1000).

Durante pruebas clínicas en pacientes con trastorno bipolar, la incidencia de exantema serio es aproximadamente 1 en 1000.

El riesgo de exantema serio es mayor en niños que en adultos.

Los datos disponibles de un número de estudios sugieren que la incidencia de exantemas asociados con la hospitalización de niños es de 1 en 300 a 1 en 100.

En los niños, la presentación inicial de un exantema se puede confundir con una infección, los médicos deben tomar en cuenta la posibilidad de una reacción farmacológica en los niños que desarrollen síntomas de exantema y fiebre durante las primeras ocho semanas de terapia.

Adicionalmente el riesgo global de exantema parece estar estrechamente asociado con:

- altas dosis iniciales de Lamictal y exceder el escalamiento de dosis recomendado de la terapia con Lamictal
- uso concomitante de valproato

Se debe tener precaución al tratar pacientes con antecedentes de exantemas o alergias a otros fármacos antiepilépticos, ya que la frecuencia de exantemas no graves, después de administrar un tratamiento con Lamictal, fue aproximadamente tres veces mayor en estos pacientes que en aquellos sin dichos antecedentes.

Todos los pacientes (adultos y niños) que desarrollen exantema deben ser evaluados rápidamente y retirar el Lamictal de inmediato a menos que claramente el exantema no esté relacionado con el fármaco. Se recomienda que no se vuelva a iniciar el Lamictal en pacientes que lo discontinuaron por causa de exantema asociado con el tratamiento previo con Lamictal a menos que el beneficio potencial claramente supere el riesgo.

También se ha informado de exantema como parte de un síndrome de hipersensibilidad asociado con un patrón variable de síntomas sistémicos incluyendo fiebre, linfadenopatía, edema facial y anormalidades sanguíneas y del hígado y meningitis aséptica. El síndrome muestra un amplio espectro en cuanto a la severidad clínica, y puede, en raras ocasiones, conducir a coagulación intravascular diseminada (CID) y fallo de múltiples órganos. Es importante notar que las manifestaciones precoces de hipersensibilidad (p.ej., fiebre, linfadenopatía) pueden estar presentes aunque el exantema no sea evidente. De estar presentes estos signos y síntomas, se debe evaluar al paciente de inmediato y discontinuar Lamictal de no poder establecerse una etiología alternativa.

En la mayoría de los casos, la meningitis aséptica fue reversible al retirar el fármaco, pero se presentó una recurrencia en ciertos casos al volver a exponer a los pacientes a lamotrigina. La nueva exposición ocasionó un rápido retorno de los síntomas, los cuales con frecuencia fueron más severos. No se debe reiniciar la administración de lamotrigina en pacientes que hayan suspendido su administración debido al desarrollo de meningitis aséptica asociada con un tratamiento previo con lamotrigina.

Riesgo de suicidio

Es posible que se presenten síntomas de depresión y/o trastorno bipolar en pacientes con epilepsia, además existen indicios de que los pacientes con epilepsia y trastorno bipolar están en alto riesgo de desarrollar suicidalidad.

De 25 a 50% de los pacientes con trastorno bipolar intentan suicidarse cuando menos una vez, además podrían experimentar un agravamiento de sus síntomas depresivos y/o el surgimiento de ideación y comportamientos suicidas (suicidalidad), independientemente si están o no tomando medicamentos para el trastorno bipolar, incluyendo Lamictal.

Se han notificado casos de ideación y comportamiento suicidas en pacientes tratados con AEDs en diversas indicaciones, incluyendo epilepsia y trastorno bipolar. Además, un meta-análisis de estudios aleatorizados y controlados con placebo de AEDs (incluyendo lamotrigina) ha demostrado un pequeño incremento en el riesgo de ideación y comportamiento suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo, pero los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un incremento en el riesgo para la lamotrigina. Por lo tanto, los pacientes deben ser vigilados para descartar cualquier signo de ideación y comportamientos suicidas. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que busquen orientación médica si surgen signos de ideación o comportamiento suicidas.

Agravamiento en el trastorno bipolar

Los pacientes recibiendo Lamictal para el tratamiento de trastorno bipolar deben ser monitoreados estrechamente para detectar cualquier síntoma de agravamiento clínico (incluyendo la presentación de nuevos síntomas) y riesgo suicida, especialmente al inicio del tratamiento, o en los cambios de dosificación. Algunos pacientes, como son aquellos con historia de pensamiento o comportamiento suicidas, los adultos jóvenes, y aquellos que hayan presentado ideación suicida significativa antes de iniciar el

tratamiento, pueden presentar un mayor riesgo de pensamientos o intentos suicidas, y deben estar bajo monitoreo cuidadoso durante el tratamiento.

Los pacientes (y quienes estén al cuidado de los pacientes) deben ser alertados acerca de la necesidad de vigilar cualquier agravamiento en su condición (incluyendo la presentación de nuevos síntomas) y/o la presentación de ideas / comportamiento o pensamientos de daño auto infringido y de que deben buscar consejo médico inmediatamente se presenten dichos síntomas.

Se debe tomar en cuenta la posibilidad de cambiar el régimen terapéutico, incluyendo la posibilidad de discontinuar la medicación, en aquellos pacientes que experimenten agravamiento clínico (incluyendo la presentación de nuevos síntomas) y/o la presentación de ideas / comportamiento suicida, particularmente si esos síntomas son graves, son de presentación abrupta, o no son parte de la sintomatología previa del paciente.

Anticonceptivos hormonales

Efectos de los anticonceptivos hormonales sobre la eficacia de Lamictal:

Se ha demostrado que una combinación de etinilestradiol/levonorgestrel (30 microgramos / 150 microgramos) aumenta la eliminación de lamotrigina aproximadamente al doble produciendo una disminución de los niveles de lamotrigina (vea Interacciones). Luego del ajuste, en la mayoría de los casos serán necesarias dosis mas altas de mantenimiento de lamotrigina (hasta dos veces) para lograr una respuesta terapéutica máxima. En mujeres que aún no toman un inductor de la glucuronidación de lamotrigina y que toman un anticonceptivo hormonal que incluyen una semana de medicamento inactivo (p.ej., "semana libre de la píldora"), ocurrirán aumentos transitorios graduales en los niveles de lamotrigina durante la semana de medicamento inactivo. Estos aumentos serán mayores cuando se hacen aumentos en la dosis de lamotrigina en los días antes o durante la semana de medicamento inactivo. Para instrucciones de dosificación vea "Recomendaciones posológicas generales para Lamictal en poblaciones de pacientes especiales, Posología y Administración".

Los médicos deben hacer un manejo clínico apropiado de las mujeres que inician o interrumpen los anticonceptivos hormonales durante la terapia con Lamictal y en la mayoría de los casos serán necesarios los ajustes a la dosis de lamotrigina.

No se han estudiado otros anticonceptivos orales y tratamientos de terapia de remplazo hormonal (TRH), aunque pueden afectar de manera similar los parámetros farmacocinéticos de la lamotrigina.

Efectos de Lamictal sobre la eficacia de los anticonceptivos hormonales:

Un estudio de interacción en 16 voluntarios sanos ha demostrado que cuando se administra lamotrigina y un anticonceptivo hormonal (combinación etinilestradiol/levonorgestrel) en combinación, ocurre un aumento modesto en la eliminación de levonorgestrel y cambios en FSH y LH séricos. Se desconoce el impacto de estos cambios en la actividad ovulatoria de los ovarios. Sin embargo, no se puede excluir la posibilidad que estos cambios produzcan una disminución en la eficacia anticonceptiva en algunas pacientes que toman formulaciones hormonales junto con Lamictal. Por tanto se debe instruir a las pacientes para que notifiquen oportunamente cualquier cambio en su patrón menstrual, p.ej., sangrado adelantado.

Efecto de la lamotrigina sobre los sustratos del transportador catiónico orgánico (OCT 2)

La lamotrigina es un inhibidor de la secreción tubular renal mediante las proteínas del OCT 2. Esto puede ocasionar una elevación en los niveles plasmáticos de ciertos fármacos que se excretan principalmente a través de esta vía. No se recomienda la co-administración de Lamictal con sustratos del OCT 2 con un índice terapéutico estrecho, p. ej., no se recomienda dofetilida.

Dihidrofolato reductasa

La lamotrigina es un inhibidor débil de la dihidrofolato reductasa, por ende existe una posibilidad de interferencia con el metabolismo del folato durante la terapia a largo plazo. Sin embargo, durante la dosificación prolongada en humanos, Lamictal no indujo cambios significativos en la concentración de hemoglobina, volumen corpuscular medio, o concentraciones de folato sérico o en glóbulos rojos hasta por 1 año o concentraciones de folato en glóbulos rojos hasta por 5 años.

Falla renal

En estudios con dosis sencillas en sujetos con falla renal en etapa terminal, no se alteraron significativamente las concentraciones plasmáticas de lamotrigina. Sin embargo, es de esperar la acumulación del metabolito

glucurónico, por tanto se debe tener precaución al tratar pacientes con fallo renal.

Pacientes que toman otras formulaciones que contienen lamotrigina Lamictal en tabletas y tabletas dispersables/masticables no se debe administrar a pacientes actualmente tratados con cualquier otra preparación que contenga lamotrigina sin consultar al médico.

Riesgo de trastornos de la densidad mineral ósea

Existe riesgo de trastornos de la densidad mineral ósea con el uso a largo plazo, que puede conducir al desarrollo de osteopenia, osteoporosis y fracturas. Durante el tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente

Epilepsia

Al igual que con otros FAEs, el retiro abrupto de Lamictal puede provocar crisis de rebote. A menos que por problemas de seguridad (por ejemplo exantema) se requiera un retiro abrupto, la dosis de Lamictal se debe disminuir gradualmente durante un periodo de dos semanas.

En la literatura se ha informado que las convulsiones severas incluyendo status epilepticus pueden conducir a rabdomiólisis, disfunción de múltiples órganos y coagulación intravascular diseminada, algunas veces con resultados fatales. Han ocurrido casos similares asociados con el uso de Lamictal

Trastorno Bipolar

Niños y adolescentes (menores de 18 años de edad)

El tratamiento con agentes antidepresivos se asocia con un aumento en el riesgo de pensamiento y conducta suicida en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos.

Nuevas Interacciones:

Se han identificado las Uridina 5'-difosfo (UDP)-glucuronil transferasas (UGTs) como las enzimas responsables del metabolismo de la lamotrigina. Por tanto, los medicamentos que inducen o inhiben la glucuronidación pueden afectar la depuración aparente de lamotrigina. Los inductores potentes o moderados de la enzima 3A4 (CYP3A4) del citocromo P450, que también se sabe que inducen las UGT, pueden aumentar el metabolismo de lamotrigina.

Aquellos medicamentos que se ha demostrado que tienen un efecto clínicamente significativo sobre el metabolismo de lamotrigina se encuentran resumidos en la Tabla 6. En Dosificación y Administración, se proporciona una guía de dosificación específica para estos medicamentos.

No hay evidencia en cuanto a que la lamotrigina cause inducción o inhibición clínicamente significativa de enzimas del citocromo P450. La lamotrigina puede inducir su propio metabolismo pero el efecto es modesto y no es susceptible de tener consecuencias clínicas significativas.

Tabla 6: Efectos de otros fármacos sobre la glucuronidación de lamotrigina

Fármacos que inhiben significativamente la glucuronidación de lamotrigina	Fármacos que inducen significativamente la glucuronidación de lamotrigina	52. Fármacos que no inhiben o inducen significativamente la glucuronidación de lamotrigina
Valproato	Carbamazepina Fenitoína Primidona Fenobarbitona Rifampicina Lopinavir/ritonavir Atazanavir/ritonavir* Combinación etinilestradiol/levonorgestrel **	Litio Bupropión Olanzapina Oxcarbazepina Felbamata Gabapentina Levetiracetam Pregabalina Topiramato Zonisamida Aripiprazole Lacosamida Perampanel

* Para obtener orientación sobre la dosificación, véase Dosis y Administración — Recomendaciones Generales de Dosificación para LAMICTAL en Poblaciones Especiales de Pacientes.

** No se han estudiado otros anticonceptivos orales y tratamientos con TRH, aunque pueden afectar de manera similar los parámetros farmacocinéticos de la lamotrigina; ver Posología y Administración – Recomendaciones Posológicas Generales para Lamictal en Poblaciones de Pacientes Especiales (para instrucciones de administración para mujeres que toman anticonceptivos hormonales) y Advertencias y Precauciones – Anticonceptivos Hormonales.

Interacciones que involucran a los FAEs

El valproato, que inhibe la glucuronidación de lamotrigina, reduce el metabolismo de la lamotrigina y aumenta casi al doble la vida media promedio de lamotrigina.

Ciertos AED (como fenitoína, carbamazepina, fenobarbitona y primidona) que inducen las enzimas del citocromo P450 inducen también las UGT, y, por consiguiente, aumentan el metabolismo de la lamotrigina.

Se han recibido informes sobre eventos del sistema nervioso central incluyendo mareos, ataxia, diplopía, visión borrosa y náuseas en pacientes que toman carbamazepina luego de la introducción de Lamictal. Estos eventos usualmente se resuelven cuando se reduce la dosis de carbamazepina. Un efecto similar se observó durante un estudio de lamotrigina y oxcarbazepina en voluntarios adultos sanos, pero no se investigó la reducción de la dosis.

En un estudio con voluntarios adultos sanos que usaron dosis de 200 mg de lamotrigina y 1200 mg de oxcarbazepina, la oxcarbazepina no alteró el metabolismo de la lamotrigina y la lamotrigina no alteró el metabolismo de la oxcarbazepina.

En un estudio con voluntarios sanos, la administración concomitante de felbamato (1,200 mg dos veces al día) con Lamictal (100 mg dos veces al día durante 10 días) pareció no tener efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de lamotrigina.

Con base en un estudio retrospectivo de niveles en plasma, en pacientes que recibieron Lamictal con y sin gabapentina, la gabapentina parece no haber modificado la depuración aparente de lamotrigina.

Las interacciones medicamentosas potenciales entre levetiracetam y lamotrigina fueron evaluadas determinando las concentraciones en suero de ambos agentes durante los estudios clínicos controlados con placebo. Estos datos indican que la lamotrigina no influye en la farmacocinética de levetiracetam y que el levetiracetam no influye en la farmacocinética de lamotrigina.

El estado de equilibrio de las concentraciones en plasma de lamotrigina no fueron afectadas por la administración concomitante de pregabalina (200 mg, 3 veces al día). No hay interacciones farmacocinéticas entre lamotrigina y pregabalina.

El topiramato no produjo cambios en las concentraciones de lamotrigina en plasma. La administración de Lamictal resultó en un incremento del 15% en las concentraciones de topiramato.

En un estudio con pacientes con epilepsia, la administración concomitante de zonisamida (200 a 400 mg/día) con Lamictal (150 a 500 mg/día) por 35 días no tuvo ningún efecto significativo sobre la farmacocinética de lamotrigina.

La administración concomitante de lacosamida (200, 400 o 600 mg/día) no afectó las concentraciones plasmáticas de lamotrigina en estudios clínicos controlados con placebo en pacientes con convulsiones de inicio parcial.

En un análisis agrupado de datos de tres estudios clínicos controlados con placebo que investigan perampanel como terapia adjunta en pacientes con convulsiones de inicio parcial y tónico-clónicas generalizadas primarias, la dosis de perampanel más alta evaluada (12 mg/día) incrementó la depuración de lamotrigina en menos del 10%. Un efecto de esta magnitud no se considera clínicamente relevante.

Aunque cambios en las concentraciones en plasma de otros fármacos antiepilépticos han sido reportados, los estudios con control no mostraron evidencias de que lamotrigina afecte las concentraciones en plasma de fármacos antiepilépticos concomitantes. La evidencia de estudios in vitro indica que lamotrigina no desplaza a otros fármacos antiepilépticos de los sitios de enlace con proteínas.

Interacciones que involucran a otros agentes psicoactivos: La coadministración de 100 mg/día de LAMICTAL no alteró la farmacocinética del litio luego de 2 g de gluconato de litio anhidro administrados dos veces al día por seis días a 20 sujetos sanos.

Dosis orales múltiples de bupropión no tuvieron efectos estadísticamente significativos sobre la farmacocinética de dosis sencillas de Lamictal en 12 sujetos y sólo tuvieron un leve aumento en el ABC del glucurónido de lamotrigina.

Durante un estudio con voluntarios adultos sanos, 15 mg de olanzapina redujeron el ABC y $C_{m\acute{a}x}$ de lamotrigina en un promedio de 24% y 20%, respectivamente. Generalmente no se espera que un efecto de esta magnitud

sea clínicamente relevante. La lamotrigina a 200 mg no afectó la farmacocinética de olanzapina.

Dosis orales múltiples de Lamictal, 400 mg al día, no tuvieron ningún efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de una dosis única de 2 mg de risperidona en 14 voluntarios adultos sanos. Después de la administración concomitante de 2 mg de risperidona con lamotrigina, 12 de los 14 voluntarios reportaron somnolencia, en comparación con 1 de 20 cuando se administró risperidona únicamente, y ninguno cuando se administró Lamictal únicamente.

En un estudio realizado en 18 pacientes adultos con trastorno bipolar I que recibieron algún régimen establecido de tratamiento con lamotrigina (≥ 100 mg/día), se aumentaron las dosis de aripiprazol de 10 mg/día a un objetivo de 30 mg/día a lo largo de un periodo de 7 días y continuando una vez al día por 7 días adicionales. Se observó una reducción promedio de aproximadamente 10% en la C_{max} y el AUC de lamotrigina. No se espera que un efecto de esta magnitud tenga consecuencias clínicas.

Los experimentos de inhibición in vitro indicaron que la formación del metabolito principal de la lamotrigina, el 2-N-glucurónido, se vio afectado de forma mínima por la co-incubación con amitriptilina, bupropión, clonazepam, fluoxetina, haloperidol, o lorazepam. Los datos del metabolismo de bufuralol de los microsomas del hígado humano sugieren que la lamotrigina no reduce la eliminación de fármacos eliminados predominantemente por la CYP2D6. Los resultados de experimentos in vitro también sugieren que es improbable que la eliminación de la lamotrigina se vea afectada por clozapina, fenelzina, risperidona, sertralina o trazodona.

Interacciones que involucran a los anticonceptivos hormonales

Efecto de los anticonceptivos hormonales en la farmacocinética de lamotrigina

En un estudio con 16 voluntarias, 30 microgramos de etinilestradiol/150 microgramos de levonorgestrel en una píldora anticonceptiva oral combinada, causaron un aumento de aproximadamente el doble en la eliminación de lamotrigina oral, produciendo una reducción promedio de 52% y 39% en el ABC y C_{max} de lamotrigina, respectivamente. Las concentraciones séricas de lamotrigina aumentaron gradualmente durante el curso de la semana de medicamento inactivo (p.ej., semana "libre de la píldora"), siendo las concentraciones previas a la dosis al final de la semana

de medicamento inactivo, en promedio, aproximadamente dos veces más altas que durante la terapia conjunta.

Anticonceptivos Hormonales.

Efecto de lamotrigina sobre la farmacocinética de los anticonceptivos hormonales

En un estudio con 16 voluntarias, una dosis en estado estable de 300 mg de lamotrigina no tuvo efecto sobre la farmacocinética del componente etinilestradiol de una píldora anticonceptiva oral combinada. Se observó un aumento modesto en la eliminación oral del componente levonorgestrel, que produjo una reducción promedio de 19% y 12% en el ABC y C_{máx} de levonorgestrel, respectivamente. Durante el estudio, las medidas de FSH, LH y estradiol en suero indicaron alguna pérdida de la supresión de la actividad hormonal ovárica en algunas mujeres, aunque la medida de la progesterona sérica indicó que no hubo evidencia hormonal de la ovulación en ninguna de las 16 pacientes. Se desconoce el impacto de un aumento modesto en la eliminación de levonorgestrel, y el cambio en FSH y LH en suero, sobre la actividad ovárica de ovulación (vea Advertencias y Precauciones). No se han estudiado los efectos de dosis de lamotrigina aparte de 300 mg/día y no se han conducido estudios con otras formulaciones hormonales femeninas.

Interacciones que involucran a otros medicamentos

En un estudio con 10 voluntarios masculinos, la rifampicina aumentó la eliminación de lamotrigina y disminuyó la semivida de lamotrigina debido a la inducción de las enzimas hepáticas responsables de la glucuronidación. En pacientes que reciben terapia concomitante con rifampicina, se debe usar el régimen de tratamiento recomendado para lamotrigina e inductores de la glucuronidación concurrentes

En un estudio con voluntarios sanos, lopinavir/ritonavir aproximadamente redujeron a la mitad las concentraciones de lamotrigina en plasma, probablemente por inducción de la glucuronidación. En pacientes que recibían terapia concomitante con lopinavir/ritonavir, el régimen de tratamiento recomendado para lamotrigina e inductores de la glucuronidación concurrentes debe ser usado

En un estudio realizado en adultos voluntarios sanos, atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg) redujo el AUC y la C_{max} plasmáticas de lamotrigina (dosis única de 100 mg) en un promedio de 32% y 6%, respectivamente

Los datos de la evaluación in vitro del efecto de la lamotrigina sobre el OCT 2 demuestran que la lamotrigina, mas no el metabolito glucurónico N (2), es un inhibidor del OCT 2 a concentraciones potencialmente clínicamente relevantes. Estos datos demuestran que la lamotrigina es un inhibidor del OCT 2 con un valor de IC₅₀ de 53.8 µM

•Interacciones involucrando pruebas de laboratorio

Se ha reportado que Lamictal interfiere con pruebas rápidas para evaluación de medicamentos en orina, los cuales pueden resultar en lecturas falsas positivas, particularmente para fenciclidina (PCP). Debe usarse métodos químicos alternativos más específicos para confirmar un resultado positivo.

3.1.9.2. STILNOX 10 mg TABLETAS RECUBIERTAS
STILNOX ® CR 12.5 mg
STILNOX ® CR 6.25 mg

Expediente : 52015/19983380/19983381
Radicado : 20181009486/20181009488/20181009489
Fecha : 19/01/2018
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición:

- Cada Tableta Recubierta contiene 10mg de Zolpidem Tartrato
- Cada Tableta de Liberación Prolongada contiene 12.5mg de Zolpidem Tartrato
- Cada Tableta de Liberación Prolongada contiene 6.25mg de Zolpidem Tartrato

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta/Tableta de Liberación Prolongada

Indicaciones: Hipnótico

Contraindicaciones:

Zolpidem está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a zolpidem o a cualquiera de sus ingredientes inactivos,
- Insuficiencia hepática severa
- Insuficiencia respiratoria aguda y/o severa

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

- Modificación de Dosificación
- Modificación de Advertencias y Precauciones
- Modificación de Reacciones Adversas
- Información prescriptiva Stilnox-Zolpidem CCDS V14 LRC 28 Julio 2017. + CCDS V15 LRC 29 Noviembre 2017. Revisión Diciembre 2017.

Nueva Dosificación:

Zolpidem actúa rápidamente y, por lo tanto, debe tomarse inmediatamente antes de disponerse a dormir, o en la cama, por lo menos 7-8 horas, antes de la hora prevista de despertar, en una sola toma y no se debe readministrar durante la misma noche.

Use la menor dosis eficaz para el paciente.

La dosis inicial recomendada de Stilnox® es de 5 mg para las mujeres y 5 ó 10 mg para los hombres y no se deben exceder de 10 mg.

Para los pacientes geriátricos y pacientes con insuficiencia hepática: La dosis de Stilnox® recomendada es de 5 mg para hombres y mujeres.

La dosis inicial recomendada de Stilnox® CR es de 6.25 mg para las mujeres y 6.25 ó 12.5 mg para los hombres y no se debe exceder de 12.5mg. Para los pacientes geriátricos y pacientes con insuficiencia hepática: La dosis de Stilnox® CR recomendada es de 6.25 mg para hombres y mujeres.

Las tabletas de Stilnox® CR deben ser tragadas enteras, no deben ser aplastadas, divididas o masticadas.

Si las dosis más bajas (5 mg de liberación inmediata, 6.25 mg de liberación prolongada) no son eficaces, se puede aumentar la dosis a 10 mg para productos de liberación inmediata y 12.5 mg con zolpidem de liberación prolongada. Sin embargo, el uso de la dosis más alta puede aumentar el riesgo de aletargamiento al día siguiente para conducir y realizar otras actividades que requieren total atención.

Dosis más bajas de depresores del Sistema Nervioso Central pueden ser necesarias cuando se toma concomitantemente con Stilnox® o Stilnox® CR.

El efecto de Stilnox® o Stilnox® CR puede ser más lento si se toma con o inmediatamente después de una comida.

Como con todos los hipnóticos, no se recomienda su uso a largo plazo. El tratamiento debe ser tan corto como sea posible y no debe exceder de cuatro semanas. La extensión más allá del período de tratamiento máximo no debería ocurrir sin la nueva evaluación del estado del paciente, desde el riesgo de abuso y aumento de dependencia con la duración de tratamiento.

Poblaciones Especiales:

Niños:

No se han establecido la seguridad y la eficacia del zolpidem en pacientes menores de 18 años de edad. Por lo tanto, no se deberá prescribir zolpidem a esta población

Ancianos:

- Stilnox® 10 mg (tabletas de liberación inmediata):
Los ancianos o los pacientes debilitados pueden ser especialmente sensibles a los efectos de Zolpidem; por lo tanto, se les recomienda una dosis de 5 mg.
- Stilnox® CR (tabletas de liberación prolongada 6.25 mg / 12.5 mg):
Dado que los ancianos o los pacientes debilitados pueden ser especialmente sensibles a los efectos del zolpidem, en estos sujetos se recomienda una dosis de 6.25 mg.

Insuficiencia hepática:

- Stilnox® 10 mg (tabletas de liberación inmediata):
Puesto que la depuración y el metabolismo de Zolpidem se reducen en la insuficiencia hepática, la dosis debe comenzar con 5 mg, teniendo particular precaución en pacientes ancianos.
- Stilnox® CR (tabletas de liberación prolongada 6.25 mg / 12.5 mg):
Dado que la depuración y el metabolismo del zolpidem se encuentran reducidos en pacientes con deterioro de la función hepática, se deberá tener precaución en estos pacientes, comenzar la dosificación con 6.25 mg en sujetos con deterioro de la función hepática y tener especial precaución en pacientes ancianos.

Administración: Únicamente para uso por vía oral.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Nuevas Advertencias:

- Zolpidem debe ser usado con precaución en pacientes con síndrome de apnea del sueño y miastenia gravis.
- Insuficiencia respiratoria: Dado que los hipnóticos tienen la capacidad de deprimir la función respiratoria, debe tenerse precaución si Zolpidem se prescribe a pacientes con depresión de la función respiratoria
- Riesgos del Uso concomitante con Opioides: El uso concomitante de opioides con benzodiazepinas u otros sedantes hipnóticos, incluido el zolpidem, puede resultar en sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante de opiáceos y benzodiazepinas se debe reservar para uso en pacientes en quienes las opciones alternativas de tratamiento son inadecuadas.
- Si se toma la decisión de prescribir zolpidem concomitantemente con opiáceos, prescribir las dosis efectivas más bajas y duraciones mínimas de uso concomitante, y monitorear a los pacientes estrechamente, para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación
- Insuficiencia hepática: Zolpidem no debe ser usado en pacientes con insuficiencia hepática severa, ya que puede contribuir a encefalopatía. El insomnio crónico debe ser decidido únicamente por el especialista.

Nuevas Precauciones

La causa del insomnio debe identificarse siempre que sea posible y los factores subyacentes deben tratarse antes de prescribir un hipnótico. La no resolución del insomnio luego de un tratamiento de 7– 14 días, puede ser indicativa de la presencia de un trastorno psiquiátrico o físico primario y el paciente debe ser cuidadosamente re-evaluado a intervalos regulares.

Pacientes Pediátricos:

No se han establecido la seguridad y la eficacia del zolpidem en pacientes menores de 18 años de edad. En un estudio de 8 semanas de duración en pacientes pediátricos (con edades de 6-17 años) con insomnio asociado a trastorno de déficit de atención e hiperactividad (ADHD), los trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso central comprendieron los eventos adversos que con más frecuencia surgieron en relación con el tratamiento con zolpidem frente a placebo, e incluyeron mareo (23,5% vs. 1,5%), cefalea (12,5% vs. 9,2%), y alucinaciones (7,4% vs. 0%).

Ancianos:

Trastornos psicóticos:

No se recomiendan los hipnóticos, como Zolpidem, en el tratamiento primario de los trastornos psicóticos.

Amnesia:

Los agentes hipnóticos/sedantes como Zolpidem pueden inducir amnesia anterógrada. Esta condición ocurre con mayor frecuencia varias horas después de haber ingerido el producto y, por lo tanto, para reducir el riesgo debe asegurarse que el paciente pueda tener un sueño ininterrumpido de 7-8 horas.

Suicidio y Depresión:

Varios estudios epidemiológicos muestran una incrementada incidencia de suicidio e intento de suicidio en pacientes con o sin depresión, tratados con benzodiazepinas y otros hipnóticos, incluyendo zolpidem. Una relación causal no ha sido establecida.

Como otros medicamentos sedantes o hipnóticos, Zolpidem debe administrarse con precaución en pacientes que presentan síntomas de depresión. Pueden estar presente tendencias suicidas, por lo tanto, debe administrarse a estos pacientes la menor cantidad de Zolpidem que sea conveniente, para evitar la posibilidad de sobredosis intencional por parte del paciente. Durante el uso de Zolpidem, puede desenmascarse una depresión preexistente. Como el insomnio puede ser un síntoma de depresión, el paciente debe ser reevaluado si persiste el insomnio.

Otras reacciones psiquiátricas y “paradójicas”:

Otras reacciones psiquiátricas y “paradójicas” como inquietud, exacerbación del insomnio, agitación, irritabilidad, agresividad, delirios, ira, pesadillas, alucinaciones, comportamiento inapropiado y otros efectos adversos del comportamiento, se sabe, pueden presentarse con el uso de compuestos sedantes / hipnóticos como Zolpidem. Si esto ocurriera, el uso de Zolpidem debe ser discontinuado. Es más probable que dichas reacciones ocurran en ancianos.

Sonambulismo y comportamientos asociados:

Caminar dormido y otros comportamientos asociados tales como “conducir dormido”, preparar y consumir alimentos, realizar llamadas telefónicas o tener relaciones sexuales, con amnesia para el evento, han sido reportados en pacientes que han tomado Zolpidem y no se encontraban totalmente despiertos. El uso de alcohol y otros depresores del SNC con Zolpidem, parece incrementar el riesgo de tales comportamientos, así como también el uso de Zolpidem a dosis que exceden la dosis máxima recomendada.

La discontinuación de Zolpidem debe ser fuertemente considerada para pacientes que reportan tales comportamientos (por ejemplo conducir dormido), debido al riesgo para el paciente y otros

Deterioro Psicomotor:

Al igual que otros medicamentos sedantes/hipnóticos, zolpidem tienen efectos depresivos en el sistema nervioso central.

El riesgo de deterioro psicomotor, incluye deterioro de la capacidad para conducir y es incrementado si se administra Zolpidem dentro de las 7-8 horas antes del inicio de actividades que requieran atención mental o si se administran dosis mayores a las recomendadas o, si se co-administra con otro depresor del sistema nervioso central, alcohol o con medicamentos que incrementen los niveles sanguíneos del Zolpidem.

Tolerancia:

Cierta pérdida de eficacia de los efectos hipnóticos de los compuestos sedantes/hipnóticos como Zolpidem puede desarrollarse luego de su uso repetido durante unas pocas semanas.

Dependencia:

El uso Zolpidem, puede conducir al desarrollo de abuso y/o dependencia física y psicológica. El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. Casos de dependencia han sido reportados con mayor frecuencia en pacientes tratados con Stilnox por más de 4 semanas. El riesgo de abuso y dependencia es también mayor en pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos y/o de abuso de alcohol o drogas. Stilnox debe ser usado con extrema precaución en pacientes con historial de alcoholismo y abuso de drogas

Una vez se ha desarrollado dependencia física, la terminación abrupta del tratamiento puede acompañarse de síntomas de abstinencia. Estos pueden consistir de cefaleas o dolor muscular, ansiedad extrema y tensión, inquietud, confusión e irritabilidad. En casos severos, pueden presentarse los siguientes síntomas: desrealización, despersonalización, hiperacusia, entumecimiento y hormigueo de las extremidades, hipersensibilidad a la luz, al ruido y al contacto físico, alucinaciones o convulsiones epilépticas.

Insomnio de rebote

Tras la suspensión del tratamiento hipnótico, puede presentarse un síndrome transitorio en el que los síntomas que condujeron al tratamiento con

sedantes/hipnóticos pueden recurrir en forma aumentada. Puede acompañarse de otras reacciones, incluyendo cambios de humor, ansiedad e inquietud. Es importante que el paciente esté advertido de la posibilidad de fenómenos de rebote, a fin de minimizar la ansiedad relacionada con tales síntomas, los cuales podrían presentarse al discontinuar la medicación.

En el caso de los agentes sedativos/hipnóticos de corta duración de acción, los fenómenos de abstinencia pueden manifestarse dentro del intervalo de las dosis.

- Heridas severas:

Debido a sus propiedades farmacológicas, zolpidem puede causar somnolencia y disminución en el nivel de conciencia, la cual puede llevar a caídas y por consiguiente a heridas severas.

Pacientes con Síndrome de Prolongación de QT:

Un estudio cardiaco electrofisiológico, in vitro, mostró que en condiciones experimentales usando concentraciones muy altas y células madre pluripotenciales, zolpidem puede reducir las corrientes de potasio relacionadas hERG. La potencial consecuencia en pacientes con síndrome congénito de prolongación de QT es desconocida. Como medida de precaución, la relación riesgo/beneficio del tratamiento de zolpidem en pacientes con síndrome congénito conocido de prolongación de QT debe ser considerado cuidadosamente.

Nuevas Reacciones Adversas:

La siguiente escala de frecuencia CIOMS es utilizada cuando sea aplicable: Muy común $\geq 10\%$; Común ≥ 1 y $< 10\%$; No común $\geq 0,1$ y $< 1\%$; raro $\geq 0,01$ y $< 0,1\%$ y muy raro $< 0,01\%$.

No conocido: No puede ser estimado basado en los datos disponibles.

Existe evidencia de la relación existente entre la dosis y los efectos adversos asociados con el uso de Zolpidem, en particular respecto a algunos eventos sobre el SNC. Como se recomienda en la sección 4.2, estos efectos serían, teóricamente menores, si Zolpidem se toma poco antes de ir a dormir, o en la cama. Tales efectos se presentan con mayor frecuencia en pacientes ancianos.

Aplica a stilnox[®] 10 mg (Formulación de Liberación Inmediata):

Alteraciones del Sistema Inmune: No conocidas: Edema angioneurótico.

- Alteraciones Psiquiátricas:

Comunes: Alucinaciones, agitación, pesadillas, depresión.

Poco comunes: Estado confusional, irritabilidad, inquietud, agresión, sonambulismo, estado de ánimo eufórico.

Rara: Desordenes de la libido.

No conocidos: Ira, comportamiento anormal,

La mayoría de estos efectos psiquiátricos indeseables, están relacionados con reacciones paradójicas.

- Alteraciones del Sistema Nervioso:

Comunes: Somnolencia, cefalea, mareo, exacerbación del insomnio, desordenes cognitivos como amnesia anterógrada (los efectos amnésicos pueden estar asociados con comportamiento inapropiado).

No común: parestesia, temblor, alteración de la atención, trastorno del habla.

Rara: Depresión del nivel de conciencia

- Alteraciones Visuales:

Poco común: Diplopía, visión borrosa.

Raro: discapacidad visual.

- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:

Muy rara: depresión

- Alteraciones Gastrointestinales:

Comunes: Diarrea, náuseas, vómito, dolor abdominal.

- Alteraciones Hepatobiliares:

Poco común: Elevación de las enzimas hepáticas, lesión del hígado tipo hepatocelular, colestática o mixta

- Alteraciones en la Nutrición y Metabolismo

No común: desorden del apetito.

- Alteraciones de la Piel y del tejido subcutáneo:

Poco común: sarpullido, prurito, hiperhidrosis.

Rara: Urticaria.

- Alteraciones Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo:

Comunes: Dolor de espalda

No común. Artralgia, mialgia, espasmos musculares, dolor de cuello, debilidad muscular.

- Infecciones e infestaciones:

Comunes: infección respiratoria alta, infección respiratoria baja.

- Alteraciones generales:

Comunes: Fatiga.

Rara: Alteraciones de la marcha, tolerancia al medicamento, caídas (predominantemente en pacientes ancianos y cuando Zolpidem no se toma de acuerdo con las recomendaciones de prescripción)

Desconocida: Tolerancia al medicamento.

Aplica a stilnox[®] cr (formulación de liberación prolongada Tabletas 6.25 mg y 12.5 mg):

Las reacciones medicamentosas adversas reportadas en el grupo de zolpidem fórmula de liberación prolongada, con una incidencia superior a la observada en el grupo, en los estudios clínicos se indican a continuación:

- Infecciones e infestaciones

Común: influenza

Poco Común: gastroenteritis; laberintitis; infección del tracto respiratorio inferior; otitis externa; infección del tracto respiratorio superior.

- Trastornos del sistema inmunológico

Desconocido: edema angioneurótico.

Trastornos del metabolismo y la nutrición:

Poco Común: Trastornos del apetito

- Trastornos psiquiátricos

Común: ansiedad; retardo psicomotor; desorientación.

Poco Común: Inquietud, agresividad, sonambulismo, depresión; alucinación, incluyendo alucinaciones visuales e hipnagógicas; apatía; atracones de comida; estado de confusión; despersonalización; estado de ánimo depresivo; desinhibición; estado de ánimo eufórico; variabilidad del estado de ánimo; pesadillas; síntomas de estrés.

Raras: Desordenes de la libido.

Muy raros: Delirio, dependencia (síntomas de abstinencia o efectos de rebote pueden ocurrir después de la interrupción del tratamiento).

Desconocido: Irritabilidad e ira, comportamientos anormales.

La gran mayoría de los efectos indeseables de tipo psiquiátrico se relacionan con reacciones paradójicas.

- Trastornos del sistema nervioso

Muy común: cefalea; somnolencia

Común: mareo; desordenes cognitivos como trastornos de la memoria (deterioro de la memoria, amnesia, amnesia anterógrada); perturbación de la atención.

Poco Común: trastorno del equilibrio; hipoestesia; parestesia; ataxia; sensación de quemadura; mareo postural; disgeusia; contracciones musculares involuntarias; temblor.

Raras: nivel de conciencia deprimido, desordenes del habla.

- Trastornos oculares

Común: trastorno visual

Poco común: ojo rojo; visión borrosa; alteración de la percepción de la profundidad visual; astenopia.

- Trastornos del oído y el laberinto

Poco común: vértigo; tinnitus

- Trastornos cardiacos

Poco común: palpitaciones

- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales

Poco común: tos; garganta seca; irritación de la garganta

Muy raras: depresión respiratoria (ver 4.4. Advertencias).

- Trastornos gastrointestinales

Común: náuseas; estreñimiento

Poco Común: vómito; malestar estomacal; flatulencia; movimientos intestinales frecuentes; enfermedad de reflujo gastroesofágico.

- Trastornos del metabolismo y la nutrición

Poco Común: trastorno del apetito

Trastornos hepato biliares

Raras: lesión del hígado tipo hepatocelular, colestática o mixta.

- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

Poco Común: erupción cutánea; urticaria; dermatitis de contacto; arrugas en la piel

- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Común: mialgias; calambres musculares; dolor en el cuello; dolor de espalda

Poco Común: artralgia, debilidad muscular.

- Trastornos renales y urinarios

Poco Común: disuria

- Trastornos del sistema reproductor y la mama

Poco Común: dismenorrea; menorragia; sequedad vulvovaginal

- Trastornos generales y problemas del sitio de administración

Común: fatiga

Poco Común: astenia; malestar torácico; sensación de ebriedad; síntomas parecidos a los del resfriado; letargo; dolor; pirexia.

Raras: alteraciones de la postura, caídas (predominantemente en adultos mayores y cuando Zolpidem no fue administrado de acuerdo a las recomendaciones prescriptivas)

No conocidas: Tolerancia al medicamento.

- Investigaciones

Poco Común: Aumento de la presión arterial; aumento de la temperatura corporal; aumento de la frecuencia cardiaca.

- Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimientos:

Poco Común: contusión; lesiones cervicales

- Procedimientos quirúrgicos y médicos

Poco Común: reparación de piezas dentales

- Circunstancias sociales

Poco Común: exposición a plantas venenosas

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

- **Modificación de Dosificación**
- **Modificación de Advertencias y Precauciones**
- **Modificación de Reacciones Adversas**
- **Información prescriptiva Stilnox-Zolpidem CCDS V14 LRC 28 Julio 2017. + CCDS V15 LRC 29 Noviembre 2017. Revisión Diciembre 2017.**

Nueva Dosificación:

Zolpidem actúa rápidamente y, por lo tanto, debe tomarse inmediatamente antes de disponerse a dormir, o en la cama, por lo menos 7-8 horas, antes de

la hora prevista de despertar, en una sola toma y no se debe readministrar durante la misma noche.

Use la menor dosis eficaz para el paciente.

La dosis inicial recomendada de Stilnox® es de 5 mg para las mujeres y 5 ó 10 mg para los hombres y no se deben exceder de 10 mg.

Para los pacientes geriátricos y pacientes con insuficiencia hepática: La dosis de Stilnox® recomendada es de 5 mg para hombres y mujeres.

La dosis inicial recomendada de Stilnox® CR es de 6.25 mg para las mujeres y 6.25 ó 12.5 mg para los hombres y no se debe exceder de 12.5mg. Para los pacientes geriátricos y pacientes con insuficiencia hepática: La dosis de Stilnox® CR recomendada es de 6.25 mg para hombres y mujeres.

Las tabletas de Stilnox® CR deben ser tragadas enteras, no deben ser aplastadas, divididas o masticadas.

Si las dosis más bajas (5 mg de liberación inmediata, 6.25 mg de liberación prolongada) no son eficaces, se puede aumentar la dosis a 10 mg para productos de liberación inmediata y 12.5 mg con zolpidem de liberación prolongada. Sin embargo, el uso de la dosis más alta puede aumentar el riesgo de aletargamiento al día siguiente para conducir y realizar otras actividades que requieren total atención.

Dosis más bajas de depresores del Sistema Nervioso Central pueden ser necesarias cuando se toma concomitantemente con Stilnox® o Stilnox® CR.

El efecto de Stilnox® o Stilnox® CR puede ser más lento si se toma con o inmediatamente después de una comida.

Como con todos los hipnóticos, no se recomienda su uso a largo plazo. El tratamiento debe ser tan corto como sea posible y no debe exceder de cuatro semanas. La extensión más allá del período de tratamiento máximo no debería ocurrir sin la nueva evaluación del estado del paciente, desde el riesgo de abuso y aumento de dependencia con la duración de tratamiento.

Poblaciones Especiales:

Niños:

No se han establecido la seguridad y la eficacia del zolpidem en pacientes menores de 18 años de edad. Por lo tanto, no se deberá prescribir zolpidem a esta población

Ancianos:

- **Stilnox® 10 mg (tabletas de liberación inmediata):**
Los ancianos o los pacientes debilitados pueden ser especialmente sensibles a los efectos de Zolpidem; por lo tanto, se les recomienda una dosis de 5 mg.
- **Stilnox® CR (tabletas de liberación prolongada 6.25 mg / 12.5 mg):**
Dado que los ancianos o los pacientes debilitados pueden ser especialmente sensibles a los efectos del zolpidem, en estos sujetos se recomienda una dosis de 6.25 mg.

Insuficiencia hepática:

- **Stilnox® 10 mg (tabletas de liberación inmediata):**
Puesto que la depuración y el metabolismo de Zolpidem se reducen en la insuficiencia hepática, la dosis debe comenzar con 5 mg, teniendo particular precaución en pacientes ancianos.
- **Stilnox® CR (tabletas de liberación prolongada 6.25 mg / 12.5 mg):**
Dado que la depuración y el metabolismo del zolpidem se encuentran reducidos en pacientes con deterioro de la función hepática, se deberá tener precaución en estos pacientes, comenzar la dosificación con 6.25 mg en sujetos con deterioro de la función hepática y tener especial precaución en pacientes ancianos.

Administración: Únicamente para uso por vía oral.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Nuevas Advertencias:

- Zolpidem debe ser usado con precaución en pacientes con síndrome de apnea del sueño y miastenia gravis.
- **Insuficiencia respiratoria:** Dado que los hipnóticos tienen la capacidad de deprimir la función respiratoria, debe tenerse precaución si Zolpidem se prescribe a pacientes con depresión de la función respiratoria
- **Riesgos del Uso concomitante con Opioides:** El uso concomitante de opioides con benzodiazepinas u otros sedantes hipnóticos, incluido el

zolpidem, puede resultar en sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante de opiáceos y benzodiazepinas se debe reservar para uso en pacientes en quienes las opciones alternativas de tratamiento son inadecuadas.

- Si se toma la decisión de prescribir zolpidem concomitantemente con opiáceos, prescribir las dosis efectivas más bajas y duraciones mínimas de uso concomitante, y monitorear a los pacientes estrechamente, para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación
- Insuficiencia hepática: Zolpidem no debe ser usado en pacientes con insuficiencia hepática severa, ya que puede contribuir a encefalopatía. El insomnio crónico debe ser decidido únicamente por el especialista.

Nuevas Precauciones

La causa del insomnio debe identificarse siempre que sea posible y los factores subyacentes deben tratarse antes de prescribir un hipnótico. La no resolución del insomnio luego de un tratamiento de 7– 14 días, puede ser indicativa de la presencia de un trastorno psiquiátrico o físico primario y el paciente debe ser cuidadosamente re-evaluado a intervalos regulares.

Pacientes Pediátricos:

No se han establecido la seguridad y la eficacia del zolpidem en pacientes menores de 18 años de edad. En un estudio de 8 semanas de duración en pacientes pediátricos (con edades de 6-17 años) con insomnio asociado a trastorno de déficit de atención e hiperactividad (ADHD), los trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso central comprendieron los eventos adversos que con más frecuencia surgieron en relación con el tratamiento con zolpidem frente a placebo, e incluyeron mareo (23,5% vs. 1,5%), cefalea (12,5% vs. 9,2%), y alucinaciones (7,4% vs. 0%).

Ancianos:

Trastornos psicóticos:

No se recomiendan los hipnóticos, como Zolpidem, en el tratamiento primario de los trastornos psicóticos.

Amnesia:

Los agentes hipnóticos/sedantes como Zolpidem pueden inducir amnesia anterógrada. Esta condición ocurre con mayor frecuencia varias horas después de haber ingerido el producto y, por lo tanto, para reducir el riesgo debe asegurarse que el paciente pueda tener un sueño ininterrumpido de 7-8 horas.

Suicidio y Depresión:

Varios estudios epidemiológicos muestran una incrementada incidencia de suicidio e intento de suicidio en pacientes con o sin depresión, tratados con benzodicepinas y otros hipnóticos, incluyendo zolpidem. Una relación causal no ha sido establecida.

Como otros medicamentos sedantes o hipnóticos, Zolpidem debe administrarse con precaución en pacientes que presentan síntomas de depresión. Pueden estar presente tendencias suicidas, por lo tanto, debe administrarse a estos pacientes la menor cantidad de Zolpidem que sea conveniente, para evitar la posibilidad de sobredosis intencional por parte del paciente. Durante el uso de Zolpidem, puede desenmascarse una depresión preexistente. Como el insomnio puede ser un síntoma de depresión, el paciente debe ser reevaluado si persiste el insomnio.

Otras reacciones psiquiátricas y “paradójicas”:

Otras reacciones psiquiátricas y “paradójicas” como inquietud, exacerbación del insomnio, agitación, irritabilidad, agresividad, delirios, ira, pesadillas, alucinaciones, comportamiento inapropiado y otros efectos adversos del comportamiento, se sabe, pueden presentarse con el uso de compuestos sedantes / hipnóticos como Zolpidem. Si esto ocurriera, el uso de Zolpidem debe ser discontinuado. Es más probable que dichas reacciones ocurran en ancianos.

Sonambulismo y comportamientos asociados:

Caminar dormido y otros comportamientos asociados tales como “conducir dormido”, preparar y consumir alimentos, realizar llamadas telefónicas o tener relaciones sexuales, con amnesia para el evento, han sido reportados en pacientes que han tomado Zolpidem y no se encontraban totalmente despiertos. El uso de alcohol y otros depresores del SNC con Zolpidem, parece incrementar el riesgo de tales comportamientos, así como también el uso de Zolpidem a dosis que exceden la dosis máxima recomendada.

La discontinuación de Zolpidem debe ser fuertemente considerada para pacientes que reportan tales comportamientos (por ejemplo conducir dormido), debido al riesgo para el paciente y otros

Deterioro Psicomotor:

Al igual que otros medicamentos sedantes/hipnóticos, zolpidem tienen efectos depresivos en el sistema nervioso central.

El riesgo de deterioro psicomotor, incluye deterioro de la capacidad para conducir y es incrementado si se administra Zolpidem dentro de las 7-8 horas antes del inicio de actividades que requieran atención mental o si se administran dosis mayores a las recomendadas o, si se co-administra con otro depresor del sistema nervioso central, alcohol o con medicamentos que incrementen los niveles sanguíneos del Zolpidem.

Tolerancia:

Cierta pérdida de eficacia de los efectos hipnóticos de los compuestos sedantes/hipnóticos como Zolpidem puede desarrollarse luego de su uso repetido durante unas pocas semanas.

Dependencia:

El uso Zolpidem, puede conducir al desarrollo de abuso y/o dependencia física y psicológica. El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. Casos de dependencia han sido reportados con mayor frecuencia en pacientes tratados con Stilnox por más de 4 semanas. El riesgo de abuso y dependencia es también mayor en pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos y/o de abuso de alcohol o drogas. Stilnox debe ser usado con extrema precaución en pacientes con historial de alcoholismo y abuso de drogas

Una vez se ha desarrollado dependencia física, la terminación abrupta del tratamiento puede acompañarse de síntomas de abstinencia. Estos pueden consistir de cefaleas o dolor muscular, ansiedad extrema y tensión, inquietud, confusión e irritabilidad. En casos severos, pueden presentarse los siguientes síntomas: desrealización, despersonalización, hiperacusia, entumecimiento y hormigueo de las extremidades, hipersensibilidad a la luz, al ruido y al contacto físico, alucinaciones o convulsiones epilépticas.

Insomnio de rebote

Tras la suspensión del tratamiento hipnótico, puede presentarse un síndrome transitorio en el que los síntomas que condujeron al tratamiento con sedantes/hipnóticos pueden recurrir en forma aumentada. Puede acompañarse de otras reacciones, incluyendo cambios de humor, ansiedad e inquietud. Es importante que el paciente esté advertido de la posibilidad de fenómenos de rebote, a fin de minimizar la ansiedad relacionada con tales síntomas, los cuales podrían presentarse al discontinuar la medicación.

En el caso de los agentes sedativos/hipnóticos de corta duración de acción, los fenómenos de abstinencia pueden manifestarse dentro del intervalo de las dosis.

- **Heridas severas:**

Debido a sus propiedades farmacológicas, zolpidem puede causar somnolencia y disminución en el nivel de conciencia, la cual puede llevar a caídas y por consiguiente a heridas severas.

Pacientes con Síndrome de Prolongación de QT:

Un estudio cardiaco electrofisiológico, in vitro, mostró que en condiciones experimentales usando concentraciones muy altas y células madre pluripotenciales, zolpidem puede reducir las corrientes de potasio relacionadas hERG. La potencial consecuencia en pacientes con síndrome congénito de prolongación de QT es desconocida. Como medida de precaución, la relación riesgo/beneficio del tratamiento de zolpidem en pacientes con síndrome congénito conocido de prolongación de QT debe ser considerado cuidadosamente.

Nuevas Reacciones Adversas:

La siguiente escala de frecuencia CIOMS es utilizada cuando sea aplicable: Muy común $\geq 10\%$; Común ≥ 1 y $< 10\%$; No común $\geq 0,1$ y $< 1\%$; raro $\geq 0,01$ y $< 0,1\%$ y muy raro $< 0,01\%$.

No conocido: No puede ser estimado basado en los datos disponibles.

Existe evidencia de la relación existente entre la dosis y los efectos adversos asociados con el uso de Zolpidem, en particular respecto a algunos eventos sobre el SNC. Como se recomienda en la sección 4.2, estos efectos serían, teóricamente menores, si Zolpidem se toma poco antes de ir a dormir, o en la cama. Tales efectos se presentan con mayor frecuencia en pacientes ancianos.

Aplica a stilnox® 10 mg (Formulación de Liberación Inmediata):

Alteraciones del Sistema Inmune: No conocidas: Edema angioneurótico.

- **Alteraciones Psiquiátricas:**

Comunes: Alucinaciones, agitación, pesadillas, depresión.

Poco comunes: Estado confusional, irritabilidad, inquietud, agresión, sonambulismo, estado de ánimo eufórico.

Rara: Desordenes de la libido.

No conocidos: Ira, comportamiento anormal,

La mayoría de estos efectos psiquiátricos indeseables, están relacionados con reacciones paradójicas.

- **Alteraciones del Sistema Nervioso:**

Comunes: Somnolencia, cefalea, mareo, exacerbación del insomnio, desordenes cognitivos como amnesia anterógrada (los efectos amnésicos pueden estar asociados con comportamiento inapropiado).

No común: parestesia, temblor, alteración de la atención, trastorno del habla.

Rara: Depresión del nivel de conciencia

- **Alteraciones Visuales:**

Poco común: Diplopía, visión borrosa.

Raro: discapacidad visual.

- **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:**

Muy rara: depresión

- **Alteraciones Gastrointestinales:**

Comunes: Diarrea, náuseas, vómito, dolor abdominal.

- **Alteraciones Hepatobiliares:**

Poco común: Elevación de las enzimas hepáticas, lesión del hígado tipo hepatocelular, colestática o mixta

- **Alteraciones en la Nutrición y Metabolismo**

No común: desorden del apetito.

- **Alteraciones de la Piel y del tejido subcutáneo:**

Poco común: sarpullido, prurito, hiperhidrosis.

Rara: Urticaria.

- **Alteraciones Musculoqueléticas y del Tejido Conectivo:**

Comunes: Dolor de espalda

No común. Artralgia, mialgia, espasmos musculares, dolor de cuello, debilidad muscular.

- **Infecciones e infestaciones:**

Comunes: infección respiratoria alta, infección respiratoria baja.

- **Alteraciones generales:**

Comunes: Fatiga.

Rara: Alteraciones de la marcha, tolerancia al medicamento, caídas (predominantemente en pacientes ancianos y cuando Zolpidem no se toma de acuerdo con las recomendaciones de prescripción)

Desconocida: Tolerancia al medicamento.

Aplica a stilnox® cr (formulación de liberación prolongada Tabletas 6.25 mg y 12.5 mg):

Las reacciones medicamentosas adversas reportadas en el grupo de zolpidem fórmula de liberación prolongada, con una incidencia superior a la observada en el grupo, en los estudios clínicos se indican a continuación:

- **Infecciones e infestaciones**

Común: influenza

Poco Común: gastroenteritis; laberintitis; infección del tracto respiratorio inferior; otitis externa; infección del tracto respiratorio superior.

- **Trastornos del sistema inmunológico**

Desconocido: edema angioneurótico.

Trastornos del metabolismo y la nutrición:

Poco Común: Trastornos del apetito

- **Trastornos psiquiátricos**

Común: ansiedad; retardo psicomotor; desorientación.

Poco Común: Inquietud, agresividad, sonambulismo, depresión; alucinación, incluyendo alucinaciones visuales e hipnagógicas; apatía; atracones de comida; estado de confusión; despersonalización; estado de ánimo depresivo; desinhibición; estado de ánimo eufórico; variabilidad del estado de ánimo; pesadillas; síntomas de estrés.

Raras: Desordenes de la libido.

Muy raros: Delirio, dependencia (síntomas de abstinencia o efectos de rebote pueden ocurrir después de la interrupción del tratamiento).

Desconocido: Irritabilidad e ira, comportamientos anormales.

La gran mayoría de los efectos indeseables de tipo psiquiátrico se relacionan con reacciones paradójicas.

- **Trastornos del sistema nervioso**

Muy común: cefalea; somnolencia

Común: mareo; desordenes cognitivos como trastornos de la memoria (deterioro de la memoria, amnesia, amnesia anterógrada); perturbación de la atención.

Poco Común: trastorno del equilibrio; hipoestesia; parestesia; ataxia; sensación de quemadura; mareo postural; disgeusia; contracciones musculares involuntarias; temblor.

Raras: nivel de conciencia deprimido, desordenes del habla.

- **Trastornos oculares**

Común: trastorno visual

Poco común: ojo rojo; visión borrosa; alteración de la percepción de la profundidad visual; astenopia.

- **Trastornos del oído y el laberinto**

Poco común: vértigo; tinnitus

- **Trastornos cardiacos**

Poco común: palpitaciones

- **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales**

Poco común: tos; garganta seca; irritación de la garganta

Muy raras: depresión respiratoria.

- **Trastornos gastrointestinales**

Común: náuseas; estreñimiento

Poco Común: vómito; malestar estomacal; flatulencia; movimientos intestinales frecuentes; enfermedad de reflujo gastroesofágico.

- **Trastornos del metabolismo y la nutrición**

Poco Común: trastorno del apetito

Trastornos hepatobiliares

Raras: lesión del hígado tipo hepatocelular, colestática o mixta.

- **Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo**

Poco Común: erupción cutánea; urticaria; dermatitis de contacto; arrugas en la piel

- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo**

Común: mialgias; calambres musculares; dolor en el cuello; dolor de espalda

Poco Común: artralgia, debilidad muscular.

- Trastornos renales y urinarios

Poco Común: disuria

- Trastornos del sistema reproductor y la mama

Poco Común: dismenorrea; menorragia; sequedad vulvovaginal

- Trastornos generales y problemas del sitio de administración

Común: fatiga

Poco Común: astenia; malestar torácico; sensación de ebriedad; síntomas parecidos a los del resfriado; letargo; dolor; pirexia.

Raras: alteraciones de la postura, caídas (predominantemente en adultos mayores y cuando Zolpidem no fue administrado de acuerdo a las recomendaciones prescriptivas)

No conocidas: Tolerancia al medicamento.

- Investigaciones

Poco Común: Aumento de la presión arterial; aumento de la temperatura corporal; aumento de la frecuencia cardiaca.

- Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimientos:

Poco Común: contusión; lesiones cervicales

- Procedimientos quirúrgicos y médicos

Poco Común: reparación de piezas dentales

- Circunstancias sociales

Poco Común: exposición a plantas venenosas

3.1.9.3. WINADEINE® TABLETAS WINADEINE® F TABLETAS

Expediente : 27363/ 51522

Radicado : 2017038729/ 2017038735/2017167739/2017166898

Fecha : 16/11/2017

Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición:

- Winadeine® Tabletas: Cada tableta contiene: Acetaminofén 325 mg y Fosfato de Codeína Hemidrato equivalente a Fosfato de codeína 8 mg
- Winadeine® F Tabletas: Cada tableta contiene: Acetaminofén 325 mg y Fosfato de Codeína 30 mg

Forma Farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

En trastornos dolorosos como cefaleas, dismenorrea, procesos con algias musculoesqueléticas, mialgias y neuralgias, ejerce acción antipirética.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a los componentes, depresión respiratoria, estados asmáticos, pacientes metabolizadores ultra-rápidos de cyp2d6, pacientes con trauma cráneo encefálico con aumento de la presión intracraneal; tercer trimestre del embarazo, parto, y lactancia. No administrar en menores de doce años.

Contraindicaciones relativas a acetaminofén:

No se debe utilizar en pacientes con:

- Deficiencia conocida de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa.
- Hipersensibilidad conocida al acetaminofén o a cualquiera de los excipientes de la formulación.
- Deterioro de la función hepática (por ejemplo, debido a la hepatitis).
- Con síndrome de gilbert.
- Deterioro de la función renal.

Contraindicaciones relativas a codeína:

- 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, ya que estos pacientes son más susceptibles a las reacciones adversas respiratorias.

Nuevas precauciones y advertencias:

Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal, ascitis, toxemia del embarazo, shock hipovolémico o séptico, severa depresión del sistema nervioso, extrema precaución en pacientes con hipercapnia, anoxia, convulsión, alcoholismo agudo, hipotiroidismo no controlado, epoc.

En metabolizadores ultra-rápidos hay un incremento en el riesgo de desarrollar toxicidad por opioides aún a dosis bajas. la prevalencia de metabolizadores ultra-rápidos cyp2d6 difiere de acuerdo al grupo étnico y racial y ha sido estimada en 1.2%-2% en asiáticos, 1%-6.5% en caucásicos, 3,4%-6,5% en afroamericanos y 29% en africanos y etíope. Los síntomas de la intoxicación por opioides incluyen náuseas, vómito, constipación, pérdida del apetito y somnolencia. en los casos severos puede incluir síntomas de depresión circulatoria y respiratoria. la codeína no está recomendada para el uso en niños en quienes la función respiratoria puede estar comprometida.

Advertencias y precauciones relativas a acetaminofén:

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 una sobredosis de acetaminofén, un médico debe ser contactado inmediatamente.

El acetaminofén deberá darse con cuidado a pacientes que tienen deterioro de la función hepática o renal; el british national formulary (bnf) 61 recomienda evitar las dosis grandes en pacientes que tienen deterioro de la función hepática. También deberá darse con cuidado a los pacientes que tienen 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. Debe tenerse precaución en los pacientes que tengan una hipersensibilidad subyacente al ácido acetilsalicílico y/o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos aines.

Reacciones cutáneas severas: se han reportado reacciones cutáneas que pueden amenazar la vida como el síndrome de stevens-johnson (ssj) y la necrólisis epidérmica tóxica (net) con el uso de acetaminofén. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas y monitorear de cerca las reacciones cutáneas. Si se presentan signos y síntomas de ssj y net (por ejemplo rash o erupción cutánea frecuentemente con ampollas o lesiones en mucosas) los pacientes deben suspender inmediatamente el tratamiento con acetaminofén y consultar al médico.

Precauciones y advertencias relativas a codeína:

- Solo deben ser utilizados para el tratamiento del dolor agudo moderado a severo en pacientes mayores de 12 años de edad, cuando no se consideren adecuados otros analgésicos como el paracetamol o el ibuprofeno.
- 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 a su médico si al cabo de los tres días no se ha alcanzado alivio sintomático del dolor, o si presentan señales de alarma.

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017009990 del 22 de Agosto de 2017 conceptuado en el Acta No. 13 de 2017 numeral 3.4.5., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de usos y administración de acetaminofén
- Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias
- Información Prescriptiva Acetaminofén GLU V4-LRC-22-Nov-2013 + Codeína GLUV3 -LRC-16-Diciembre-2016. Revisión Noviembre de 2017

-Modifiación de usos y administración de acetaminofén:

Administración en pacientes que tienen deterioro de la función hepática

Hay evidencias que sugieren que el acetaminofén se puede usar sin problema en pacientes que tienen deterioro de la función hepática (ver el aparte dedicado a Precauciones); sin embargo, puede estar justificado dar una dosis reducida para evitar las sobredosis accidentales. El BNF 61 recomienda evitar las dosis grandes en pacientes que tienen deterioro de la función hepática; otros han sugerido no se deben exceder las dosis de 2 a 3 g al día en pacientes que tienen cirrosis que requieren uso a largo plazo ¹aunque una dosis diaria de 3g puede ser segura para uso a corto plazo o interrumpido.

Administración en pacientes que tienen deterioro de la función renal

En pacientes que tienen deterioro de la función renal con depuración de creatinina de 30 mL/minuto o menos se recomienda que el intervalo entre cada dosis intravenosa de acetaminofén se aumente a 6 horas.

Cefalea

Los analgésicos no opioides como el acetaminofén, la aspirina y otros aines se suelen intentar en primer lugar para el tratamiento sintomático de varios tipos de cefalea incluida la migraña y la cefalea tensional. Estos fármacos dados poco después de comenzados los síntomas pueden tratar con éxito un ataque agudo de migraña. Sin embargo, la absorción puede ser mala debido a la estasis gástrica que suele acompañar a la migraña. Por tal razón se ha sugerido el uso de preparaciones dispersables y efervescentes y de preparaciones compuestas que contienen fármacos como la metoclopramida que alivia la estasis gástrica.

Dolor

El acetaminofén se usa en el manejo del dolor leve a moderado (ver Elección de Analgésico). Su potencia es similar a la de la aspirina, pero su actividad antiinflamatoria es débil. El acetaminofén también se puede usar como adjunto de los opioides en el manejo del dolor intenso como el dolor del cáncer. El acetaminofén es la elección preferida para el dolor en los niños debido a la asociación de la aspirina con el síndrome de Reye en este grupo de edad. En el tratamiento de los trastornos reumáticos, su efecto antiinflamatorio débil limita la utilidad del acetaminofén. Sin embargo, puede resultar de provecho para el control del dolor simple en la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante, aunque estos pacientes por lo general necesitan los efectos antiinflamatorios adicionales que ofrecen los Aines. La inflamación de la sinovia casi siempre es un componente menor de la osteoartritis y el acetaminofén se recomienda por lo general como primera elección de tratamiento antes de intentar algún aine. El acetaminofén es útil para el alivio del dolor lumbar agudo.

La dependencia y la tolerancia no suponen un problema con los analgésicos no opioides como el acetaminofén, pero existe un techo de eficacia, por encima del cual el aumento de la dosis no tiene efecto terapéutico ulterior.

Modificación de contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a los componentes, depresión respiratoria, estados asmáticos, pacientes metabolizadores ultra-rápidos de CYP2D6, pacientes con trauma craneo encefálico con aumento de la presión intracraneal; tercer trimestre del embarazo, parto, y lactancia. No administrar en menores de doce años.

Contraindicaciones relativas a Acetaminofén:

No se debe utilizar en pacientes con:

- Deficiencia conocida de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa.
- Hipersensibilidad conocida al acetaminofén o a cualquiera de los excipientes de la formulación.
- Deterioro de la función hepática (por ejemplo, debido a la hepatitis).
- Con síndrome de Gilbert.
- Deterioro de la función renal.

Contraindicaciones relativas a Codeína:

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 de síndrome del apnea obstructiva del sueño, ya que estos pacientes son más susceptibles a las reacciones adversas respiratorias.

Modificación de advertencias y precauciones de uso:

Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal, ascitis, toxemia del embarazo, shock hipovolémico o séptico, depresión severa del sistema nervioso, extrema precaución en pacientes con hipercapnia, anoxia, convulsión, alcoholismo agudo, hipotiroidismo no controlado, EPOC.

-Metabolizadores ultra-rápidos:

En metabolizadores ultra-rápidos de codeína / opioides, hay un incremento en el riesgo de desarrollar toxicidad por opioides aún a dosis bajas.

La prevalencia de metabolizadores ultra-rápidos CYP2D6 difiere de acuerdo al grupo étnico y racial y ha sido estimada en 1.2%-2% en asiáticos, 1%-6.5% en caucásicos, 3,4%-6,5% en afroamericanos y 29% en africanos y Etiópes.

Los síntomas de la intoxicación por opioides incluyen náuseas, vómito, constipación, pérdida del apetito y somnolencia. En los casos severos puede incluir síntomas de depresión circulatoria y depresión.

La codeína no está recomendada para el uso en niños en quienes la función respiratoria puede estar comprometida.

Advertencias y Precauciones relativas a Acetaminofén:

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 una sobredosis de acetaminofén, un médico debe ser contactado inmediatamente.

El acetaminofén deberá darse con cuidado a pacientes que tienen deterioro de la función hepática o renal; el British National Formulary (BNF) 61 recomienda evitar las dosis grandes en pacientes que tienen deterioro de la función hepática. También deberá darse con cuidado a los pacientes que tienen dependencia de alcohol, malnutrición crónica, o deshidratación. Puede ocurrir hepatotoxicidad con el acetaminofén aún en dosis terapéuticas, después de periodos cortos de tratamiento y en pacientes con enfermedad hepática pre-existente (Ver sección de eventos adversos). Ver también sección de interacciones. Debe tenerse precaución en los pacientes que tengan una hipersensibilidad subyacente a la aspirina y/o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos AINEs

Reacciones cutáneas severas: Se han reportado reacciones cutáneas que pueden amenazar la vida como el síndrome de Stevens- Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) con el uso de acetaminofén. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas y monitorear de cerca las reacciones cutáneas. Si se presentan signos y síntomas de SSJ y NET (por ejemplo rash o erupción cutánea frecuentemente con ampollas o lesiones en mucosas) los pacientes deben suspender inmediatamente el tratamiento con acetaminofén y consultar al médico.

Precauciones y Advertencias relativas a codeína:

- Solo deben ser utilizados para el tratamiento del dolor agudo moderado a severo en pacientes mayores de 12 años de edad, cuando no se consideren adecuados otros analgésicos como el paracetamol o el ibuprofeno.
- 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 a su médico si al cabo de los tres días no se ha alcanzado alivio sintomático del dolor, o si presentan señales de alarma.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 13 de 2017 SEMPB, numeral 3.4.5., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de usos y administración de acetaminofén**
- **Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias**
- **Información Prescriptiva Acetaminofén GLU V4-LRC-22-Nov-2013 + Codeína GLUV3 -LRC-16-Diciembre-2016. Revisión Noviembre de 2017**

-Modifiación de usos y administración de acetaminofén:

Administración en pacientes que tienen deterioro de la función hepática

Hay evidencias que sugieren que el acetaminofén se puede usar sin problema en pacientes que tienen deterioro de la función hepática; sin embargo, puede estar justificado dar una dosis reducida para evitar las sobredosis accidentales. El BNF 61 recomienda evitar las dosis grandes en pacientes que tienen deterioro de la función hepática; otros han sugerido no se deben exceder las dosis de 2 a 3 g al día en pacientes que tienen cirrosis que requieren uso a largo plazo ¹aunque una dosis diaria de 3g puede ser segura para uso a corto plazo o interrumpido.

Administración en pacientes que tienen deterioro de la función renal

En pacientes que tienen deterioro de la función renal con depuración de creatinina de 30 mL/minuto o menos se recomienda que el intervalo entre cada dosis intravenosa de acetaminofén se aumente a 6 horas.

Cefalea

Los analgésicos no opioides como el acetaminofén, la aspirina y otros aines se suelen intentar en primer lugar para el tratamiento sintomático de varios tipos de cefalea incluida la migraña y la cefalea tensional. Estos fármacos dados poco después de comenzados los síntomas pueden tratar con éxito un ataque agudo de migraña. Sin embargo, la absorción puede ser mala debido a la estasis gástrica que suele acompañar a la migraña. Por tal razón se ha sugerido el uso de preparaciones dispersables y efervescentes y de preparaciones compuestas que contienen fármacos como la metoclopramida que alivia la estasis gástrica.

Dolor

El acetaminofén se usa en el manejo del dolor leve a moderado. Su potencia es similar a la de la aspirina, pero su actividad antiinflamatoria es débil. El acetaminofén también se puede usar como adjunto de los opioides en el manejo del dolor intenso como el dolor del cáncer. El acetaminofén es la elección preferida para el dolor en los niños debido a la asociación de la aspirina con el síndrome de Reye en este grupo de edad. En el tratamiento de los trastornos reumáticos, su efecto antiinflamatorio débil limita la utilidad del acetaminofén. Sin embargo, puede resultar de provecho para el control del dolor simple en la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante, aunque estos pacientes por lo general necesitan los efectos antiinflamatorios adicionales que ofrecen los Aines. La inflamación de la sinovia casi siempre es un componente menor de la osteoartritis y el acetaminofén se recomienda por lo general como primera elección de tratamiento antes de intentar algún aine. El acetaminofén es útil para el alivio del dolor lumbar agudo.

La dependencia y la tolerancia no suponen un problema con los analgésicos no opioides como el acetaminofén, pero existe un techo de eficacia, por encima del cual el aumento de la dosis no tiene efecto terapéutico ulterior.

Modificación de contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a los componentes, depresión respiratoria, estados asmáticos, pacientes metabolizadores ultra-rápidos de CYP2D6, pacientes con trauma craneo encefálico con aumento de

la presión intracraneal; tercer trimestre del embarazo, parto, y lactancia. No administrar en menores de doce años.

Contraindicaciones relativas a Acetaminofén:

No se debe utilizar en pacientes con:

- Deficiencia conocida de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa.
- Hipersensibilidad conocida al acetaminofén o a cualquiera de los excipientes de la formulación.
- Deterioro de la función hepática (por ejemplo, debido a la hepatitis).
- Con síndrome de Gilbert.
- Deterioro de la función renal.

Contraindicaciones relativas a Codeína:

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 cardíaca 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 de síndrome del apnea obstructiva del sueño, ya que estos pacientes son más susceptibles a las reacciones adversas respiratorias.

Modificación de advertencias y precauciones de uso:

Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal, ascitis, toxemia del embarazo, shock hipovolémico o séptico, depresión severa del sistema nervioso, extrema precaución en pacientes con hipercapnia, anoxia, convulsión, alcoholismo agudo, hipotiroidismo no controlado, EPOC.

-Metabolizadores ultra-rápidos:

En metabolizadores ultra-rápidos de codeína / opioides, hay un incremento en el riesgo de desarrollar toxicidad por opioides aún a dosis bajas.

La prevalencia de metabolizadores ultra-rápidos CYP2D6 difiere de acuerdo al grupo étnico y racial y ha sido estimada en 1.2%-2% en asiáticos, 1%-6.5% en caucásicos, 3,4%-6,5% en afroamericanos y 29% en africanos y Etiópes.

Los síntomas de la intoxicación por opioides incluyen náuseas, vómito, constipación, pérdida del apetito y somnolencia. En los casos severos puede incluir síntomas de depresión circulatoria y depresión.

La codeína no está recomendada para el uso en niños en quienes la función respiratoria puede estar comprometida.

Advertencias y Precauciones relativas a Acetaminofén:

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 una sobredosis de acetaminofén, un médico debe ser contactado inmediatamente.

El acetaminofén deberá darse con cuidado a pacientes que tienen deterioro de la función hepática o renal; el British National Formulary (BNF) 61 recomienda evitar las dosis grandes en pacientes que tienen deterioro de la función hepática. También deberá darse con cuidado a los pacientes que tienen 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. Ver también sección de interacciones. Debe tenerse precaución en los pacientes que tengan una hipersensibilidad subyacente a la aspirina y/o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos AINEs

Reacciones cutáneas severas: Se han reportado reacciones cutáneas que pueden amenazar la vida como el síndrome de Stevens- Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) con el uso de acetaminofén. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas y monitorear de cerca las reacciones cutáneas. Si se presentan signos y síntomas de SSJ y NET (por ejemplo rash o erupción cutánea frecuentemente con ampollas o lesiones en mucosas) los pacientes deben suspender inmediatamente el tratamiento con acetaminofén y consultar al médico.

Precauciones y Advertencias relativas a codeína:

- Solo deben ser utilizados para el tratamiento del dolor agudo moderado a severo en pacientes mayores de 12 años de edad, cuando no se consideren adecuados otros analgésicos como el paracetamol o el ibuprofeno.
- 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 a su médico si al cabo de los tres días no se ha alcanzado alivio sintomático del dolor, o si presentan señales de alarma.

3.1.9.4. EPAMIN 100 mg CÁPSULAS EPAMIN SUSPENSIÓN

Expediente : 30051/20040082
Radicado : 2017026873/2017026875/2017107796/2017107795
Fecha : 31/07/2017
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

- Cada cápsula de administración oral contiene 100 mg de fenitoína sódica
- Cada 100 mL de suspensión contienen 2.5g de fenitoína

Forma farmacéutica: Cápsulas y Suspensión oral

Indicaciones:

Anticonvulsivante

Contraindicaciones:

La fenitoína está contraindicada en pacientes hipersensibles a la fenitoína, o a los ingredientes inactivos del producto, o a otras hidantoínas. No se debe administrar en mujeres en embarazo, en pacientes con trastornos hepáticos o hematológicos y falla renal. La administración concomitante de fenitoína está contraindicada con delavirdina debido a la potencialidad de pérdida de respuesta virológica y la posible resistencia a delavirdina o a la clase de inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa riesgo de trastornos de la densidad mineral ósea con el uso a largo plazo, que puede conducir al desarrollo de osteopenia, osteoporosis y

fracturas. Durante el tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente.

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017005417 del 24 de abril de 2017, conceptuado por el grupo de apoyo a las salas especializadas de la comisión revisora, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- IPP e Inserto basados en CDS versión 14.0 de Noviembre 30 de 2016
-

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto del Acta No. 23 de 2015, numeral 3.16.10 (Unificación Fenitoína) en el sentido de corregir el texto correspondiente a las contraindicaciones y dosificación para adultos, quedando así:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo, a otras hidantoínas o a alguno de los excipientes

Administración concomitante con delavirdina debido a la potencial pérdida de respuesta virológica por posible resistencia a delavirdina o a los medicamentos inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos.

Para los productos para vía parenteral: Por sus efectos sobre la automaticidad ventricular, la Fenitoína también está contraindicada en pacientes con bradicardia sinusal, bloqueo sinoauricular, bloqueo A-V de segundo y tercer grado, y en pacientes con síndrome de Adams – Stokes.

Dosificación adultos:

Capsula dura: 100 mg: Los pacientes que no han recibido tratamiento previo pueden comenzar con una dosis de inicio de 300 mg al día, dividida en tres tomas iguales (1 cápsula de 100 mg cada 8 horas antes de las comidas).

Posteriormente, se ha de realizar un ajuste de dosis individualizado. Para la mayoría de los adultos, la dosis de mantenimiento es de 300 a 400 mg al día, dividida en tres a cuatro tomas iguales.

La dosis máxima es de 600 mg al día.

Suspensión: Los pacientes adultos que no han recibido tratamiento previo pueden comenzar con 5ml (5 ml/125mg) de Fenitoína tres veces al día, la dosis se ajustará para adaptarse a las necesidades individuales. Se puede aumentar a cinco cucharaditas al día puede ser hecho, si es necesario.

En aquellos pacientes que requieran alcanzar de forma rápida niveles séricos de fenitoína en estado de equilibrio, y en los que no se quiere utilizar la vía intravenosa, el tratamiento puede iniciarse con una dosis de carga por vía oral.

Esta forma de dosificación debe reservarse para pacientes hospitalizados, ya que se requiere monitorizar los niveles séricos del medicamento.

Pacientes con enfermedad renal o hepática no deben recibir esta dosis de carga por vía oral.

La dosis de carga por vía oral recomendada es de 1.000 mg de fenitoína dividida en tres dosis (400 mg, 300 mg, 300 mg) administradas a intervalos de 2 horas.

La dosis de mantenimiento se instaura 24 horas después de la dosis de carga oral, realizando una determinación de los niveles séricos del medicamento de forma frecuente.

Pacientes de edad avanzada: (más de 65 años): Igual que en el caso de los adultos, la dosis de Fenitoína debe ajustarse según los requisitos individuales de los pacientes utilizando las mismas directrices. La depuración de Fenitoína se disminuye levemente en los pacientes adultos mayores y podrían requerirse dosis menores o menos frecuentes.

Dado que los pacientes de edad avanzada suelen tener múltiples tratamientos con otros medicamentos, debe tenerse en cuenta la posibilidad de aparición de interacciones medicamentosas.

La dosis debe individualizarse para proporcionar un beneficio máximo. En algunos casos, podrían ser necesarias determinaciones de las concentraciones séricas para ajustes óptimos de la dosis. La concentración sérica clínicamente eficaz usualmente es 10-20 µg/ml. Con la dosis recomendada, podría requerirse un periodo de siete a diez días para alcanzar

las concentraciones sanguíneas de estado estable con Fenitoína y cambios en la dosis (aumento o disminución) no deben realizarse a intervalos menores de siete a diez días.

Deberán monitorearse las concentraciones séricas cuando se haga el cambio de la forma farmacéutica de liberación inmediata a liberación prolongada de Fenitoína sódica, y desde sales de sodio a formas ácido libre.

Sí se utiliza la sal de sodio de Fenitoína existe un aumento aproximadamente de un 8% en el contenido del medicamento con la forma de ácido libre sobre la de sal sódica, podrían requerirse ajustes de la dosis y control de la concentración sérica cuando se cambia desde un producto formulado con ácido libre a un producto formulado con sal sódica y viceversa.

Pacientes con enfermedad hepática o renal:

Debido al aumento de la fracción de la Fenitoína no unida a proteínas en pacientes con enfermedad hepática o renal o en aquellos pacientes con hipoalbuminemia, la interpretación de las concentraciones plasmáticas de Fenitoína total, deben realizarse con precaución. La concentración de Fenitoína no unida a proteínas puede ser más útil en estas poblaciones de pacientes.

Adicionalmente, la Sala recomienda negar la información para prescribir e inserto basado en CDS versión 14.0 de Noviembre 30 de 2016, dado que las contraindicaciones no se ajustan a las nuevas contraindicaciones conceptuadas para el principio activo.

3.1.9.5. EPAMIN PARENTERICO 50mg/mL x 5 mL

Expediente : 24335
Radicado : 2017026881/2017107804
Fecha : 31/07/2017
Interesado : Pfizer S.A.

Composición: Cada 5 mL de la solución estéril, contienen 250 mg de fenitoína sódica

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:
Anticonvulsivante.

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad a la fenitoína o sus ingredientes inactivos u otras hidantoínas. Debido a su efecto en el automatismo ventricular, la fenitoína está contraindicada en la bradicardia sinusal, bloqueo sinusal-auricular, bloqueo auriculoventricular (av) de segundo y tercer grado y en los pacientes con el síndrome adams-stokes.

La administración concomitante de fenitoína está contraindicada con delavirdina debido a la potencialidad de pérdida de respuesta virológica y la posible resistencia a delavirdina o a la clase de inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa.

Embarazo.

Riesgo de trastornos de la densidad mineral ósea con el uso a largo plazo, que puede conducir al desarrollo de osteopenia, osteoporosis y fracturas. Durante el tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente.

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017005523 del 24 de abril de 2017 conceptuado por el grupo de apoyo a las salas especializadas de la comisión revisora con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- IPP e Inserto basados en CDS versión 16.0 de Noviembre 30 de 2016

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto del Acta No.23 de 2015, numeral 3.16.10 (Unificación Fenitoína) en el sentido de corregir el texto correspondiente a las contraindicaciones dosificación de Fenitoína Solución Inyectable en adultos con Status epilépticos y crisis tónico-clónicas, quedando así:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo, a otras hidantoínas o a alguno de los excipientes

Administración concomitante con delavirdina debido a la potencial pérdida de respuesta virológica por posible resistencia a delavirdina o a los medicamentos inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos.

Para los productos para vía parenteral: Por sus efectos sobre la automaticidad ventricular, la Fenitoína también está contraindicada en pacientes con bradicardia sinusal, bloqueo sinoauricular, bloqueo A-V de segundo y tercer grado, y en pacientes con síndrome de Adams – Stokes.

Dosificación:

Fenitoína Solución Inyectable: La vía de administración de Fenitoína solución inyectable es intravenosa.

- Status epilépticos y crisis tónico-clónicas:

Adultos: Debe administrarse una dosis de carga de aproximadamente 10 a 15 mg/kg por inyección intravenosa lenta, a una velocidad no superior a 50 mg/min (durará unos 20 minutos en un paciente de 70 kg). Posterior a la dosis de carga se debe continuar con una dosis de mantenimiento de 100 mg vía oral o intravenosa repartida en 3 o 4 administraciones.

La administración intramuscular no se debe emplear para el tratamiento del *status epiléptico*, ya que el alcance de concentraciones picos podría requerir hasta 24 horas. La administración intramuscular no debería normalmente ser utilizado, debido a los riesgos de necrosis, formación de abscesos, y absorción errática.

- Arritmias:

Administrar de 50 a 100 mg cada 10 a 15 minutos hasta que revierta la arritmia o se alcance una dosis máxima de 1000 mg. La inyección debe practicarse con las máximas precauciones, aconsejándose la monitorización continua del ECG y de la presión sanguínea. La velocidad de inyección no debe superar los 25-50 mg/min.

En pacientes de edad avanzada, muy enfermos, debilitados o con disfunción hepática, a menudo se reduce la dosis total y la velocidad de administración

se disminuye a 25 mg por minuto o incluso hasta 5-10 mg por minuto para disminuir la posibilidad de efectos adversos.

Adicionalmente, la Sala recomienda negar el inserto y la información para prescribir basados en CDS versión 16.0 de 30Nov2016 ajustada, ya que no se ajustó a lo solicitado en Auto No. 2017005523, ni a lo conceptualizado en la presente Acta.

3.1.9.6. DOLEX NIÑOS 3.2% JARABE DOLEX NIÑOS 100 mg TABLETAS MASTICABLE

Expediente : 19933739/32187
Radicado : 2017166083/2017166086
Fecha : 15/11/2017
Interesado : GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Colombia S.A.S.

Composición:

- Cada 100mL contienen 3.2g de Acetaminofen
- Cada tableta masticable contiene 100mg de Acetaminofen Encapsulado 92% (Acetaminofen 92% + Etilcelulosa 8%) Equivalente A Acetaminofen

Forma farmacéutica: Jarabe / Tableta Masticable

Indicaciones: Analgésico, Antipiretico

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al acetaminofén o a cualquiera de los componentes de la fórmula. Precauciones y advertencias: En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento que contiene acetaminofén/paracetamol. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, no deben consumir las formulaciones que contienen sorbitol. Cada 5 ml del producto contienen 2 gramos de sorbitol. Si los síntomas persisten, consulte a su médico. Manténgase el producto fuera del alcance de los niños.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos 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 contraindicaciones, Precauciones y Advertencias
- Información Para Prescribir Producto 1: Dolex Niños 3.2% Jarabe: Versión 13 (Octubre de 2017) GDS V7.0
- Información Para Prescribir Producto 2: Dolex Niños 100 mg Tabletas masticables: Versión 13 (Octubre de 2017) GDS V7.0

Nueva Dosificación:

Producto 1: Dolex Niños 3.2% Jarabe

Información para prescribir:

Para niños de 2 a 12 años:

Se administra únicamente por vía oral.

Busque la dosis de acuerdo al peso actual del niño (use las edades únicamente como guía).

Presione (empuje) fuertemente la tapa de seguridad hacia abajo y sin dejar de presionar, gírela a la izquierda.

Mida la cantidad exacta de líquido en el dosificador que viene con el producto, el cual esta graduado en mililitros y le permite medir la dosis de acuerdo al peso.

Haga que el niño tome el líquido. Si el niño excedió la dosis recomendada, debe acudir inmediatamente al médico.

Rango de Peso (Kg)	Edad (Años)	Dosis (mL)
12,0 – 14,0	2	4,5
14,1 – 16,0	3	5,5
16,1 – 18,-	4	6
18,2 – 20,1	5	6,5
20,2 – 22,2	6	7
22,3 – 25,0	7	8
25,1 – 28,1	8	9
28,2 – 31,7	9	10
31,8 – 36,0	10	11,5
36,1 – 41,0	11	13
41,1 – 45,0	12	14,5

La dosis máxima diaria es de 60 mg/kg la cual debe ser administrada en dosis divididas de 10 mg/kg distribuidas en un periodo de 24 horas.

No exceder la dosis recomendada.

No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas

Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas.

Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia en el período más corto de tratamiento.

No use por más de 3 días sin consultar al médico.

Información para el consumidor:

Para niños de 2 a 12 años: Elija la dosis según el peso actual del niño, si no lo sabe consulte la edad en la siguiente tabla. Presione fuertemente la tapa hacia abajo y sin dejar de presionar, gírela a la izquierda. Mida la cantidad exacta con el dosificador (jeringa) siguiendo las siguientes instrucciones y haga que el niño tome el jarabe.

Introduzca el dosificador (jeringa) en el frasco, la cual deberá estar limpia y seca. Extraiga con el dosificador (jeringa) la cantidad de jarabe requerida. Verifique que la cantidad de mililitros medida en el dosificador coincida con la recomendada en la tabla.

Administre únicamente por vía oral.

Para saber la dosis adecuada siga la siguiente tabla o consulte a su médico.

Rango de peso (Kg)	Edad (años)	Dosis (mL)
12.0 - 14.0	2	4.5
14.1 - 16.0	3	5.5
16.1 - 18.1	4	6
18.2 - 20.1	5	6.5
20.2 - 22.2	6	7
22.3 - 25.0	7	8
25.1 - 28.1	8	9
28.2 - 31.7	9	10
31.8 - 36.0	10	11.5
36.1 - 41.0	11	13
41.1 - 45.0	12	14.5

La dosis máxima en 24 horas es 60 mg/kg distribuida en dosis individuales de 10 mg/Kg.

No exceder la dosis recomendada.

No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas

Debe esperar mínimo 4 horas entre cada dosis.

Debe usar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia, y la duración de tratamiento más corta.

No use por más de 3 días sin consultar al médico

Producto 2: Dolex Niños 100 mg Tabletas masticables

Información para prescribir:

Para niños de 2 a 12 años.

Busque la dosis de acuerdo al peso actual del niño (use las edades únicamente como guía).

Administrar únicamente por vía oral.

Haga que el niño mastique las tabletas. Si el niño excedió la dosis recomendada, debe acudir inmediatamente al médico.

Rango de Peso (Kg)	Edad (Años)	Dosis (tabletas)
12,0 – 14,0	2	1,5
14,1 – 16,0	3	2,0
16,1 – 18,1	4	2,0
18,2 – 20,1	5	2,0
20,2 – 22,2	6	2,5
22,3 – 25,0	7	2,5
25,1 – 28,1	8	3,0
28,2 – 31,7	9	3,5
31,8 – 36,0	10	4,0
36,1 – 41,0	11	4,5
41,1 – 45,0	12	4,5

Niños de 2 a 12 años: La dosis máxima diaria es de 60 mg/kg la cual debe ser administrada en dosis divididas de 10 mg/kg distribuidas en un periodo de 24 horas.

No exceder la dosis recomendada.

No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas

Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas.

Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia en el período más corto de tratamiento.

No use por más de 3 días sin consultar al médico

Niños menores de 2 años: No recomendado.

Información para el consumidor:

Para niños de 2 a 12 años.

Busque la dosis de acuerdo al peso actual del niño. Si no lo sabe, consulte la edad en la siguiente tabla

Administrar únicamente por vía oral.

Haga que el niño mastique las tabletas. Si el niño excedió la dosis recomendada, debe acudir inmediatamente al médico.

Rango de peso (Kg)	Edad (años)	Dosis (tabletas masticables)
12.0 – 14.0	2	1.5
14.1 – 16.0	3	2.0
16.1 - 18.1	4	2.0
18.2 - 20.1	5	2.0
20.2 - 22.2	6	2.5
22.3 - 25.0	7	2.5
25.1 - 28.1	8	3.0
28.2 - 31.7	9	3.5
31.8 - 36.0	10	4.0
36.1 - 41.0	11	4.5
41.1 - 45.0	12	4.5

La dosis máxima diaria es de 60 mg/kg la cual debe ser administrada en dosis divididas de 10 mg/kg distribuidas en un periodo de 24 horas.

No exceder la dosis recomendada.

No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas

Debe esperar mínimo 4 horas entre cada dosis.

Debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia y la duración de tratamiento más corta.

No use por más de 3 días sin consultar al médico

Niños menores de 2 años: No recomendado.

Sobredosis: (este ítem aplica para los 2 productos)

Información para prescribir:

La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática que puede requerir trasplante de hígado o conducir a la muerte. Se ha observado pancreatitis aguda usualmente con disfunción y toxicidad hepática. En el caso de una sobredosis se requiere manejo médico inmediato, así no se encuentren presentes síntomas de sobredosificación.

Si se confirma o sospecha una sobredosis, se debe acudir inmediatamente al hospital o centro médico más cercano para tratamiento y manejo por expertos, aún si el paciente se siente bien o no presenta ningún síntoma, debido al riesgo de daño hepático retardado.

Antídoto: N-acetilcisteína o Metionina.

Información para el consumidor:

Sobredosis: Si excedió la dosis recomendada, acudir inmediatamente al hospital incluso si no hay síntomas, debido al riesgo de falla hepática.

Nuevo Grupo Etario:
Producto 1: Dolex Niños 3.2% Jarabe

Información para prescribir:

Para niños de 2 a 12 años:
Se administra únicamente por vía oral.

- Busque la dosis de acuerdo al peso actual del niño (use las edades únicamente como guía).
- Presione (empuje) fuertemente la tapa de seguridad hacia abajo y sin dejar de presionar, gírela a la izquierda.
- Mida la cantidad exacta de líquido en el dosificador que viene con el producto, el cual esta graduado en mililitros y le permite medir la dosis de acuerdo al peso.
- Haga que el niño tome el líquido. Si el niño excedió la dosis recomendada, debe acudir inmediatamente al médico.

Rango de Peso (Kg)	Edad (Años)	Dosis (mL)
12,0 – 14,0	2	4,5
14,1 – 16,0	3	5,5
16,1 – 18,-	4	6
18,2 – 20,1	5	6,5
20,2 – 22,2	6	7
22,3 – 25,0	7	8
25,1 – 28,1	8	9
28,2 – 31,7	9	10
31,8 – 36,0	10	11,5
36,1 – 41,0	11	13
41,1 – 45,0	12	14,5

- La dosis máxima diaria es de 60 mg/kg la cual debe ser administrada en dosis divididas de 10 mg/kg distribuidas en un periodo de 24 horas.
- No exceder la dosis recomendada.
- No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas.
- Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia en el período más corto de tratamiento.
- No use por más de 3 días sin consultar al médico.

Información para el consumidor:

Para niños de 2 a 12 años: Elija la dosis según el peso actual del niño, si no lo sabe consulte la edad en la siguiente tabla. Presione fuertemente la tapa hacia

abajo y sin dejar de presionar, gírela a la izquierda. Mida la cantidad exacta con el dosificador (jeringa) siguiendo las siguientes instrucciones y haga que el niño tome el jarabe.

- Introduzca el dosificador (jeringa) en el frasco, la cual deberá estar limpia y seca.
- Extraiga con el dosificador (jeringa) la cantidad de jarabe requerida. Verifique que la cantidad de mililitros medida en el dosificador coincida con la recomendada en la tabla.
- Administre únicamente por vía oral.

Para saber la dosis adecuada siga la siguiente tabla o consulte a su médico.

Rango de peso (Kg)	Edad (años)	Dosis (mL)
12.0 - 14.0	2	4.5
14.1 - 16.0	3	5.5
16.1 - 18.1	4	6
18.2 - 20.1	5	6.5
20.2 - 22.2	6	7
22.3 - 25.0	7	8
25.1 - 28.1	8	9
28.2 - 31.7	9	10
31.8 - 36.0	10	11.5
36.1 - 41.0	11	13
41.1 - 45.0	12	14.5

- La dosis máxima en 24 horas es 60 mg/kg distribuida en dosis individuales de 10 mg/Kg.
- No exceder la dosis recomendada.
- No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas
- Debe esperar mínimo 4 horas entre cada dosis.
- Debe usar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia, y la duración de tratamiento más corta.
- No use por más de 3 días sin consultar al médico

Producto 2: Dolex Niños 100 mg Tabletas masticables

Información para prescribir:

Para niños de 2 a 12 años.

- Busque la dosis de acuerdo al peso actual del niño (use las edades únicamente como guía).

- Administrar únicamente por vía oral.
- Haga que el niño mastique las tabletas. Si el niño excedió la dosis recomendada, debe acudir inmediatamente al médico.

Rango de Peso (Kg)	Edad (Años)	Dosis (tabletas)
12,0 – 14,0	2	1,5
14,1 – 16,0	3	2,0
16,1 – 18,1	4	2,0
18,2 – 20,1	5	2,0
20,2 – 22,2	6	2,5
22,3 – 25,0	7	2,5
25,1 – 28,1	8	3,0
28,2 – 31,7	9	3,5
31,8 – 36,0	10	4,0
36,1 – 41,0	11	4,5
41,1 – 45,0	12	4,5

- Niños de 2 a 12 años: La dosis máxima diaria es de 60 mg/kg la cual debe ser administrada en dosis divididas de 10 mg/kg distribuidas en un periodo de 24 horas.
- No exceder la dosis recomendada.
- No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas.
- Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia en el período más corto de tratamiento.
- No use por más de 3 días sin consultar al médico
- Niños menores de 2 años: No recomendado.

Información para el consumidor:
Para niños de 2 a 12 años.

- Busque la dosis de acuerdo al peso actual del niño. Si no lo sabe, consulte la edad en la siguiente tabla
- Administrar únicamente por vía oral.
- Haga que el niño mastique las tabletas. Si el niño excedió la dosis recomendada, debe acudir inmediatamente al médico.

Rango de peso (Kg)	Edad (años)	Dosis (tabletas masticables)
12.0 – 14.0	2	1.5
14.1 – 16.0	3	2.0
16.1 - 18.1	4	2.0
18.2 - 20.1	5	2.0

20.2 - 22.2	6	2.5
22.3 - 25.0	7	2.5
25.1 - 28.1	8	3.0
28.2 - 31.7	9	3.5
31.8 - 36.0	10	4.0
36.1 - 41.0	11	4.5
41.1 - 45.0	12	4.5

- La dosis máxima diaria es de 60 mg/kg la cual debe ser administrada en dosis divididas de 10 mg/kg distribuidas en un periodo de 24 horas.
- No exceder la dosis recomendada.
- No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas
- Debe esperar mínimo 4 horas entre cada dosis.
- Debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia y la duración de tratamiento más corta.
- No use por más de 3 días sin consultar al médico
- Niños menores de 2 años: No recomendado

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:
 Producto 1: Dolex Niños 3.2% Jarabe

Información para prescribir:

- Contiene Acetaminofén. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que contienen Acetaminofén puede conducir a una sobredosis.
- La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática, la cual puede requerir trasplante de hígado o conducir a la muerte.
- Una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el Acetaminofén. Pacientes con diagnóstico previo de insuficiencia hepática o renal, deben consultar con el médico antes de tomar este medicamento.
- Casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con deficiencia en los niveles de glutatión, como aquellos con desnutrición severa, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal, grandes consumidores crónicos de alcohol o que tienen sepsis.
- En pacientes con estados de deficiencia de glutatión, el uso de Acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica.
- Este producto contiene sorbitol, el cual puede causar molestias gastrointestinales y un efecto laxante leve.
- Cada mililitro del jarabe contiene 0.4 g de sorbitol

- Si los síntomas persisten, consulte a su médico.
- Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños.

Uso En Embarazo y Lactancia:

Como con el uso de cualquier medicamento durante el embarazo, las mujeres embarazadas deben consultar al médico antes de tomar Acetaminofén. Se debe utilizar la dosis efectiva más baja y la duración más corta de tratamiento.

El Acetaminofén se excreta en la leche materna pero no en una cantidad clínicamente significativa a las dosis recomendadas. Los datos disponibles publicados no lo contraindican durante la lactancia.

Información para el consumidor:

Precauciones y advertencias: Contiene Acetaminofén. No exceder la dosis recomendada ya que puede causar daño grave al hígado. No usar este medicamento si el niño está usando otro medicamento que contiene acetaminofén excepto por recomendación médica. Siempre leer y seguir lo descrito en el empaque. Consultar al médico antes de usar si el niño: tiene problemas en hígado o riñón; está bajo de peso o desnutrido, (es posible que deba evitar el consumo del producto por completo o limitar la cantidad de acetaminofén que pueda tomar); Tiene una infección severa, está gravemente desnutrido o bajo de peso, o es consumidor crónico de alcohol, (esto puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica cuyos signos incluyen: respiración profunda, rápida, con dificultad; sensación de malestar/nauseas o de estar enfermo/vómito, pérdida del apetito, en cuyo caso debe contactar al médico de inmediato si presenta una combinación de estos síntomas). Este producto tiene sorbitol, el cual puede tener un efecto laxante o causar diarrea. Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños. Consultar al médico si los síntomas persisten.

Producto 2: Dolex Niños 100 mg Tabletas Masticables

Información para prescribir:

- Contiene Acetaminofén. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que contienen Acetaminofén puede conducir a una sobredosis.
- La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática, la cual puede requerir trasplante de hígado o conducir a la muerte.
- Una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el Acetaminofén. Pacientes con diagnóstico previo de insuficiencia hepática o renal, deben consultar con el médico antes de tomar este medicamento.

- Casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con deficiencia en los niveles de glutatión, como aquellos con desnutrición severa, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal, grandes consumidores crónicos de alcohol o que tienen sepsis.
- En pacientes con estados de deficiencia de glutatión, el uso de Acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica.
- Si los síntomas persisten, consulte a su médico.
- Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños.

Uso En Embarazo y Lactancia:

Como con el uso de cualquier medicamento durante el embarazo, las mujeres embarazadas deben consultar al médico antes de tomar Acetaminofén. Se debe utilizar la dosis efectiva más baja y la duración más corta de tratamiento.

El Acetaminofén se excreta en la leche materna pero no en una cantidad clínicamente significativa a las dosis recomendadas. Los datos disponibles publicados no lo contraindican durante la lactancia.

Información para el consumidor:

Precauciones y advertencias: Contiene Acetaminofén. No exceder la dosis recomendada ya que puede causar daño grave al hígado. No usar este medicamento si el niño está usando otro medicamento que contiene acetaminofén excepto por recomendación médica. Siempre leer y seguir lo descrito en el empaque. Consultar al médico antes de usar si el niño: tiene problemas en hígado o riñón; está bajo de peso o desnutrido; (es posible que deba evitar el consumo del producto por completo o limitar la cantidad de acetaminofén que pueda tomar); Tiene una infección severa, está gravemente desnutrido o bajo de peso, o es consumidor crónico de alcohol (esto puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica cuyos signos incluyen: respiración profunda, rápida, con dificultad; sensación de malestar/nauseas o de estar enfermo /vómito; pérdida del apetito, en cuyo caso debe contactar al médico de inmediato si presenta una combinación de estos síntomas. Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños. Consultar al médico si los síntomas persiste.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere ser estudiado junto con los alcances realizados por el interesado con números de radicados 20181031184 del 20/02/2018 y 20181031195 del 20/02/2018 para los productos de la referencia.

3.1.13. UNIFICACIONES

3.1.13.1. LEVOCETIRIZINA CLORHIDRATO

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Levocetirizina Clorhidrato en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración:

Cada 100 ml de jarabe contienen Levocetirizina clorhidrato 0.05 mg.

Forma farmacéutica:

Jarabe

Indicaciones:

Tratamiento de síntomas asociados a enfermedades alérgicas como rinitis alérgica estacional (incluyendo los síntomas oculares), rinitis alérgica perenne, urticaria crónica idiopática.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con historia de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la formulación o a cualquier derivado piperazínico.

Pacientes con insuficiencia renal grave o terminal (aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/min) y/o en hemodiálisis.

Niños de 6 meses a 11 años de edad con deterioro de la función renal.

Por contener aspartame está contraindicado en pacientes con fenilcetonuria.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Se recomienda precaución con la ingesta de alcohol.

Se debe tener precaución en los pacientes con factores predisponentes de retención urinaria (p. Lesión de la médula espinal, hiperplasia prostática) dado que la Levocetirizina puede aumentar el riesgo de retención urinaria.

No se recomienda en niños la administración de Levocetirizina a lactantes y niños menores de 2 años.

Por contener aspartame no se debe administrar a pacientes con fenilcetonuria. Contiene sacarina sódica.

Se debe tener precaución en pacientes con epilepsia y en pacientes con riesgo de convulsión, ya que Levocetirizina puede agravar las crisis.

Los antihistamínicos inhiben la respuesta a las pruebas cutáneas de alergia y se requiere un periodo de lavado (de 3 días) antes de su realización.

Puede aparecer prurito cuando se interrumpe el tratamiento con Levocetirizina, incluso cuando estos síntomas no estaban presentes al inicio del tratamiento. En algunos casos, los síntomas pueden ser intensos y requerir que se reinicie el tratamiento. Los síntomas suelen desaparecer cuando se reinicia el tratamiento.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Embarazo

No hay datos o son limitados relacionados al uso de Levocetirizina en mujeres embarazadas, sin embargo para el compuesto Cetirizina, existe un elevado número de datos en mujeres embarazadas (en más de 1.000 embarazos) que indican que no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal. Los estudios en animales no evidencian efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional / fetal, parto o desarrollo post natal.

En caso necesario, se puede considerar el uso de Levocetirizina durante el embarazo.

Lactancia

Cetirizina, compuesto racémico de Levocetirizina, se excreta en humanos. Por lo tanto, la excreción de Levocetirizina en leche materna es probable. Se pueden observar reacciones adversas en lactantes asociadas con el uso de Levocetirizina. Por lo tanto, se debe tener precaución al prescribir Levocetirizina a mujeres en periodo de lactancia.

Fertilidad

No hay datos clínicos disponibles de Levocetirizina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Ensayos clínicos comparativos no han mostrado evidencias de que Levocetirizina, produzca alteraciones de la atención, de la capacidad de reacción y de la habilidad para conducir a la dosis recomendada.

Sin embargo, algunos pacientes pueden experimentar somnolencia, fatiga y astenia durante su tratamiento con Levocetirizina. Por lo tanto, los pacientes

que vayan a conducir, realizar actividades potencialmente peligrosas o utilizar maquinaria deberán tener en cuenta su respuesta al fármaco.

Dosificación y Grupo Etario: Posología

Adultos y adolescentes a partir de 12 años:

La dosis diaria recomendada es de 5 mg en la noche; 2,5 mg una vez al día por la noche puede ser adecuado para algunos pacientes.

Niños de 6 a 11 años:

La dosis diaria recomendada es de 2.5 mg en la noche; no exceder esta dosis.

Niños de 6 meses a 5 años:

La dosis diaria recomendada es de 1.25 mg en la noche; no exceder esta dosis.

Pacientes de edad avanzada

Se recomienda ajustar la dosis en ancianos con insuficiencia renal de moderada a grave.

Insuficiencia renal

Los intervalos de dosificación se deberán individualizar de acuerdo con la función renal. Consulte la siguiente tabla y ajuste la dosis según proceda. Para utilizar esta tabla de dosificación, es preciso disponer de una estimación del aclaramiento de creatinina (CL_{cr}) del paciente, en ml/min. El valor de CL_{cr} (en ml/min) se puede estimar a partir de la determinación de creatinina en suero (mg/dl) mediante la siguiente fórmula:

$$CL_{Cr} = \frac{[140 - edad(años) \times peso(kg)]}{72 \times creatinina \text{ en suero} \left(\frac{mg}{dl}\right)} \quad (\times 0,85 \text{ para mujeres})$$

Ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal:

insuficiencia renal: Grupo	Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Dosis y frecuencia
Normal	≥ 80	5 mg una vez al día
Leve	50 – 79	5 mg una vez al día
Moderada	30 – 49	5 mg una vez cada 2 días
Grave	< 30	5 mg una vez cada 3 días

Enfermedad renal terminal
– pacientes que precisan < 10
diálisis

Contraindicado

Forma de administración

La solución oral se debe administrar por vía oral y se puede tomar con o sin alimento.

Duración del tratamiento:

La rinitis alérgica intermitente (síntomas experimentados durante menos de cuatro días a la semana o durante menos de cuatro semanas al año) debe tratarse acorde con la enfermedad y su historia; puede interrumpirse el tratamiento una vez los síntomas hayan desaparecido y puede reanudarse de nuevo cuando los síntomas reaparezcan. En el caso de rinitis alérgica persistente (síntomas experimentados durante más de cuatro días a la semana o durante más de cuatro semanas al año) se puede proponer un tratamiento continuo al paciente durante el periodo de exposición a los alérgenos. Existe experiencia clínica con el uso de Levocetirizina durante periodos de tratamiento de al menos 6 meses. En urticaria crónica y rinitis alérgica crónica existe experiencia clínica de hasta un año con el uso de Cetirizina (compuesto racémico).

Efectos Adversos:

Ensayos clínicos

Adultos y adolescentes mayores de 12 años

En los ensayos terapéuticos realizados en hombres y mujeres de 12 a 71 años, el 15,1% de los pacientes del grupo tratado con 5 mg de Levocetirizina presentaron al menos una reacción adversa en comparación con el 11,3% de los pacientes del grupo tratado con placebo. El 91,6 % de esas reacciones adversas al fármaco fueron entre leves y moderadas.

En los ensayos terapéuticos, la tasa de abandono debida a acontecimientos adversos fue de 1,0% (9/935) con 5 mg de Levocetirizina y de 1,8%, (14/771) con placebo.

Los ensayos clínicos terapéuticos con Levocetirizina incluyeron a 935 pacientes, que recibieron la dosis recomendada de 5 mg del medicamento al día. En este conjunto de pacientes, y con un tratamiento de 5 mg de Levocetirizina o placebo, se observaron las siguientes reacciones adversas

relacionadas con el fármaco y con una incidencia igual o superior al 1% (frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$):

Reacciones adversas (WHOART)	Placebo (n= 771)	5 mg de Levocetirizina (n= 935)
Cefalea	25 (3.2%)	24 (2.6%)
Somnolencia	11 (1.4%)	49 (5.2%)
Sequedad de boca	12 (1.6%)	24 (2.6%)
Fatiga	9 (1.2%)	23 (2.5%)

Se observaron otras reacciones adversas poco frecuentes (poco frecuentes $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), como astenia o dolor abdominal.

La incidencia de reacciones adversas sedativas debidas al fármaco, como somnolencia, fatiga y astenia, fueron en conjunto, más frecuentes con 5 mg de Levocetirizina (8,1%) que con placebo (3,1%).

Población Pediátrica

En dos ensayos clínicos controlados con placebo que incluyen pacientes entre 6 - 11 meses y de 1 año a menos de 6 años, 159 pacientes fueron expuestos a Levocetirizina a dosis de 1,25 mg diarios durante 2 semanas y 1,25 mg dos veces al día respectivamente. La incidencia de las siguientes reacciones adversas se notificó con una frecuencia del 1% o mayor para Levocetirizina o placebo.

Clasificación Órgano-Sistema y Reacciones adversas	Placebo (n= 83)	Levocetirizina (n= 159)
Trastornos Gastrointestinales		
Diarrea	0	3 (1.9%)
Vómitos	1 (1.2%)	0 (0.6%)
Estreñimiento	0	2 (1.3%)
Trastornos del sistema nervioso		
Somnolencia	2 (2.4%)	3 (1.9%)
Trastornos Psiquiátricos		
Alteraciones del sueño	0	2 (1.3%)

Se llevaron a cabo ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo en niños de 6 a 12 años de edad, 243 niños fueron expuestos a dosis de 5 mg de Levocetirizina diarios durante periodos que van desde menos de 1 semana hasta 13 semanas. La incidencia de las siguientes reacciones adversas se notificó con una frecuencia del 1% o mayor para Levocetirizina o placebo.

Reacciones adversas	Placebo (n= 240)	5 mg de Levocetirizina (n= 243)
Cefalea	5 (2.4%)	2 (0.8%)
Somnolencia	1 (0.4%)	7 (2.9%)

Como se indica en la sección 4.2 y 4.4, aunque los datos clínicos incluidos en esta sección están disponibles en niños de 6 meses a 12 años, no son suficientes para avalar la administración de este medicamento a lactantes (28 días a 23 meses).

Experiencia Post-comercialización

Las reacciones adversas se describen de acuerdo a la clasificación MedDRA Órgano Sistema y la frecuencia estimada en base a la experiencia post-comercialización. Las frecuencias se definen de la siguiente forma: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico:

Frecuencia no conocida: hipersensibilidad incluyendo anafilaxia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Frecuencia no conocida: aumento del apetito.

Trastornos psiquiátricos:

Frecuencia no conocida: agresión, agitación, alucinación, depresión, insomnio, pensamientos suicidas.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuencia no conocida: convulsión, parestesia, mareos, síncope, temblor, disgeusia.

Trastornos del oído y del laberinto:

Frecuencia no conocida: vértigo.

Trastornos oculares:

Frecuencia no conocida: alteraciones visuales, visión borrosa.

Trastornos cardíacos:

Frecuencia no conocida: palpitaciones, taquicardias.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuencia no conocida: disnea.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuencia no conocida: náuseas, vómitos, diarrea.

Trastornos hepato biliares:

Frecuencia no conocida: hepatitis.

Trastornos renales y urinarios:

Frecuencia no conocida: disuria, retención urinaria.

Trastornos de la piel o del tejido subcutáneo:

Frecuencia no conocida: edema angioneurótico, erupción fija del fármaco, prurito, erupción, urticaria.

Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo:

Frecuencia no conocida: mialgia, artralgia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración:

Frecuencia no conocida: edema.

Exploraciones complementarias:

Frecuencia no conocida: incremento de peso, pruebas de la función hepática alteradas.

Condición de Venta: Con formula facultativa.

3.1.13.2. ETORICOXIB

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo etoricoxib en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

Concentración:

- Cada tableta recubierta contiene Etoricoxib 60 mg.
- Cada tableta recubierta contiene Etoricoxib 90 mg.
- Cada tableta recubierta contiene Etoricoxib 120 mg.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta.

Indicaciones:

Tratamiento de los signos y síntomas de la osteoartritis (OA) y de la artritis reumatoidea (AR). Tratamiento de la espondilitis anquilosante (EA). Tratamiento de la artritis gotosa aguda. Alivio del dolor lumbar. Alivio del dolor agudo. Tratamiento de la dismenorrea primaria. Tratamiento de dolor agudo post operatorio, moderado a severo, asociado a cirugía dental y a cirugía abdominal ginecológica.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los componentes.
- Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.
- Reacciones alérgicas al Ácido Acetil Salicílico o AINES.
- Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica.
- Disfunción ventricular izquierda, hipertensión arterial no controlada.
- Insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA II-IV).
- Enfermedad coronaria, enfermedad arterial periférica y/o Enfermedad cerebrovascular (incluyendo pacientes que han tenido recientemente cirugía de derivación arterial coronaria (bypass) o angioplastia).
- Disfunción hepática grave (albúmina sérica <25 g/l o puntuación de Child-Pugh =10).
- Insuficiencia renal grave (Depuración de creatinina <30 ml/min)
- Menores de 18 años de edad.
- Tercer trimestre de embarazo.

Advertencias y Precauciones:

Advertencias:

- Lactancia
- Insuficiencia hepática moderada.
- Hiperlipidemia.
- Diabetes.
- Fumadores.
- Se recomienda 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.

Precauciones:

Efectos cardiovasculares

Los estudios clínicos sugieren que la clase de medicamentos inhibidores selectivos de la COX-2 pueden estar asociados con un aumento en el riesgo de eventos tromboticos (especialmente IM y accidente cerebrovascular), comparado con placebo y algunos AINEs (naproxeno). Como el riesgo cardiovascular de los inhibidores selectivos de la COX-2 puede aumentar

con la dosis y la duración del tratamiento, debe usarse la menor duración posible y la menor dosis diaria efectiva. La necesidad de alivio sintomático del paciente y su respuesta a la terapia deben ser reevaluados periódicamente.

Los pacientes con factores de riesgo significativos para el desarrollo de eventos cardiovasculares (por ejemplo, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo) deben ser tratados con etoricoxib únicamente después de una consideración cuidadosa.

Los inhibidores selectivos de la COX-2 no son sustitutos de la aspirina para la profilaxis cardiovascular por su falta de efecto en las plaquetas. Ya que etoricoxib es un miembro de esta clase, no inhibe la agregación plaquetaria, y las terapias antiplaquetarias no deben ser discontinuadas.

Efectos gastrointestinales

En pacientes tratados con etoricoxib, se han producido complicaciones del tracto gastrointestinal superior (perforaciones, úlceras o hemorragias); algunas de ellas tuvieron resultados mortales.

Los médicos deben tener en cuenta que algunos pacientes pueden desarrollar úlceras gastrointestinales superiores o sus complicaciones independientemente del tratamiento. Aunque el riesgo de toxicidad gastrointestinal no se elimina con etoricoxib, en los resultados del programa MEDAL se demuestra que en los pacientes tratados con etoricoxib, el riesgo de toxicidad gastrointestinal con etoricoxib 60 mg o 90mg es significativamente menor que con diclofenaco 150mg diarios. En estudios clínicos con ibuprofeno y naproxeno el riesgo de úlceras gastrointestinales superiores detectadas por endoscopia fue menor en los pacientes tratados con etoricoxib 120 mg una vez al día que en los tratados con AINEs no selectivos. Aunque el riesgo de úlceras detectadas por endoscopia fue bajo en los pacientes tratados con etoricoxib 120 mg, fue mayor que en los que recibieron placebo. Han ocurrido úlceras gastrointestinales superiores o sus complicaciones en los pacientes tratados con etoricoxib. Estos eventos pueden ocurrir en cualquier momento durante su uso y sin síntomas de advertencia. Independientemente del tratamiento, se sabe que los pacientes con antecedentes de perforación, úlceras o sangrado (PUS) gastrointestinales, los que utilizan cualquier otro AINE o ácido acetilsalicílico concomitantemente y los mayores de 65 años tienen mayor riesgo de PUS, y por lo tanto, se recomienda precaución en el tratamiento de estos pacientes.

Hay un aumento mayor en el riesgo de efectos adversos gastrointestinales (ulceración gastrointestinal u otra complicación gastrointestinal) con etoricoxib, otros inhibidores selectivos de la COX-2 y los AINEs cuando se usan concomitantemente con ácido acetilsalicílico (aun en dosis bajas). La diferencia relativa en seguridad gastrointestinal entre los inhibidores selectivos de la COX-2 + ácido acetilsalicílico vs. AINEs + ácido acetilsalicílico no ha sido evaluada adecuadamente en estudios clínicos de larga duración.

Efectos renales

Necrosis papilar renal, entre otros daños renales, ha resultado tras la administración a largo plazo de AINEs. Las prostaglandinas renales pueden tener un papel compensador en el mantenimiento de la perfusión renal. Por lo tanto, bajo condiciones de perfusión renal comprometida, la administración de etoricoxib puede disminuir la formación de prostaglandinas y secundariamente el flujo sanguíneo renal y deteriorar así la función renal. Los pacientes con mayor riesgo para esta respuesta son aquellos con disminución significativa de la función renal preexistente, insuficiencia cardíaca descompensada, o cirrosis hepática. En estos pacientes se debe considerar el monitoreo de la función renal.

Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento con etoricoxib en pacientes con deshidratación considerable. Es recomendable rehidratar a esos pacientes antes de iniciar la terapia con etoricoxib.

Retención de líquidos, edema e hipertensión

Como con otros medicamentos que inhiben la síntesis de prostaglandinas, se ha observado retención de líquidos, edema e hipertensión en algunos pacientes tratados con etoricoxib. Se debe tener en cuenta la posibilidad de retención de líquidos, edema o hipertensión cuando se emplee etoricoxib en pacientes con edema, hipertensión o insuficiencia cardíaca preexistentes. Todos los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo etoricoxib pueden ser asociados con la aparición o recurrencia de falla cardíaca.

Etoricoxib puede estar asociado con hipertensión más frecuente y severa que con otros AINEs e inhibidores selectivos de la COX-2, particularmente con dosis altas. Por lo tanto, se debe prestar atención especial al monitoreo de la presión arterial durante el tratamiento con etoricoxib. Si la presión

sanguínea aumenta significativamente, se debe considerar un tratamiento alternativo.

Efectos hepáticos

En los estudios clínicos se han reportado aumentos de la alanina-aminotransferasa (ALT) y/o de la aspartato-aminotransferasa (AST) (aproximadamente tres o más veces el límite superior normal) en aproximadamente 1% de los pacientes en estudios clínicos tratados hasta por un año con etoricoxib 30, 60 y 90 mg diarios. En los grupos de comparación de tratamientos activos de los estudios clínicos, la incidencia de estos aumentos de la ALT y la AST fue similar en los pacientes tratados con etoricoxib 60 y 90 mg diarios y en los tratados con naproxeno 1000mg diarios, pero notablemente menor que en los tratados con diclofenaco. Estos aumentos se resolvieron en los pacientes tratados con etoricoxib, solucionándose en aproximadamente la mitad de los casos mientras los pacientes continuaron con la terapia. En estudios clínicos controlados de etoricoxib 30 mg al día versus ibuprofeno 2400 mg al día o celecoxib 200 mg al día, la incidencia de elevación de ALT o AST, fue similar.

En un paciente con síntomas y/o signos que sugieran disfunción hepática o que haya tenido una prueba de función hepática anormal se debe investigar si persiste esta anormalidad. Si la anormalidad de la función hepática persiste (al triple o más del límite superior), se debe discontinuar etoricoxib.

Reacciones cutáneas graves

Asociadas al uso de AINES y de algunos inhibidores selectivos de la COX-2, durante la vigilancia post comercialización, se han reportado, muy raramente, serias reacciones cutáneas, algunas fatales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica. Parece que los pacientes están en mayor riesgo de estas reacciones temprano en el curso del tratamiento: el inicio de la reacción aparece en la mayoría de casos dentro del primer mes de tratamiento. Reacciones serias de hipersensibilidad (así como anafilaxis y edema angioneurótico) han sido reportadas en pacientes que reciben etoricoxib. Algunos inhibidores selectivos de la COX-2 han sido asociados con un aumento en el riesgo de reacciones cutáneas en pacientes con historial de alergias medicamentosas. Etoricoxib debe ser discontinuado en la primera señal de erupción cutánea, lesiones mucosas y cualquier otro síntoma de hipersensibilidad.

General

Etoricoxib debe ser empleado con precaución en pacientes que han experimentado previamente ataques asmáticos agudos, urticaria o rinitis, generados por salicilatos o inhibidores no selectivos de la ciclo – oxigenasa. Debido a que la fisiopatología de estas reacciones es desconocida, los médicos deberán evaluar los beneficios potenciales al prescribir etoricoxib Vs. los riesgos potenciales asociados.

Se debe mantener una supervisión médica apropiada cuando se utilice etoricoxib en pacientes de edad avanzada y en pacientes con disfunción renal, hepática y cardíaca. Si estos pacientes sufren deterioro durante el tratamiento se deben tomar medidas apropiadas incluyendo discontinuación de la terapia.

Etoricoxib puede enmascarar la fiebre, la cual es un signo de infección. El médico debe tener esto en cuenta al utilizar etoricoxib en pacientes que están siendo tratados por infecciones.

Se debe tener precaución cuando se administra concomitantemente etoricoxib con warfarina u otros anticoagulantes orales.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre embarazos expuestos a etoricoxib. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Se desconocen los riesgos potenciales en humanos durante el embarazo.

Los datos de estudios epidemiológicos sugieren un mayor riesgo de aborto espontáneo después del uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandina en el primer y segundo trimestre del embarazo. Durante el primer y segundo trimestre de la gestación, no se debe administrar etoricoxib a no ser que se considere estrictamente necesario.

Etoricoxib, al igual que otras especialidades farmacéuticas que inhiben la síntesis de prostaglandinas, puede causar inercia uterina, insuficiencia renal fetal y cierre prematuro del conducto arterioso durante el último trimestre. Etoricoxib está contraindicado en el tercer trimestre de embarazo.

Lactancia

Se desconoce si etoricoxib se excreta en la leche materna. Etoricoxib se excreta en la leche de ratas lactantes. No se recomienda el uso de etoricoxib durante la lactancia.

Fertilidad

No se recomienda el uso de etoricoxib, ni el de cualquier fármaco con capacidad conocida para inhibir la COX-2, en mujeres que intentan concebir.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los pacientes que presenten mareo, vértigo o somnolencia mientras toman etoricoxib deben evitar la conducción de vehículos y el manejo de máquinas.

Dosificación y Grupo Etario:

Etoricoxib se administra por vía oral. Etoricoxib puede tomarse con o sin alimentos. Etoricoxib debe ser administrado por el periodo más corto de duración y con la más baja dosis diaria efectiva.

Osteoartritis:

La dosis recomendada es 30 mg una vez al día. En algunos pacientes con insuficiente alivio de los síntomas, incrementar la dosis a 60 mg una vez al día puede aumentar la eficacia. En ausencia de un aumento en el beneficio terapéutico, deben considerarse otras opciones terapéuticas.

Artritis reumatoidea:

La dosis recomendada es de 60 mg o 90 mg una vez al día. La dosis mínima efectiva diaria es 60 mg una vez al día. En algunos pacientes, 90 mg una vez al día puede proporcionar un mayor beneficio terapéutico.

Espondilitis anquilosante:

La dosis recomendada es 60 mg o 90 mg una vez al día. La dosis mínima efectiva diaria es 60 mg una vez al día. En algunos pacientes, 90 mg una vez al día puede proporcionar un mayor beneficio terapéutico.

Dolor Agudo:

Para condiciones de dolor agudo, la dosis recomendada es 90 mg o 120 mg una vez al día. Etoricoxib debe ser usado solamente para el periodo sintomático agudo hasta un máximo de 8 días.

Artritis gotosa aguda:

La dosis recomendada es 120 mg una vez al día

Dismenorrea primaria:

La dosis recomendada es 120 mg una vez al día.

Dolor dental post-operatorio:

La dosis recomendada es 90 mg una vez al día.

Dolor ginecológico post-operatorio:

La dosis recomendada 90 mg una vez al día. La dosis inicial debe ser administrada poco antes de la cirugía. La dosis puede ser incrementada a un máximo de 120 mg una vez al día.

Las dosis mayores a las recomendadas para cada indicación no han demostrado tener mayor eficacia o no han sido estudiadas. Por lo tanto:

La dosis para Osteoartritis no debe exceder los 60 mg diarios

La dosis para Artritis Reumatoidea no debe exceder los 90 mg diarios.

La dosis para Espondilitis anquilosante no debe exceder los 90 mg diarios.

La dosis para Dolor agudo no debe exceder los 120 mg diarios.

La dosis para Dolor agudo y dismenorrea primaria no debe exceder los 120 mg diarios

La dosis para Dolor agudo postoperatorio por cirugía dental no debe exceder los 90 mg diarios.

La dosis para Dolor agudo postoperatorio por cirugía ginecológica no debe exceder los 120 mg diarios.

Ya que el riesgo cardiovascular de los inhibidores selectivos de la COX-2 puede aumentar con la dosis y la duración del tratamiento, debe usarse la menor duración posible y la menor dosis diaria efectiva. La necesidad de alivio sintomático del paciente y la respuesta a la terapia deben ser reevaluados periódicamente.

Edad avanzada, sexo, raza:

No es necesario hacer ajuste de la dosis de Etoricoxib en pacientes de edad avanzada, ni basado en sexo o raza.

Insuficiencia hepática:

En los pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh de 5-6) no se debe exceder la dosis de 60 mg una vez al día. En los pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7-9) se debe disminuir la dosis; no se debe exceder una dosis de 60 mg un día sí otro no. No hay datos clínicos ni farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática severa (puntuación de Child-Pugh >9), por lo tanto, su uso está contraindicado en estos pacientes.

Insuficiencia renal:

El uso de Etoricoxib está contraindicado en pacientes con enfermedad renal avanzada (depuración de creatinina <30 mL/min). No es necesario hacer ningún ajuste de la dosis en los pacientes con grados menores de insuficiencia renal (depuración de creatinina ≥30 mL/min.).

Población pediátrica:

Etoricoxib está contraindicado en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Vía de Administración: Oral.

Interacciones:

Interacciones farmacodinámicas

Anticoagulantes orales: en sujetos estabilizados con un tratamiento crónico con warfarina, la administración de 120 mg diarios de etoricoxib se asoció a un aumento aproximado del 13 % del índice de tiempo de protrombina INR (International Normalised Ratio). Por consiguiente, en los pacientes tratados con anticoagulantes orales debe monitorizarse minuciosamente el tiempo de protrombina INR, especialmente en los primeros días tras el inicio de tratamiento con etoricoxib o tras el cambio de dosis de etoricoxib.

Diuréticos, inhibidores de la ECA y antagonistas de la angiotensina II: los AINEs pueden reducir el efecto de los diuréticos y de otros fármacos antihipertensivos. En algunos pacientes con función renal comprometida (p. ej., pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con la función renal comprometida), la administración conjunta de un inhibidor de la ECA o un antagonista de los receptores de la angiotensina II y agentes que inhiben la ciclooxigenasa puede dar lugar a un mayor deterioro de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, que es generalmente

reversible. Estas interacciones se deben considerar en pacientes que toman etoricoxib concomitantemente con inhibidores de la ECA o antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Por tanto, la combinación debe administrarse con precaución, especialmente en personas de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y debe considerarse la vigilancia de la función renal después de iniciar el tratamiento concomitante, y, en lo sucesivo, periódicamente.

Ácido acetilsalicílico: en un estudio en sujetos sanos, en el estado estacionario, etoricoxib 120 mg una vez al día no tuvo efecto sobre la actividad antiplaquetaria del ácido acetilsalicílico (81 mg una vez al día). Etoricoxib puede utilizarse concomitantemente con ácido acetilsalicílico a las dosis utilizadas para la profilaxis cardiovascular (dosis baja de ácido acetilsalicílico). Sin embargo, la administración concomitante de dosis bajas de ácido acetilsalicílico con etoricoxib puede dar lugar a un mayor número de úlceras gastrointestinales u otras complicaciones en comparación con el uso de etoricoxib solo. No se recomienda la administración concomitante de etoricoxib con dosis de ácido acetilsalicílico superiores a las de la profilaxis cardiovascular o con otros AINEs.

Ciclosporina y tacrolimus: aunque esta interacción no se ha estudiado con etoricoxib, la administración conjunta de ciclosporina o tacrolimus con cualquier AINE puede aumentar el efecto nefrotóxico de ciclosporina o tacrolimus. Debe monitorizarse la función renal cuando etoricoxib y cualquiera de estos fármacos se usan en combinación.

Interacciones farmacocinéticas

El efecto de etoricoxib sobre la farmacocinética de otros fármacos

Litio: los AINEs disminuyen la excreción renal de litio y por tanto aumentan los niveles plasmáticos de litio. Puede ser necesario vigilar estrechamente el litio sanguíneo y ajustar la dosis de litio mientras se esté tomando la combinación y cuando se interrumpa el AINE.

Metotrexato: dos estudios investigaron los efectos de etoricoxib 60, 90 ó 120 mg, administrado una vez al día durante siete días en pacientes que recibían dosis de metotrexato de 7,5 a 20 mg una vez a la semana para la artritis reumatoide. Etoricoxib a 60 y 90 mg no tuvo efecto sobre las concentraciones plasmáticas de metotrexato o el aclaramiento renal. En un

estudio, etoricoxib 120 mg no tuvo efecto, pero en el otro estudio, etoricoxib 120 mg aumentó las concentraciones plasmáticas de metotrexato en un 28% y redujo el aclaramiento renal de metotrexato en un 13%. Se recomienda monitorizar adecuadamente la toxicidad relacionada con metotrexato cuando se administra concomitantemente etoricoxib y metotrexato.

Anticonceptivos orales: Etoricoxib 60 mg administrado concomitantemente con un anticonceptivo oral que contenía 35 microgramos de etinilestradiol (EE) y 0,5 a 1 mg de noretisterona durante 21 días aumentó el AUC_{0-24h} del estado estacionario del EE en un 37%. Etoricoxib 120 mg administrado con el mismo anticonceptivo oral, concomitantemente o separados por un intervalo de 12 horas, aumentó el AUC_{0-24h} del estado estacionario del EE del 50 al 60%. Debe considerarse este aumento en la concentración de EE cuando se elija un anticonceptivo oral para utilizar con etoricoxib. Un aumento en la exposición de EE puede incrementar la incidencia de acontecimientos adversos asociados a anticonceptivos orales (p. ej., acontecimientos tromboembólicos venosos en mujeres de riesgo).

Terapia hormonal sustitutiva (THS): la administración de etoricoxib 120 mg con terapia hormonal sustitutiva que contenía estrógenos conjugados (0,625 mg de Premarin) durante 28 días, aumentó el AUC_{0-24h} medio del estado estacionario de la estrona (41%), equilina (76%) y 17-β-estradiol (22%) no conjugados. No se ha estudiado el efecto de las dosis crónicas recomendadas de etoricoxib (30, 60 y 90 mg). Los efectos de etoricoxib 120 mg sobre la exposición (AUC_{0-24h}) a estos componentes estrogénicos de Premarin fue menos de la mitad de la observada cuando Premarin se administró solo, y la dosis se aumentó de 0,625 a 1,25 mg. Se desconoce el significado clínico de estos aumentos y no se estudiaron dosis superiores de Premarin en combinación con etoricoxib. Se deben tener en consideración estos aumentos de la concentración estrogénica al elegir terapia hormonal post-menopáusica para usar con etoricoxib, porque el aumento en la exposición estrogénica podría aumentar el riesgo de acontecimientos adversos asociados a la terapia hormonal sustitutiva.

Prednisona/prednisolona: en estudios de interacción farmacológica, etoricoxib no tuvo efectos clínicamente importantes en la farmacocinética de prednisona/prednisolona.

Digoxina: etoricoxib 120 mg administrado una vez al día durante 10 días a voluntarios sanos no alteró el AUC_{0-24h} plasmático del estado estacionario o

la eliminación renal de digoxina. Hubo un aumento en la C_{max} de digoxina (aproximadamente del 33%). Este aumento no es generalmente importante para la mayoría de los pacientes. Sin embargo, los pacientes con un alto riesgo de presentar toxicidad por digoxina deben ser monitorizados cuando se administren concomitantemente etoricoxib y digoxina.

Efecto de etoricoxib sobre fármacos metabolizados por sulfotransferasas

Etoricoxib es un inhibidor de la actividad de la sulfotransferasa humana, particularmente la *SULT1E1*, y se ha demostrado que aumenta las concentraciones séricas de etinilestradiol. Mientras que el conocimiento sobre los efectos de múltiples sulfotransferasas es actualmente limitado, y las consecuencias clínicas para muchos fármacos todavía están siendo investigadas, puede ser prudente tener precaución cuando se administre etoricoxib concomitantemente con otros fármacos que sean metabolizados principalmente por sulfotransferasas humanas (p. ej., salbutamol oral y minoxidil).

Efecto de etoricoxib sobre fármacos metabolizados por isoenzimas del CYP

Según los estudios *in vitro*, no cabe esperar que etoricoxib inhiba los citocromos P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4. En un estudio en sujetos sanos, la administración diaria de etoricoxib 120 mg no alteró la actividad del CYP3A4 hepático, determinada por la prueba del aliento con eritromicina.

Efectos de otros fármacos sobre la farmacocinética de etoricoxib

La vía principal del metabolismo de etoricoxib es dependiente de las enzimas CYP. El CYP3A4 parece contribuir al metabolismo de etoricoxib *in vivo*. Los estudios *in vitro* indican que el CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 y CYP2C19 también pueden catalizar la principal vía metabólica, pero, cuantitativamente, sus funciones no se han estudiado *in vivo*.

Ketoconazol: ketoconazol, un inhibidor potente del CYP3A4, administrado a voluntarios sanos, a dosis de 400 mg una vez al día durante 11 días, no tuvo ningún efecto clínicamente importante en la farmacocinética de la dosis única de 60 mg de etoricoxib (aumento del AUC del 43%).

Rifampicina: la administración conjunta de etoricoxib con rifampicina, un inductor potente de las enzimas del CYP, produjo una disminución del 65% en las concentraciones plasmáticas de etoricoxib. Esta interacción podría producir la reaparición de los síntomas cuando etoricoxib se administra conjuntamente con rifampicina. Mientras que esta información podría sugerir un aumento de la dosis, no se han estudiado dosis de etoricoxib superiores a las mencionadas para cada indicación en combinación con rifampicina, y por tanto no se recomiendan.

Efectos Adversos:

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de etoricoxib fue evaluada en ensayos clínicos en 9.295 individuos, incluyendo 6.757 pacientes con artrosis, artritis reumatoide, lumbago crónico o espondilitis anquilosante (aproximadamente 600 pacientes con artrosis o artritis reumatoide fueron tratados durante un año o más).

En estudios clínicos, el perfil de reacciones adversas fue similar en pacientes con artrosis o artritis reumatoide tratados con etoricoxib durante 1 año o más.

En un estudio clínico de artritis gotosa aguda, se administró a los pacientes etoricoxib 120 mg una vez al día durante ocho días. El perfil de acontecimientos adversos en este estudio fue similar en términos generales al comunicado en los estudios combinados de artrosis, AR y lumbago crónico.

En un programa de seguridad cardiovascular de los datos agrupados de tres ensayos controlados con un comparador activo, 17.412 pacientes con artrosis o artritis reumatoide recibieron tratamiento con etoricoxib (60 mg o 90 mg) durante un periodo medio de aproximadamente 18 meses.

En ensayos clínicos en dolor dental agudo postoperatorio en los que se incluyeron 614 pacientes tratados con etoricoxib (90 mg ó 120 mg), el perfil de acontecimientos adversos en estos ensayos fue generalmente similar al comunicado en los ensayos combinados de artrosis, AR y lumbago crónico.

Tabla de reacciones adversas

En estudios clínicos realizados en pacientes tratados con 30 mg, 60 mg o 90 mg de etoricoxib, hasta la dosis recomendada, durante un periodo de hasta 12 semanas; en los estudios del Programa MEDAL durante un periodo de hasta tres años y medio; en estudios a corto plazo en dolor agudo durante un periodo de hasta 7 días; o en la experiencia tras la comercialización, se comunicaron las siguientes reacciones adversas, con una incidencia mayor que placebo en pacientes con artrosis, artritis reumatoide, lumbago crónico o espondilitis anquilosante (ver Tabla 1):

Tabla 1:

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacciones adversas	Categoría de la frecuencia*
Infecciones e infestaciones	osteitis alveolar	Frecuentes
	gastroenteritis, infección respiratoria alta, infección del tracto urinario	Poco frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	anemia (principalmente asociada a sangrado gastrointestinal), leucopenia, trombocitopenia	Poco frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	hipersensibilidad [‡] [§]	Poco frecuentes
	angioedema/reacciones anafilácticas /anafilactoides incluyendo shock [‡]	Raras
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	edema/retención de líquidos	Frecuentes
	apetito aumentado o disminuido, ganancia de peso	Poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos	ansiedad, depresión, disminución de la agudeza mental, alucinaciones [‡]	Poco frecuentes
	confusión [‡] , inquietud [‡]	Raras
Trastornos del sistema nervioso	mareo, cefalea	Frecuentes
	disgeusia, insomnio, parestesias/hipoestesia, somnolencia	Poco frecuentes
Trastornos oculares	visión borrosa, conjuntivitis	Poco frecuentes
Trastornos del oído y del laberinto	acúfenos, vértigo	Poco frecuentes
Trastornos cardiacos	palpitaciones, arritmia [‡]	Frecuentes
	fibrilación auricular, taquicardia [‡] , insuficiencia cardiaca congestiva, cambios inespecíficos en el ECG, angina de pecho [‡] , infarto de miocardio [§]	Poco frecuentes

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacciones adversas	Categoría de la frecuencia*
Trastornos vasculares	hipertensión	Frecuentes
	rubefacción, accidente cerebrovascular [§] , accidente isquémico transitorio, crisis hipertensiva [‡] , vasculitis [‡]	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	broncoespasmo [‡]	Frecuentes
	tos, disnea, epistaxis	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	dolor abdominal	Muy frecuentes
	estreñimiento, flatulencia, gastritis, ardor de estómago/reflujo ácido, diarrea, dispepsia/malestar epigástrico, náuseas, vómitos, esofagitis, úlcera bucal	Frecuentes
	distensión abdominal, cambio en el patrón del movimiento intestinal, boca seca, úlcera gastroduodenal, úlceras pépticas incluyendo perforación y sangrado gastrointestinal, síndrome del intestino irritable, pancreatitis [‡]	Poco frecuentes
Trastornos hepatobiliares	ALT elevada, AST elevada	Frecuentes
	hepatitis [‡]	Raras
	insuficiencia hepática [‡] , ictericia [‡]	Raras [†]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	equimosis	Frecuentes
	edema facial, prurito, erupción, eritema [‡] , urticaria [‡]	Poco frecuentes
	síndrome de Stevens-Johnson [‡] , necrolisis epidérmica tóxica [‡] , erupción fija medicamentosa [‡]	Raras [†]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	calambre/espasmo muscular, dolor musculoesquelético/rigidez musculoesquelética	Poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios	proteinuria, creatinina elevada en suero, fallo renal/insuficiencia renal [‡]	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	astenia/ fatiga, enfermedad tipo gripal	Frecuentes
	dolor torácico	Poco frecuentes
Exploraciones	nitrógeno uréico elevado en sangre,	Poco frecuentes

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacciones adversas	Categoría de la frecuencia*
complementarias	creatinfosfoquinasa aumentada, hiperpotasemia, ácido úrico aumentado	
	sodio disminuido en sangre	Raras

*Categoría de la frecuencia: definida para cada experiencia adversa según la incidencia notificada en la base de datos de ensayos clínicos: 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 ($<1/10.000$).

‡ Se identificó esta reacción adversa a través de la vigilancia tras la comercialización. Su frecuencia notificada se ha estimado en base a la frecuencia más alta observada entre los datos de los ensayos clínicos combinados por indicación y por dosis aprobada.

†La categoría de la frecuencia "Raras" se definió según la guía sobre el Resumen de las Características del Producto (RCP) (rev. 2, Sept 2009) en base a un límite superior estimado del 95% de intervalo de confianza para 0 acontecimientos dado el número de pacientes tratados con Acoxxel en el análisis de los datos Fase III combinados por dosis e indicación ($n=15.470$).

‡ Hipersensibilidad incluye los términos "alergia", "alergia a medicamentos", "hipersensibilidad a fármaco", "hipersensibilidad", "hipersensibilidad NEOM", "reacción de hipersensibilidad" y "alergia no especificada".

§ Mediante el análisis de los estudios clínicos a largo plazo, controlados con placebo y con tratamiento activo, se ha asociado a los inhibidores selectivos de la COX-2 con un mayor riesgo de acontecimientos arteriales trombóticos graves, incluyendo infarto de miocardio e ictus. Según datos existentes, el aumento absoluto del riesgo para estos acontecimientos es poco probable que supere el 1% al año (poco frecuentes).

Se han comunicado las siguientes reacciones adversas graves asociadas con el uso de AINEs y no pueden ser excluidas para etoricoxib: nefrotoxicidad incluyendo nefritis intersticial y síndrome nefrótico.

Condición de Venta: Con formula facultativa.

3.1.13.3. LEVOCETIRIZINA CLORHIDRATO

Radicado : 2016035980

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo levocetirizina clorhidrato en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración:

Cada 100 ml de jarabe contienen Levocetirizina clorhidrato 0.05 mg.

Forma farmacéutica:

Jarabe

Indicaciones:

Tratamiento de síntomas asociados a enfermedades alérgicas como rinitis alérgica estacional (incluyendo los síntomas oculares), rinitis alérgica perenne, urticaria crónica idiopática.

Contraindicaciones:

- Contraindicado en pacientes con historia de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la formulación o a cualquier derivado piperazínico.
- Pacientes con insuficiencia renal grave o terminal (aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/min) y/o en hemodiálisis.
- Niños de 6 meses a 11 años de edad con deterioro de la función renal.
- Por contener aspartame está contraindicado en pacientes con fenilcetonuria.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Se recomienda precaución con la ingesta de alcohol.

Se debe tener precaución en los pacientes con factores predisponentes de retención urinaria (p.ej. Lesión de la médula espinal, hiperplasia prostática) dado que la Levocetirizina puede aumentar el riesgo de retención urinaria.

No se recomienda en niños la administración de Levocetirizina a lactantes y niños menores de 2 años.

Por contener aspartame no se debe administrar a pacientes con fenilcetonuria. Contiene sacarina sódica.

Se debe tener precaución en pacientes con epilepsia y en pacientes con riesgo de convulsión, ya que Levocetirizina puede agravar las crisis. Los antihistamínicos inhiben la respuesta a las pruebas cutáneas de alergia y se requiere un periodo de lavado (de 3 días) antes de su realización. Puede aparecer prurito cuando se interrumpe el tratamiento con Levocetirizina, incluso cuando estos síntomas no estaban presentes al inicio del tratamiento. En algunos casos, los síntomas pueden ser intensos y requerir que se reinicie el tratamiento. Los síntomas suelen desaparecer cuando se reinicia el tratamiento.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Embarazo

No hay datos o son limitados relacionados al uso de Levocetirizina en mujeres embarazadas, sin embargo para el compuesto Cetirizina, existe un elevado número de datos en mujeres embarazadas (en más de 1.000 embarazos) que indican que no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal. Los estudios en animales no evidencian efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional / fetal, parto o desarrollo post natal.

En caso necesario, se puede considerar el uso de Levocetirizina durante el embarazo.

Lactancia

Cetirizina, compuesto racémico de Levocetirizina, se excreta en humanos. Por lo tanto, la excreción de Levocetirizina en leche materna es probable. Se pueden observar reacciones adversas en lactantes asociadas con el uso de Levocetirizina. Por lo tanto, se debe tener precaución al prescribir Levocetirizina a mujeres en periodo de lactancia.

Fertilidad

No hay datos clínicos disponibles de Levocetirizina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Ensayos clínicos comparativos no han mostrado evidencias de que Levocetirizina, produzca alteraciones de la atención, de la capacidad de reacción y de la habilidad para conducir a la dosis recomendada.

Sin embargo, algunos pacientes pueden experimentar somnolencia, fatiga y astenia durante su tratamiento con Levocetirizina. Por lo tanto, los pacientes que vayan a conducir, realizar actividades potencialmente peligrosas o utilizar maquinaria deberán tener en cuenta su respuesta al fármaco.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología

Adultos y adolescentes a partir de 12 años:

La dosis diaria recomendada es de 5 mg en la noche; 2,5 mg una vez al día por la noche puede ser adecuado para algunos pacientes.

Niños de 6 a 11 años:

La dosis diaria recomendada es de 2.5 mg en la noche; no exceder esta dosis.

Niños de 6 meses a 5 años:

La dosis diaria recomendada es de 1.25 mg en la noche; no exceder esta dosis.

Pacientes de edad avanzada

Se recomienda ajustar la dosis en ancianos con insuficiencia renal de moderada a grave.

Insuficiencia renal

Los intervalos de dosificación se deberán individualizar de acuerdo con la función renal. Consulte la siguiente tabla y ajuste la dosis según proceda. Para utilizar esta tabla de dosificación, es preciso disponer de una estimación del aclaramiento de creatinina (CL_{cr}) del paciente, en ml/min. El valor de CL_{cr} (en ml/min) se puede estimar a partir de la determinación de creatinina en suero (mg/dl) mediante la siguiente fórmula:

$$CL_{Cr} = \frac{[140 - edad(años)] \times peso(kg)}{72 \times creatinina \text{ en suero}(\frac{mg}{dl})} \text{ (x 0,85 para mujeres)}$$

Ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal:

insuficiencia renal: Grupo	Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Dosis y frecuencia
Normal	≥ 80	5 mg una vez al día
Leve	50 – 79	5 mg una vez al día

Moderada	30 – 49	5 mg una vez cada 2 días
Grave	< 30	5 mg una vez cada 3 días
Enfermedad renal terminal – pacientes que precisan diálisis	< 10	Contraindicado

Forma de administración

La solución oral se debe administrar por vía oral y se puede tomar con o sin alimento.

Duración del tratamiento:

La rinitis alérgica intermitente (síntomas experimentados durante menos de cuatro días a la semana o durante menos de cuatro semanas al año) debe tratarse acorde con la enfermedad y su historia; puede interrumpirse el tratamiento una vez los síntomas hayan desaparecido y puede reanudarse de nuevo cuando los síntomas reaparezcan. En el caso de rinitis alérgica persistente (síntomas experimentados durante más de cuatro días a la semana o durante más de cuatro semanas al año) se puede proponer un tratamiento continuo al paciente durante el periodo de exposición a los alérgenos. Existe experiencia clínica con el uso de Levocetirizina durante periodos de tratamiento de al menos 6 meses. En urticaria crónica y rinitis alérgica crónica existe experiencia clínica de hasta un año con el uso de Cetirizina (compuesto racémico).

Efectos Adversos:

Ensayos clínicos

Adultos y adolescentes mayores de 12 años

En los ensayos terapéuticos realizados en hombres y mujeres de 12 a 71 años, el 15,1% de los pacientes del grupo tratado con 5 mg de Levocetirizina presentaron al menos una reacción adversa en comparación con el 11,3% de los pacientes del grupo tratado con placebo. El 91,6 % de esas reacciones adversas al fármaco fueron entre leves y moderadas.

En los ensayos terapéuticos, la tasa de abandono debida a acontecimientos adversos fue de 1,0% (9/935) con 5 mg de Levocetirizina y de 1,8%, (14/771) con placebo.

Los ensayos clínicos terapéuticos con Levocetirizina incluyeron a 935 pacientes, que recibieron la dosis recomendada de 5 mg del medicamento al día. En este conjunto de pacientes, y con un tratamiento de 5 mg de Levocetirizina o placebo, se observaron las siguientes reacciones adversas

relacionadas con el fármaco y con una incidencia igual o superior al 1% (frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$):

Reacciones adversas (WHOART)	Placebo (n= 771)	5 mg de Levocetirizina (n= 935)
Cefalea	25 (3.2%)	24 (2.6%)
Somnolencia	11 (1.4%)	49 (5.2%)
Sequedad de boca	12 (1.6%)	24 (2.6%)
Fatiga	9 (1.2%)	23 (2.5%)

Se observaron otras reacciones adversas poco frecuentes (poco frecuentes $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), como astenia o dolor abdominal.

La incidencia de reacciones adversas sedativas debidas al fármaco, como somnolencia, fatiga y astenia, fueron en conjunto, más frecuentes con 5 mg de Levocetirizina (8,1%) que con placebo (3,1%).

Población Pediátrica

En dos ensayos clínicos controlados con placebo que incluyen pacientes entre 6 - 11 meses y de 1 año a menos de 6 años, 159 pacientes fueron expuestos a Levocetirizina a dosis de 1,25 mg diarios durante 2 semanas y 1,25 mg dos veces al día respectivamente. La incidencia de las siguientes reacciones adversas se notificó con una frecuencia del 1% o mayor para Levocetirizina o placebo.

Clasificación Órgano-Sistema y Reacciones adversas	Placebo (n= 83)	Levocetirizina (n= 159)
Trastornos Gastrointestinales		
Diarrea	0	3 (1.9%)
Vómitos	1 (1.2%)	(0.6%)
Estreñimiento	0	2 (1.3%)
Trastornos del sistema nervioso		
Somnolencia	2 (2.4%)	3 (1.9%)
Trastornos Psiquiátricos		
Alteraciones del sueño	0	2 (1.3%)

Se llevaron a cabo ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo en niños de 6 a 12 años de edad, 243 niños fueron expuestos a dosis de 5 mg de Levocetirizina diarios durante periodos que van desde menos de 1 semana hasta 13 semanas. La incidencia de las siguientes reacciones adversas se notificó con una frecuencia del 1% o mayor para Levocetirizina o placebo.

Reacciones adversas	Placebo (n= 240)	5 mg de Levocetirizina (n= 243)
Cefalea	5 (2.4%)	2 (0.8%)
Somnolencia	1 (0.4%)	7 (2.9%)

Como se indica en la sección 4.2 y 4.4, aunque los datos clínicos incluidos en esta sección están disponibles en niños de 6 meses a 12 años, no son suficientes para avalar la administración de este medicamento a lactantes (28 días a 23 meses).

Experiencia Post-comercialización

Las reacciones adversas se describen de acuerdo a la clasificación MedDRA Órgano Sistema y la frecuencia estimada en base a la experiencia post-comercialización. Las frecuencias se definen de la siguiente forma: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

- **Trastornos del sistema inmunológico:**
Frecuencia no conocida: hipersensibilidad incluyendo anafilaxia.
- **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:**
Frecuencia no conocida: aumento del apetito.
- **Trastornos psiquiátricos:**
Frecuencia no conocida: agresión, agitación, alucinación, depresión, insomnio, pensamientos suicidas.
- **Trastornos del sistema nervioso:**
Frecuencia no conocida: convulsión, parestesia, mareos, síncope, temblor, disgeusia.
- **Trastornos del oído y del laberinto:**
Frecuencia no conocida: vértigo.
- **Trastornos oculares:**
Frecuencia no conocida: alteraciones visuales, visión borrosa.
- **Trastornos cardíacos:**
Frecuencia no conocida: palpitaciones, taquicardias.
- **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:**
Frecuencia no conocida: disnea.
- **Trastornos gastrointestinales:**
Frecuencia no conocida: náuseas, vómitos, diarrea.
- **Trastornos hepatobiliares:**
Frecuencia no conocida: hepatitis.
- **Trastornos renales y urinarios:**

- Frecuencia no conocida: disuria, retención urinaria.**
- **Trastornos de la piel o del tejido subcutáneo:**
Frecuencia no conocida: edema angioneurótico, erupción fija del fármaco, prurito, erupción, urticaria.
 - **Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo:**
Frecuencia no conocida: mialgia, artralgia.
 - **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración:**
Frecuencia no conocida: edema.
 - **Exploraciones complementarias:**
Frecuencia no conocida: incremento de peso, pruebas de la función hepática alteradas.

Condición de Venta: Con formula facultativa.

Adicionalmente, la concentración de principio activo y forma farmacéutica fueron incluidos en Norma Farmacológica 3.0.0.0.N10, mediante Acta No. 10 de 2015, numeral 3.1.7.6.

3.1.13.4. PROPIONATO DE FLUTICASONA

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo propionato de fluticasona en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Expediente: 20037019

Forma farmacéutica:

Crema

Composición: Cada gramo de crema contiene 0,5 mg de propionato de fluticasona

Via de administracion: tópica

Indicaciones:

Tratamiento de dermatosis inflamatorias. Es un corticosteroide tópico potente indicado en adultos, niños e infantes de 3 meses de edad o más para

el alivio de las manifestaciones inflamatorias y pruriginosas de las dermatosis que responden a los corticosteroides

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Las siguientes condiciones no deben ser tratadas con propionato de fluticasona:

- Infecciones cutáneas no tratadas
- Rosácea
- Acné vulgar
- Dermatitis perioral
- Infecciones virales cutáneas primarias (p. Ej. Herpes simple, varicela)
- Infecciones bacterianas
- Infecciones primarias causadas por hongos y levaduras
- Prurito perianal y genital
- Prurito cuando no exista inflamación
- Ulceración de la piel
- Atrofia de la piel
- Fragilidad de los vasos cutáneos
- Ictiosis
- Dermatitis juvenil
- Dermatitis en niños menores de 3 meses de edad, incluyendo dermatitis y erupciones del pañal
- Heridas ulceradas.

Precauciones y advertencias

Propionato de fluticasona debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad local a los corticosteroides o a cualquiera de los excipientes de la preparación.

Las reacciones de hipersensibilidad local pueden parecerse a los síntomas de la enfermedad que se está tratando.

Las manifestaciones de hipercortisolismo (síndrome de cushing) y la supresión reversible del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA), pueden provocar en algunos individuos insuficiencia de glucocorticosteroides como resultado de un incremento en la absorción sistémica de esteroides tópicos. Si se observa cualquiera de las condiciones anteriores, interrumpir el tratamiento de forma gradual mediante la reducción de la frecuencia de aplicación o sustituyendo el corticoide por otro de menor potencia. La

interrupción brusca del tratamiento, puede provocar insuficiencia de glucocorticosteroides.

Los factores de riesgo que pueden incrementar los efectos sistémicos son:

- Potencia y formulación del esteroide tópico
- Duración de la exposición
- Aplicación en una gran superficie
- Uso en zonas oclusivas de la piel (p. Ej. Áreas intertriginosas o cubiertas por material oclusivo. En niños, el pañal puede actuar como material oclusivo)
- Incremento en la hidratación del estrato córneo
- Uso en zonas donde la piel es fina, como la cara
- Uso en piel dañada u otras condiciones donde la barrera cutánea pueda estar alterada
- En comparación con los adultos, los niños y lactantes pueden absorber proporcionalmente mayores cantidades de corticosteroides tópicos y por lo tanto ser más susceptibles frente a los efectos adversos sistémicos. Esto se debe a que los niños tienen la barrera cutánea inmadura, y por ello una mayor superficie cutánea en relación con el peso corporal que los adultos.

Población pediátrica

No se han establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 3 meses de edad.

Cuando sea posible, debe evitarse el uso continuado a largo plazo de corticosteroides en niños menores de 12 años, ya que podría producirse supresión adrenal. No se han establecido la seguridad y la eficacia de propionato de fluticasona cuando se utiliza de forma continuada durante más de 4 semanas.

Trastornos metabólicos

Es muy improbable que el uso terapéutico de la crema cause una supresión evidente del eje hipotálamo-hipofisario-corticosuprarrenal (cortisol plasmático diurno < 5 microgramos/dl), a menos que sea tratada más del 50% de la superficie corporal de un adulto y se aplique más de 20 g al día.

Uso en psoriasis

Los esteroides tópicos pueden ser peligrosos en psoriasis por una serie de razones, incluyendo recaídas por efecto rebote, desarrollo de tolerancia,

riesgo de psoriasis pustular generalizada y desarrollo de toxicidad local o sistémica debido a que la función barrera de la piel se encuentra alterada. Si se utiliza en psoriasis es importante realizar una minuciosa vigilancia del paciente, siendo necesario consultar a un dermatólogo antes de utilizar fluticasona para tratar psoriasis en niños.

Aplicación en la cara

La aplicación prolongada en la cara no es deseable ya que esta zona es más susceptible a los cambios atróficos. Esto debe ser tenido en cuenta al tratar estados tales como psoriasis, lupus eritematoso discoide y eccema severo. El uso prolongado de corticosteroides en la cara puede causar dermatitis inducida por esteroides.

Aplicación en los párpados

Si se aplica en los párpados, se debe tener cuidado para asegurar que la preparación no entra en contacto con los ojos, ya que la exposición repetida podría ocasionar cataratas y glaucoma.

Infecciones concomitantes

Las preparaciones tópicas de fluticasona no están indicadas en lesiones infectadas. Debe utilizarse un tratamiento antimicrobiano adecuado cuando se traten lesiones inflamatorias que se hayan infectado. Cualquier infección requiere la retirada del tratamiento con corticosteroides tópicos y la administración de la terapia antimicrobiana adecuada.

Riesgo de infección por oclusión

La infección bacteriana se ve favorecida por las condiciones cálidas y húmedas de los pliegues de la piel o las causadas por los apósitos oclusivos. Al utilizar apósitos oclusivos, se debe limpiar la piel antes de aplicar un nuevo apósito.

Úlceras crónicas en piernas

Los corticosteroides tópicos, se utilizan a veces para tratar la dermatitis alrededor de las úlceras crónicas en las piernas. Sin embargo, este uso puede asociarse con una mayor incidencia de reacciones locales de hipersensibilidad y un mayor riesgo de infección local.

Estos problemas desaparecen al interrumpir el tratamiento, pero una retirada brusca puede ir seguida de una insuficiencia adrenal aguda.

Si aparecen signos de hipersensibilidad, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento.

Alteraciones visuales

Se pueden producir alteraciones visuales con el uso sistémico y tópico de corticosteroides. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe consultar con un oftalmólogo para que evalúe las posibles causas, que pueden ser cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (crsc), que se ha notificado tras el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

Embarazo

No se dispone de datos suficientes sobre la administración tópica de propionato de fluticasona durante el embarazo.

Estudios en animales han demostrado toxicidad sobre la reproducción. La administración de corticosteroides tópicos a animales en periodo de gestación puede causar anomalías en el desarrollo del feto. Hasta el momento, la teratogenicidad producida en animales de laboratorio por dosis sistémicas elevadas de corticosteroides no ha sido confirmada en la exposición terapéutica en humanos.

La relevancia de este hallazgo para los seres humanos no ha sido establecida, sin embargo, la administración de propionato de fluticasona durante el embarazo sólo debe considerarse si el beneficio esperado para la madre es mayor que cualquier posible riesgo para el feto. Se debe utilizar la cantidad mínima durante el menor tiempo posible.

Tras la administración tópica de fluticasona la exposición sistémica es baja. Teóricamente, con una absorción sistémica elevada podría esperarse un retraso en el crecimiento intrauterino y una inhibición de la corteza adrenal.

Lactancia

La excreción de propionato de fluticasona en la leche materna no se ha investigado. No se ha establecido la seguridad de los corticosteroides tópicos durante la lactancia.

No se sabe si la administración tópica de corticosteroides puede dar lugar a una absorción sistémica suficiente como para producir cantidades detectables en la leche materna. Tras administración por vía subcutánea a

ratas de laboratorio en periodo de lactancia, se detectó propionato de fluticasona en la leche materna cuando se alcanzaron niveles plasmáticos medibles. Sin embargo, los niveles plasmáticos en pacientes después de la aplicación dérmica de propionato de fluticasona en las dosis recomendadas son probablemente bajos.

La decisión de continuar/interrumpir la lactancia o continuar/interrumpir el tratamiento con cutivate debe hacerse teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con cutivate para la mujer.

Si se utiliza durante la lactancia, propionato de fluticasona no debe aplicarse en el pecho para evitar la ingestión accidental por el niño.

Fertilidad

No hay datos en humanos para evaluar el efecto de los corticosteroides tópicos sobre la fertilidad

Interacciones

Se ha demostrado que la coadministración de medicamentos que pueden inhibir el cyp3a4 (p. Ej. Ritonavir, itraconazol) inhiben el metabolismo de los corticosteroides lo que ocasiona un incremento en la exposición sistémica. La medida en que esta interacción es clínicamente relevante depende de la dosis y vía de administración de los corticosteroides y la potencia del inhibidor de la enzima cyp3a4. Sin embargo, no se espera que esto ocurra con fluticasona en crema debido a su baja absorción cutánea.

Aunque no se conocen interacciones específicas con otros fármacos de administración cutánea, no se recomienda su utilización concomitante con cremas de fluticasona, con el fin de evitar el riesgo de interacciones potenciales entre tratamientos.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran a continuación según la clasificación de órganos del sistema meddra y frecuencia. Las frecuencias son definidas como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$) incluyendo casos aislados, frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las tasas de referencia en los grupos placebo y comparadores no se tuvieron en cuenta al asignar las categorías de frecuencia a los efectos adversos derivados de los datos de ensayos

clínicos, ya que estas tasas fueron generalmente comparables a las del grupo de tratamiento activo. Los eventos adversos raros y muy raros proceden generalmente de datos espontáneos.

Datos tras la comercialización

Infecciones e infestaciones

Muy raras: infecciones oportunistas.

Se han notificado casos de infección oportunista con el uso de corticosteroides, particularmente cuando se utilizan vendajes oclusivos o cuando están afectados pliegues cutáneos.

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: hipersensibilidad.

Si aparecen síntomas de hipersensibilidad, la aplicación debe interrumpirse inmediatamente.

Trastornos endocrinos

Muy raras: supresión del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (hpa) que lleva a signos de hipercortisolismo, como:

- Aumento de peso/obesidad
- Retraso en el aumento de peso/crecimiento en niños
- Aspecto cushingoide (p. Ej. Cara de luna, obesidad central)
- Descenso endógeno de los niveles de cortisol
- Hiperglucemia/glucosuria
- Hipertensión
- Osteoporosis
- Cataratas
- Glaucoma.

El uso prolongado de grandes cantidades de corticosteroides, o el tratamiento de áreas extensas, puede dar lugar a absorción sistémica suficiente para producir las características de hipercortisolismo. Este efecto es más probable que ocurran en bebés y niños, y si se usan apósitos oclusivos. En los lactantes, el pañal puede actuar como un vendaje oclusivo.

Trastornos oculares

Frecuencia no conocida: visión borrosa.

Trastornos vasculares

Muy raras: dilatación de los vasos sanguíneos superficiales.

El tratamiento prolongado e intensivo con preparaciones potentes de corticosteroides puede causar dilatación de los vasos sanguíneos superficiales.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Frecuentes: prurito.

Poco frecuentes: escozor local.

Muy raras: adelgazamiento de la piel, atrofia, estrías, telangiectasias, hipopigmentación, hipertrichosis, dermatitis alérgica de contacto, exacerbación de síntomas latentes, psoriasis pustular, eritema, erupción, urticaria.

Frecuencia no conocida: púrpura vascular, fragilidad de la piel, dermatitis perioral, rosácea, costras, úlceras en las piernas, acné, problemas en la cicatrización de heridas.

Se han notificado casos de ardor local y prurito, sin embargo, la incidencia de estas reacciones adversas en ensayos clínicos fue generalmente comparable a los grupos placebo y comparador.

El tratamiento prolongado e intensivo con preparaciones corticosteroides potentes puede causar cambios atróficos locales en la piel tales como adelgazamiento, estrías, hipertrichosis e hipopigmentación.

Con el uso de corticosteroides, se han notificado casos de exacerbación de los signos y síntomas de la dermatosis y dermatitis alérgica de contacto. El tratamiento de la psoriasis con corticosteroides (o su retirada) puede provocar la forma pustular de la enfermedad.

Condición de venta: bajo formula facultativa

3.1.13.5. CAPSAICINA

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo capsaicina en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración: Cada 100 gramos de crema contiene 0.025 g

Forma farmacéutica: Crema

Indicaciones:

Coadyuvante en el tratamiento del dolor producido por neuropatía post herpética, neuropatía diabética. Contraindicante, rubefaciente.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento o cualquiera de sus excipientes, niños menores de 12 años embarazo, lactancia.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Debe evitarse el contacto con los ojos, mucosas y piel irritada, puede producir desordenes gastrointestinales, hiperalgesia térmica. Es nefrotóxico en concentraciones altas.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología

Uso cutáneo

Adultos y niños mayores de 12 años. La dosis normal consiste en:

Aplicar una fina capa de producto 3 ó 4 veces cada día sobre la zona afectada, extendiéndola suavemente.

Lavarse las manos inmediatamente con agua fría y jabón, después de cada aplicación, así como evitar el contacto del producto con ojos y mucosas.

Si los dolores persisten, no mejoran o empeoran, o se produce irritación o enrojecimiento después de 7 días de tratamiento, se deberá evaluar la situación clínica.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad.

Efectos Adversos:

Cuadro inflamatorio con sensación de quemazón, que se presenta tras las primeras aplicaciones y que está íntimamente relacionado con el mecanismo de acción de la capsaicina. Este efecto puede inducir al abandono del tratamiento en algunos casos.

Durante los primeros días de tratamiento, puede presentarse una sensación de quemazón o escozor cutáneo en la zona de aplicación, en una proporción próxima al 50% de los casos. Esta reacción, conocida, es consecuencia de la

acción farmacológica de la capsaicina, al liberar la sustancia P de las terminaciones nerviosas periféricas y acumularse en la sinapsis, y suele desaparecer o disminuir con el tiempo a medida que prosigue el tratamiento a la dosis recomendada, sin necesidad de interrumpirlo. Su duración e intensidad son variables pero pueden prolongarse si Capsidol se aplica menos de 3 ó 4 veces al día. El agua caliente, la excesiva sudoración o la oclusión pueden intensificar dicha sensación. Otros posibles efectos adversos a nivel cutáneo pueden ser el eritema irritativo y la sequedad de piel en el lugar de aplicación.

Durante el tratamiento, también pueden aparecer en mucha menor proporción, estornudos, lagrimeo o tos (menos del 2%), como consecuencia de la inhalación de residuos de crema seca. Por ello es importante aplicar la mínima cantidad necesaria de crema y evitar dejar restos en la piel, así como el lavado de las manos con agua fría y jabón tras su uso.

Condición de Venta: Con fórmula facultativa

3.1.14 MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

3.1.14.1. DAKTARIN® GEL ORAL

Expediente : 40227
Radicado : 2017028441 / 2017146518
Fecha : 10/10/2017
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición: Cada 100 g contiene 2 g de miconazol

Forma farmacéutica: Gel

Indicaciones: Antimicótico de uso sistémico

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo.

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017008574 del 11 de Julio de 2017, conceptualizado en el Acta No. 11 de 2017 numeral 3.14.10., con el fin de continuar

con la aprobación de la información para prescribir versión Noviembre 23 de 2016, para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 11 de 2017 SEMPB, numeral 3.14.10., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la información para prescribir versión Noviembre 23 de 2016, para el producto de la referencia.

3.3. CONSULTAS

3.3.1. TAMOXIFENO

Radicado : 20181031066
Fecha : 20/02/2018
Interesado : Blaskov

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del principio activo Tamoxifeno de la Norma farmacológica 6.0.0.0.N10.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el principio activo tamoxifeno se debe mantener en la norma farmacológica 6.0.0.0.N10, ya que es un antineoplásico y no es citostático.

3.3.2 BETIATIDA

Radicado: 20181034438 / 20181034440
Fecha: 23/02/2018
Interesado: Selig de Colombia S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del medicamento Betiatida (Mertiatida) Mercaptoacetiltriglicina (MAG3) Tecnecio (^{99m}Tc), polvo para reconstituir a solución inyectable.

Lo anterior, dado que mediante resolución 2018007021 fue concedido a favor de Selig Colombia S.A. el registro sanitario invima 2018M-0018027, correspondiente al producto NEPHROMAG equipos de reactivos para preparación radio farmacéutica, cuyo principio activo es Mertiatida, en forma farmacéutica polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ha revisado la información allegada con la solicitud de exclusión del medicamento Mertiatida y los antecedentes de las causas que determinaron el ingreso del medicamento al listado de vitales no disponibles:

- Expediente: 20118409
- Registro Sanitario: 2018M-0018027
- Nombre producto: Nephromag equipos de reactivos para preparación radiofarmaceutica
- Normas farmacológicas 1.2.0.0.N20
- Acta de inclusión: 24 de 2016 numeral 3.2
- Indicación Agente de contraste renal para el diagnóstico de anomalías congénitas y adquiridas. Falla renal, obstrucción del tracto urinario y cálculos en adultos y niños.

Se encuentra que actualmente se reúnen condiciones para garantizar accesibilidad al uso del medicamento por lo tanto la sala concluye que procede la exclusión del medicamento solicitado del Listado de Medicamentos y productos biológicos. Se recuerda la obligatoriedad del reporte de información por no comercialización artículo 8 del Decreto 843 de 2016 para la que se han establecido los lineamientos que figuran en el siguiente enlace <https://www.invima.gov.co/lineamientos-para-la-radicaci%C3%B3n-de-agotamiento,-no-comercializaci%C3%B3n-y-cancelaci%C3%B3n-de-registros-sanitarios-de-acuerdo-al-decreto-843-de-2016.html> y de la notificación de las sospechas de reacciones adversas asociadas a su uso, al programa nacional de farmacovigilancia.

3.3.3 MEBROFENIN 45 mg

Radicado: 20181039397

Fecha: 01/03/2018

Interesado: Comercializadora de Material científico e Industrial COMCI S.A.S

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del medicamento Mebrofenina 45mg del listado de vitales no disponibles por considerar que no cumple los presupuestos técnicos y legales para estar dentro del mismo.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ha revisado la información allegada con la solicitud de exclusión del medicamento Mebrofenin x 45 mg y los antecedentes de las causas que determinaron el ingreso del medicamento al listado de vitales no disponibles, considerando que se requiere ampliar la información sobre los beneficios (definición de imágenes hepatobiliares, tasa de eliminación tanto desde el hepatocito como la eliminación renal y las LD50) del medicamento propuesto como alternativa terapéutica (Tc-Etifenil) contra las opciones del listado de medicamento Mebrofenin x 45 mg/1U y Mebrofenin x 10 mg/1U

3.3.4 ACERDIL 30 mg

Expediente : 20025310
Radicado : 2016048666
Fecha : 14/04/2016

Composición: Cada cápsula contiene 30mg de Nifedipino

Forma farmacéutica: cápsulas

Indicaciones: Antihipertensor, Antiaginoso.

Contraindicaciones y advertencias: contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a este principio activo y shock cardiovascular, no se administrará concomitantemente con Rifampicina ya que la inducción enzimática de la misma reduce los niveles plasmáticos de Nifedipino.

Precauciones: el Nifedipino debe administrarse con precaución en los siguientes casos: hipotensión marcada, insuficiencia cardiaca manifiesta, y estenosis aórtica severa en pacientes sometidos a diálisis, con hipertensión maligna e insuficiencia renal irreversible así como en pacientes con hipovolemia, deben tomarse precauciones ya que puede originarse una hipotensión debida a vasodilatación.

Solicitud: El grupo de registros sanitarios solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión revisora conceptuar acerca de la respuesta al llamado a revisión de oficio del producto de la referencia, dado que está en trámite una renovación de registro sanitario

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 23 de 2015 SEMPB, numeral 3.2.6., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda dar por terminado el llamado a revisión de oficio para el producto de la referencia.

3.3.5. OMNISCAN INYECTABLE

Radicado : 17131215 / 17133473
Fecha : 07/12/2017 – 14/12/2017
Interesado : GE Healthcare Colombia S.A.S.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora pronunciamiento realizado por la comisión europea, relacionando a las decisiones a ser ejecutadas por los estados miembros en base a las conclusiones científicas del PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) de la agencia europea de medicamentos y el dictamen formulado por el CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) en referencia a la revisión de la seguridad de los agentes de contraste para uso humano que contienen

gadolinio y una o varias de las sustancias activas ácido gadobenico, ácido ganopentenico, ácido gadoterico, ácido gadoxetico, gadobrutol, gadodiamida, gadoteidol, gadoversetammida.

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

3.3.6. PROXIGEL® GEL

Radicado : 20181006285
Expediente : 35873
Fecha : 15/01/2018
Interesado : Colmed Ltda.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de la información relacionada en la renovación del registro sanitario ya que las indicaciones y contraindicaciones no se encuentran en actas de la Comisión Revisora:

Indicaciones:

Tratamiento sintomático del dolor secundario a traumatismos leves y moderados.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al piroxicam. Puede presentarse sensibilidad cruzada con otros antiinflamatorios no esteroideos; por tanto no debe administrarse a pacientes en quienes estos fármacos inducen síntomas de asma, rinitis, angioedema o urticaria.

Advertencia:

Si no se observa respuesta satisfactoria en una semana consultar a su médico. No se han establecido la seguridad del producto durante el embarazo y lactancia. Si se presenta irritación local se deberá discontinuar. No aplicar en los ojos, mucosas o lesiones abiertas de piel o cuando existen otras lesiones de piel que afectan el área de aplicación ni en niños menores de 12 años.

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

3.3.7. ACIDO HIALURÓNICO, HIALURONATO DE SODIO Y POLIMERO HILANO G-F20 (hilano A: hilano B 9:1)

Radicado : 17114705
 Fecha : 31/10/2017

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

1. Se sirvan conceptuar que todos los viscosuplementos, como lo son Acido Hialurónico, Hialuronato de Sodio y Polimero Hilano G-F20 (hilano A: hilano B 9:1), en Colombia deben ser considerados como Dispositivos Médicos, teniendo en cuenta que así lo han establecido los diferentes países de referencia.
2. Se sirva excluir de la norma farmacológica 5.3.0.0.N20, para los principios activos Ácido Hialurónico, Hialuronato de Sodio y Polimero Hilano G-F20 (hilano A: hilano B 9:1)

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	CONCENTRACION
M09AX01	ÁCIDO HIALURÓNICO	SOLUCIÓN INYECTABLE	20 mg / Ampolla - Jeringa prellenada (2 mL)
M09AX01	ÁCIDO HIALURÓNICO	SOLUCIÓN INYECTABLE	60 mg / 6 mL
M09AX01	HIALURONATO DE SODIO	SOLUCIÓN INYECTABLE	5mg / mL
M09AX01	HIALURONATO DE SODIO	SOLUCIÓN INYECTABLE	20 mg / Ampolla (2 mL)
M09AX01	HIALURONATO DE SODIO	SOLUCIÓN INYECTABLE PARA ADMINISTRACIÓN INTRAARTICULAR.	25 mg / Ampolla -Jeringa prellenada (2,5 mL)
	POLIMERO HILANO G-F20 (hilano A: hilano B 9:1)	SUSPENSIÓN INYECTABLE	8 mg / mL

3. Se sirva ordenar a todos los Viscosuplementos, como lo son Acido Hialurónico, Hialuronato de Sodio y Polimero Hilano G-F20 (hilano A: hilano B 9:1) registrados como medicamentos, que deben en un plazo que determine esta Comisión solicitar el registro sanitario como dispositivo medico so pena de que se declare el decaimiento de las Resoluciones que concedieron tales registros sanitarios como medicamentos.

CONCEPTO: Revisada la información solicitada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto

por cuanto requiere ser estudiado en conjunto con la Sala Especializada de Dispositivos Médicos y Reactivos De Diagnóstico In Vitro.

3.3.8. REMERON® 30 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente :19907941

Radicado : 2016116028

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en el Acta No. 28 de 2016, numeral 3.14.2., en el sentido de indicar que las reacciones adversas aprobadas son las siguientes:

Clasificación Sistema-órgano	Muy comunes (> 1/10)	Comunes (>1/100 a <1/100)	Poco Comunes (>1/1.000 a ≤ 1/100)	Raros (> 1/10.000 a < 1/1.000)	Frecuencia Desconocida.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					Depresión de médula ósea (granulocitopenia, agranulocitosis, anemia aplásica y trombocitopenia) Eosinofilia
Trastornos metabólicos y nutricionales	Aumento de peso ¹ Aumento de apetito ¹				Hiponatremia
Trastornos psiquiátricos		Sueños anormales Confusión, ansiedad ⁵ Insomnio ^{3,5}	Pesadillas ² Manía, agitación ² alucinaciones Inquietud psicomotora**	Agresión	Ideas suicidas ⁶ Comportamientos suicida ⁶
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia ^{1,4} Sedación ^{1,4} Dolor de	Letargo ¹ Mareo	Parestesia ² Piernas inquietas,	Mioclonus	Convulsiones(lesiones) Síndrome Serotoninérgico

	cabeza ²	Tremor	Sincope		Parestesia oral, Disartría
Trastornos vasculares		Hipotensión (ortostática)	Hipotensión		
Trastornos Gastro-intestinales	Sequedad bucal	Nauseas ³ Diarrea ² Vómito ² Constipación ¹	Hipoestesia oral	Pancreatitis	Edema bucal Salivación Incrementada
Trastornos Hepatobiliares				Aumento en la actividad de las transaminasas séricas	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Exantema ²			Síndrome de Stevens-Johnson Dermatitis bullosa Eritema multiforme, Nacrólisis epidérmica Tóxica
Trastornos músculo-esqueléticos del tejido conectivo y óseos		Artralgia Mialgia, Dolor de espalda			Rabdomiólisis ³
Desordenes renales y urinarios					Retención urinaria
Trastornos generales y condiciones en el sitio de aplicación		Edema periférico Fatiga			Edema generalizado Edema localizado
Investigaciones					Incremento de la Creatina Quinasa

¹ En estudios clínicos estos eventos ocurrieron estadísticamente más frecuentemente durante el tratamiento con REMERON® que con Placebo.

² En estudios clínicos estos eventos ocurrieron con mayor frecuencia durante el tratamiento con placebo que con REMERON®, sin embargo, no estadísticamente significativamente con mayor frecuencia.

³ En estudios clínicos estos eventos ocurrieron estadísticamente más frecuentemente durante el tratamiento con placebo que con REMERON®.

⁴ La reducción de la dosis N.B., generalmente no llevó a menor somnolencia/sedación, pero puede comprometer la eficacia del antidepresivo.

⁵ Hasta el tratamiento con antidepresivos en general, la ansiedad y el insomnio (los cuales pueden ser síntomas de depresión) pueden desarrollarse o agravarse. Bajo tratamiento con mirtazapina, el desarrollo o empeoramiento de la ansiedad y el insomnio han sido reportados.

⁶ Casos de ideas suicidas y comportamientos suicidas han sido reportados durante la terapia con mirtazapina o rápidamente después de la discontinuación del tratamiento (ver sección 4.4).

⁷ Casos de rhabdomiólisis han sido reportados en asociación con síndrome serotoninérgico y sobredosis multi-medicamentosa. No obstante, una asociación causal con Mirtazapina no ha sido comprobada.

** Incluidas akatisia e hiperquinesia

3.3.9 INCLUSIÓN EN EL LISTADO DE VITALES NO DISPONIBLES

Radicado : 17117354

Fecha : 08/11/2017

Interesado : Asociación Colombiana de Genética Humana

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la inclusión en el listado de medicamentos vitales no disponibles los siguientes productos:

- Asfotasa Alfa (Strensiq®) Solución inyectable 40mg/mL, viales x 18-mg/0,45mL; 28mg/0,7mL; 40mg/1mL; 80mg/0,8mL
- Sebelipasa Alfa (Kanuma®) Solución inyectable vial x 20mg / 10mL

Lo anterior considerando que cumple con los criterios de indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes y que no se encuentra disponible en el país.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora (SEM) ha revisado la solicitud teniendo en cuenta la siguiente información:

1. La Normatividad relacionada con el listado de medicamentos vitales no disponibles se encuentra establecida por:

El Decreto 481/2004 que en su artículo 2 define el Medicamento vital no disponible como un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes y que por condiciones de baja rentabilidad en su comercialización, no se encuentra disponible en el país o las cantidades no son suficientes

En el artículo 3 el decreto estipula la competencia para la determinación de medicamento vital no disponible: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas.

En su Artículo 4º se contemplan los criterios para determinar un medicamento como vital no disponible. Para determinar la condición de un medicamento vital no disponible, este deberá ajustarse a la definición de que trata el artículo 2º del presente decreto y cumplir con los siguientes criterios: a) Que no se encuentre en fase de investigación clínica; b) Que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades; c) Que no cuente con sustitutos en el mercado

2. Para la inclusión del medicamento en las Normas farmacológicas debe haberse evaluado la calidad, eficacia y seguridad por la Sala especializada de la Comisión Revisora pertinente.

3. El Proceso de la evaluación farmacológica que realiza la Sala especializada de medicamentos, SEM sobre la eficacia y seguridad del medicamento (estudios preclínicos, clínicos y plan de gestión de riesgos), comprende las siguientes características del producto:

- Eficacia
- Seguridad
- Dosificación
- Indicaciones
- Contraindicaciones, interacciones, y advertencias
- Relación beneficio-riesgo
- Toxicidad
- Farmacocinética
- Condiciones de comercialización
- Restricciones especiales

4. Los medicamentos de la referencia se encuentran incluidos en las normas farmacológicas

Medicamento	Forma farmacéutica	Concentración	Norma farmacológica
Asfotasa Alfa	Solución inyectable	40mg/1mL 100mg/1mL	8.2.7.0.N180
Sebelipasa Alfa	concentrado para solución para infusión	2 mg/mL	8.2.7.0.N170

5. Se ha verificado que no existen otras alternativas terapéuticas y no hay capacidad de los titulares para resolver las necesidades del país en forma inmediata. (Solicitud de Asociación Colombiana de Genética Humana)

Por lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que se cumplen los criterios del Decreto 481 de 2004 e incluye en forma temporal los siguientes medicamentos en el Listado de Medicamentos Vitales no disponibles para ser usado exclusivamente en las indicaciones aprobadas por la SEMNNIMB

- Asfotasa Alfa Solución inyectable 40mg/mL, 100mg/1mL
- Sebelipasa Alfa Solución inyectable vial x 2mg /1mL

Cabe recordar que debe darse cumplimiento a lo estipulado en la circular DG-100-00022-13 sobre autorización de importación de medicamentos vitales no disponibles para más de un paciente y la realización de la monitorización permanente del profesional de la salud tratante durante uso del producto solicitado, reportando de los eventos adversos de acuerdo con los lineamientos del Programa nacional de Farmacovigilancia en la siguiente ruta: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.4. ACLARACIONES

3.4.1. TEMPRA® JARABE

Expediente : 33656
Radicado : 2017142567

El Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora solicita aclarar el concepto emitido en el Acta No. 07 de 2017 numeral 3.1.9.6., de la Sala Especializada de Medicamentos, puesto que el interesado además de solicitar la aprobación de la modificación en la dosificación solicitó la aprobación de la Información Para Prescribir allegada bajo radicado 2017142567, la cual no fue conceptuada en el Acta de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido mediante Acta No. 07 de 2017 SEM, numeral 3.1.9.6., en el sentido de recomendar aprobar la información para prescribir allegada bajo radicado 2017142567.

3.4.2. TEMPRA GOTAS

Expediente : 33657
Radicado : 2017142571

El Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora solicita aclarar el concepto emitido en el Acta No. 07 de 2017 numeral 3.1.9.7., de la Sala Especializada de Medicamentos,

puesto que el interesado además de solicitar la aprobación de la modificación en la dosificación solicito la aprobación de la Información Para Prescribir allegada bajo radicado 2017142571, la cual no fue conceptuada en el Acta de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido mediante Acta No. 07 de 2017 SEM, numeral 3.1.9.7., en el sentido de recomendar aprobar la información para prescribir allegada bajo radicado 2017142571.

3.4.3. FURAZOLIDONA

Radicado : 20181001461
Fecha : 05/01/2018
Interesado : Coaspharma S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 24 de 2014, numeral 3.1.2.7, en el sentido de hacer la siguiente corrección en razón a los contenidos de los artes de las etiquetas y plegadizas del medicamento:

- Como aparece en el Acta:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la Furazolidona. Administrar con precaución en la deficiencia de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, por el riesgo de que desencadene anemia he-molífica. No ingerir bebidas alcohólicas. Niños menores de un mes y primer trimestre del embarazo

Precauciones y advertencias:

Durante el tratamiento no deberán ingerirse bebidas alcohólicas. Pacientes hipersensibles a otros nitrofuranos, pueden también ser hipersensibles a este medicamento. La administración de Furazolidona puede tomar el color de la orina a anaranjado o rojizo oscuro. Se recomienda cumplir con el tratamiento completo. Se recomienda administrar con los alimentos para reducir la irritación gastrointestinal.

- Corrección solicitada

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la Furazolidona. Administrar con precaución en caso de deficiencia de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, por el riesgo de que desencadene anemia hemolítica. No ingerir bebidas alcohólicas. Niños menores de un mes y primer trimestre del embarazo

Precauciones y advertencias:

Durante el tratamiento no deberán ingerirse bebidas alcohólicas. Pacientes hipersensibles a otros nitrofuranos, pueden también ser hipersensibles a este medicamento. La administración de Furazolidona puede tomar el color de la orina a anaranjado o rojizo oscuro. Se recomienda cumplir con el tratamiento completo. Se recomienda administrar con los alimentos para reducir la irritación gastrointestinal.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la solicitud de la referencia por cuanto es necesario revisar la información farmacológica aprobada para el principio activo.

3.4.4. AZACITIDINA

Radicado : 17073756
Fecha : 12/07/2017
Interesado : Scandinavia Pharma Ltda

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar si ¿el producto Azacitidina polvo liofilizado, aprobado en normas 6.0.0.0.N10?

¿Consulta si esta aprobado para preparar suspensión y también para preparar solución? Lo anterior dado que en el acta 47 /2012, numeral 3.1.11.2 se aprobó vía de administración intravenosa y esta vía solo se puede aplicar en solución

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que la forma farmacéutica para el producto azacitidina es “polvo liofilizado para reconstituir” teniendo en cuenta que existen dos vías de administración aprobadas, esta reconstitución puede ser a suspensión o solución, es decir para la vía subcutánea se utilizan pequeños volúmenes en suspensión y para la vía intravenosa se utilizan volúmenes mayores en solución.

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

Se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEM

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEM

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
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