

COMISIÓN REVISORA
SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS
ACTA No. 07 DE 2017
SESIÓN ORDINARIA
7 y 15 DE DICIEMBRE DE 2017

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**
 - 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS**
 - 3.1.3 PRODUCTO NUEVO**
 - 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**
 - 3.1.11 MODIFICACIÓN DE CONDICIÓN DE VENTA**
 - 3.1.12 INCLUSIÓN / EXCLUSIÓN DE MEDICAMENTOS VITALES**
 - 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. 04 de 2017 SEM Segunda Parte

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.3 PRODUCTO NUEVO

3.1.3.1 VEMLIDY®

Expediente : 20134171
Radicado : 2017138188
Fecha : 25/09/2017
Interesado : Gador S.A.S.

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 25mg de Tenofovir alafenamida fumarato

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto

Indicaciones: Vemlidy está indicado para el tratamiento de la hepatitis B crónica en adultos y adolescentes (de 12 años de edad y mayores con un peso corporal de al menos 35 kg)

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

Precauciones y advertencias:

Transmisión del VHB

Se debe advertir a los pacientes que Vemlidy no evita el riesgo de transmisión del VHB a otras personas por contacto sexual o contaminación por sangre. Se deben seguir tomando las precauciones apropiadas.

Pacientes con enfermedad hepática descompensada

No existen datos sobre la seguridad y eficacia de Vemlidy en pacientes infectados por el VHB con enfermedad hepática descompensada y que tienen un índice de Child Pugh Turcotte (CPT) >9 (es decir, de clase C). Estos pacientes pueden tener un riesgo mayor de experimentar reacciones adversas hepáticas o renales graves. Por lo tanto, los parámetros hepatobiliares y renales deben ser monitorizados estrechamente en esta población de pacientes.

Exacerbaciones de la hepatitis

Brotes durante el tratamiento

Las exacerbaciones espontáneas de la hepatitis B crónica son relativamente frecuentes y se caracterizan por aumentos transitorios de la alanina-aminotransferasa (ALT) sérica. Tras el inicio del tratamiento antiviral los niveles séricos de ALT sérica pueden aumentar en algunos pacientes. En pacientes con enfermedad hepática compensada, estos incrementos en la ALT sérica generalmente no van acompañados de un aumento en las concentraciones de bilirrubina sérica ni descompensación hepática. Los pacientes con cirrosis pueden tener un mayor riesgo de descompensación hepática tras la exacerbación de la hepatitis, y por tanto deben ser cuidadosamente monitorizados durante el tratamiento.

Brotes después de interrumpir el tratamiento

Se ha notificado exacerbación aguda de la hepatitis en pacientes que han interrumpido el tratamiento de la hepatitis B, por lo general asociada con aumentos en los niveles de ADN del VHB en plasma. En la mayoría de los casos son autolimitadas, pero pueden ocurrir exacerbaciones graves, incluyendo muertes, después de la interrupción del tratamiento de la hepatitis B. La función hepática debe ser monitorizada a intervalos repetidos mediante seguimiento tanto clínico como de laboratorio durante al menos 6 meses tras la interrupción del tratamiento.

de la hepatitis B. Si es adecuado, se debe garantizar la reanudación del tratamiento de la hepatitis B.

En pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, no se recomienda interrumpir el tratamiento ya que la exacerbación de la hepatitis postratamiento puede provocar una descompensación hepática. Los brotes hepáticos son especialmente graves, y a veces mortales en pacientes con enfermedad hepática descompensada.

Insuficiencia renal

Pacientes con aclaramiento de creatinina <30 mL/min

El uso de VEMLIDY una vez al día en pacientes con $\text{ClCr} \geq 15$ mL/min pero <30 mL/min y en pacientes con $\text{ClCr} < 15$ mL/min que estén recibiendo hemodiálisis está basado en datos farmacocinéticos muy limitados y en modelos y simulaciones. No hay datos de seguridad sobre el uso de Vemlidy para el tratamiento de pacientes infectados por el VHB con $\text{ClCr} < 30$ mL/min.

No se recomienda el uso de Vemlidy en pacientes con $\text{ClCr} < 15$ mL/min que no estén recibiendo hemodiálisis.

Nefrotoxicidad

No se puede descartar un posible riesgo de nefrotoxicidad resultante de la exposición crónica a niveles bajos de tenofovir debido a la administración de tenofovir alafenamida.

Pacientes coinfectados por VHB y el virus de la hepatitis C o D

No existen datos sobre la seguridad y eficacia de VEMLIDY en pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis C o D. Se debe seguir la orientación acerca de la administración concomitante para el tratamiento de la hepatitis C.

Coinfección por el virus de la hepatitis B y VIH

A todos los pacientes infectados por VHB cuyo estado de infección por VIH 1 sea desconocido se les debe ofrecer la posibilidad de que les realicen un análisis de anticuerpos de VIH antes de iniciar el tratamiento con Vemlidy. En pacientes coinfectados por VHB y VIH, se debe administrar Vemlidy de forma conjunta con otros antirretrovirales para garantizar que el paciente recibe una pauta adecuada para el tratamiento de VIH.

Administración concomitante con otros medicamentos

No se debe administrar Vemlidy de forma conjunta con productos que contengan tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxil fumarato o adefovir dipivoxil.

No se recomienda la administración concomitante de Vemlidy con ciertos anticonvulsivos (por ejemplo, carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital y

fenitoína), antimicobacterianos (por ejemplo, rifampicina, rifabutina y rifapentina) o hierba de San Juan, los cuales son inductores de la glicoproteína P (P gp) y pueden reducir las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida.

La administración concomitante de Vemlidy con inhibidores potentes de la P gp (por ejemplo, itraconazol y ketoconazol) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida. No se recomienda la administración concomitante.

Intolerancia a la lactosa

Vemlidy contiene lactosa monohidrato. En consecuencia, los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La evaluación de las reacciones adversas se basa en datos de seguridad procedentes del análisis realizado hasta la semana 72 (mediana de duración de la exposición de 88 semanas), de 2 estudios de fase III en los cuales 866 pacientes infectados por VHB recibieron 25 mg de tenofovir alafenamida una vez al día. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron cefalea (11 %), náuseas (6 %) y fatiga (6 %).

Tabla de reacciones adversas

Se han identificado las siguientes reacciones adversas con tenofovir alafenamida en pacientes con hepatitis B crónica (Tabla 2). Las reacciones adversas se enumeran a continuación por clase de órganos y sistemas y frecuencia. Las frecuencias se definen del siguiente modo: 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 $< 1/1.000$) o muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 2: Reacciones adversas medicamentosas identificadas con tenofovir alafenamida

Sistema de clasificación de órganos	
Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal, distensión abdominal, flatulencia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Fatiga
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Cefalea
Frecuentes	Mareo
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Erupción cutánea, prurito
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	Aumento de la ALT
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	Artralgia

Interacciones: Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos. No se debe administrar Vemlidy de forma conjunta con medicamentos que contengan tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida o adefovir dipivoxil.

Medicamentos que pueden afectar a tenofovir alafenamida

Tenofovir alafenamida es transportado por la P gp y la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés). Se espera que los medicamentos inductores de la P gp (por ejemplo, rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenobarbital o hierba de San Juan) reduzcan las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida, lo que puede ocasionar una pérdida del efecto terapéutico de Vemlidy. No se recomienda la administración concomitante de dichos medicamentos con Vemlidy.

La administración concomitante de Vemlidy con medicamentos que inhiban la P gp y/o la BCRP puede aumentar la concentración plasmática de tenofovir

alafenamida. No se recomienda la administración concomitante de inhibidores potentes de la P gp con Vemlidy.

Tenofovir alafenamida es un sustrato de OATP1B1 y OATP1B3 in vitro. La distribución de tenofovir alafenamida en el organismo puede verse afectada por la actividad de OATP1B1 y/o OATP1B3.

Efecto de tenofovir alafenamida sobre otros medicamentos

Tenofovir alafenamida no es un inhibidor del CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 in vitro. No es un inhibidor de la CYP3A in vivo.

Tenofovir alafenamida no es un inhibidor de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1 humana in vitro. Se desconoce si tenofovir alafenamida es un inhibidor de otras enzimas UGT.

La información sobre las interacciones farmacológicas de Vemlidy con posibles medicamentos concomitantes se resume en la Tabla 3 a continuación (el aumento está indicado como “↑”, la disminución como “↓”, la ausencia de cambios como “↔”; dosis única como “d.u.”, dos veces al día como “d.v.d.”, una vez al día como “u.v.d.”; y por vía intravenosa con “IV”). Las interacciones farmacológicas descritas se basan en estudios realizados con tenofovir alafenamida, o son interacciones farmacológicas potenciales que pueden ocurrir con Vemlidy.

Tabla 3: Interacciones entre VEMLIDY y otros medicamentos

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. ^{a,b} Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{máx.} , C _{mín.}	Recomendación relativa a la administración concomitante con VEMLIDY
ANTICONVULSIVOS		

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. ^{a,b} Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{máx.} , C _{mín.}	Recomendación relativa a la administración concomitante con VEMLIDY
Carbamazepina (300 mg por vía oral, d.v.d.) Tenofovir alafenamida^c (25 mg por vía oral, d.u.)	<i>Tenofovir alafenamida</i> ↓ C_{máx.} 0,43 (0,36, 0,51) ↓ AUC 0,45 (0,40, 0,51) <i>Tenofovir</i> ↓ C_{máx.} 0,70 (0,65, 0,74) ↔ AUC 0,77 (0,74, 0,81)	No se recomienda la administración concomitante.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. ^{a, b} Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{máx.} , C _{mín.}	Recomendación relativa a la administración concomitante con VEMLIDY
Oxcarbazepina Fenobarbital	Interacción no estudiada. <i>Esperado:</i> ↓ Tenofovir alafenamida	No se recomienda la administración concomitante.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. ^{a,b} Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{máx.} , C _{mín.}	Recomendación relativa a la administración concomitante con VEMLIDY
Fenitoína	Interacción no estudiada. <i>Esperado:</i> ↓ Tenofovir alafenamida	No se recomienda la administración concomitante.
Midazolam ^d (2,5 mg por vía oral, d.u.) Tenofovir alafenamida ^c (25 mg por vía oral, u.v.d.)	<i>Midazolam</i> ↔ C _{máx.} 1,02 (0,92, 1,13) ↔ AUC 1,13 (1,04, 1,23)	No se requiere ajustar la dosis de midazolam (administrado por vía oral o IV).

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. ^{a,b} Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{máx.} , C _{mín.}	Recomendación relativa a la administración concomitante con VEMLIDY
Midazolam ^d (1 mg IV, d.u.) Tenofovir alafenamida ^c (25 mg por vía oral, u.v.d.)	<i>Midazolam</i> ↔ C _{máx.} 0,99 (0,89, 1,11) ↔ AUC 1,08 (1,04, 1,14)	
ANTIDEPRESIVOS		
Sertralina (50 mg por vía oral, d.u.) Tenofovir alafenamida ^e (10 mg por vía oral, u.v.d.)	<i>Tenofovir alafenamida</i> ↔ C _{máx.} 1,00 (0,86, 1,16) ↔ AUC 0,96 (0,89, 1,03) <i>Tenofovir</i> ↔ C _{máx.} 1,10 (1,00, 1,21) ↔ AUC 1,02 (1,00, 1,04) ↔ C _{mín.} 1,01 (0,99, 1,03)	No se requiere ajustar la dosis de VEMLIDY ni de sertralina.
Sertralina (50 mg por vía oral, d.u.) Tenofovir alafenamida ^e (10 mg por vía oral, u.v.d.)	<i>Sertralina</i> ↔ C _{máx.} 1,14 (0,94, 1,38) ↔ AUC 0,93 (0,77, 1,13)	

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. ^{a, b} Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{máx.} , C _{mín.}	Recomendación relativa a la administración concomitante con VEMLIDY
ANTIFÚNGICOS		
Itraconazol Ketoconazol	Interacción no estudiada. <i>Esperado:</i> ↑ Tenofovir alafenamida	No se recomienda la administración concomitante.
ANTIMICOBACTERIANOS		
Rifampicina Rifapentina	Interacción no estudiada. <i>Esperado:</i> ↓ Tenofovir alafenamida	No se recomienda la administración concomitante.
Rifabutina	Interacción no estudiada. <i>Esperado:</i> ↓ Tenofovir alafenamida	No se recomienda la administración concomitante.
FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VHC		
Sofosbuvir (400 mg por vía oral, u.v.d.)	Interacción no estudiada. <i>Esperado:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	No se requiere ajustar la dosis de VEMLIDY ni de sofosbuvir.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. ^{a,b} Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{máx.} , C _{mín.}	Recomendación relativa a la administración concomitante con VEMLIDY
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg por vía oral, u.v.d.) Tenofovir alafenamida ^f (25 mg por vía oral, u.v.d.)	Ledipasvir ↔ C _{máx.} 1,01 (0,97, 1,05) ↔ AUC 1,02 (0,97, 1,06) ↔ C _{mín.} 1,02 (0,98, 1,07) Sofosbuvir ↔ C _{máx.} 0,96 (0,89, 1,04) ↔ AUC 1,05 (1,01, 1,09) GS-331007^g ↔ C _{máx.} 1,08 (1,05, 1,11) ↔ AUC 1,08 (1,06, 1,10) ↔ C _{mín.} 1,10 (1,07, 1,12) Tenofovir alafenamida ↔ C _{máx.} 1,03 (0,94, 1,14) ↔ AUC 1,32 (1,25, 1,40) Tenofovir ↑ C _{máx.} 1,62 (1,56, 1,68) ↑ AUC 1,75 (1,69, 1,81)	No se requiere ajustar la dosis de VEMLIDY ni de ledipasvir/sofosbuvir.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. ^{a,b} Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{máx.} , C _{mín.}	Recomendación relativa a la administración concomitante con VEMLIDY
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg por vía oral, u.v.d.)	Interacción no estudiada. <i>Esperado:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 ↔ Velpatasvir ↑ Tenofovir alafenamida	No se requiere ajustar la dosis de VEMLIDY ni de sofosbuvir/velpatasvir.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. ^{a,b} Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{máx.} , C _{mín.}	Recomendación relativa a la administración concomitante con VEMLIDY
ANTIRRETROVIRALES CONTRA EL VIH - INHIBIDORES DE LA PROTEASA		
Atazanavir/cobicistat (300 mg/150 mg por vía oral, u.v.d.) Tenofovir alafenamida ^c (10 mg por vía oral, u.v.d.)	<i>Tenofovir alafenamida</i> ↑ C_{máx.} 1,80 (1,48, 2,18) ↑ AUC 1,75 (1,55, 1,98) <i>Tenofovir</i> ↑ C_{máx.} 3,16 (3,00, 3,33) ↑ AUC 3,47 (3,29, 3,67) ↑ C_{mín.} 3,73 (3,54, 3,93) <i>Atazanavir</i> ↔ C_{máx.} 0,98 (0,94, 1,02) ↔ AUC 1,06 (1,01, 1,11) ↔ C_{mín.} 1,18 (1,06, 1,31) <i>Cobicistat</i> ↔ C_{máx.} 0,96 (0,92, 1,00) ↔ AUC 1,05 (1,00, 1,09) ↑ C_{mín.} 1,35 (1,21, 1,51)	No se recomienda la administración concomitante.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. ^{a,b} Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{máx.} , C _{mín.}	Recomendación relativa a la administración concomitante con VEMLIDY
Atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg por vía oral, u.v.d.) Tenofovir alafenamida ^c (10 mg por vía oral, d.u.)	<i>Tenofovir alafenamida</i> ↑ C _{máx.} 1,77 (1,28, 2,44) ↑ AUC 1,91 (1,55, 2,35) <i>Tenofovir</i> ↑ C _{máx.} 2,12 (1,86, 2,43) ↑ AUC 2,62 (2,14, 3,20) <i>Atazanavir</i> ↔ C _{máx.} 0,98 (0,89, 1,07) ↔ AUC 0,99 (0,96, 1,01) ↔ C _{mín.} 1,00 (0,96, 1,04)	No se recomienda la administración concomitante.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. ^{a,b} Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{máx.} , C _{mín.}	Recomendación relativa a la administración concomitante con VEMLIDY
Darunavir/cobicistat (800 mg/150 mg por vía oral, u.v.d.) Tenofovir alafenamida ^c (25 mg por vía oral, u.v.d.)	<i>Tenofovir alafenamida</i> ↔ C_{máx.} 0,93 (0,72, 1,21) ↔ AUC 0,98 (0,80, 1,19) <i>Tenofovir</i> ↑ C_{máx.} 3,16 (3,00, 3,33) ↑ AUC 3,24 (3,02, 3,47) ↑ C_{mín.} 3,21 (2,90, 3,54) <i>Darunavir</i> ↔ C_{máx.} 1,02 (0,96, 1,09) ↔ AUC 0,99 (0,92, 1,07) ↔ C_{mín.} 0,97 (0,82, 1,15) <i>Cobicistat</i> ↔ C_{máx.} 1,06 (1,00, 1,12) ↔ AUC 1,09 (1,03, 1,15) ↔ C_{mín.} 1,11 (0,98, 1,25)	No se recomienda la administración concomitante.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. ^{a,b} Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{máx.} , C _{mín.}	Recomendación relativa a la administración concomitante con VEMLIDY
Darunavir/ritonavir (800 mg/100 mg por vía oral, u.v.d.) Tenofovir alafenamida ^c (10 mg por vía oral, d.u.)	<i>Tenofovir alafenamida</i> ↑ C _{máx.} 1,42 (0,96, 2,09) ↔ AUC 1,06 (0,84, 1,35) <i>Tenofovir</i> ↑ C _{máx.} 2,42 (1,98, 2,95) ↑ AUC 2,05 (1,54, 2,72) <i>Darunavir</i> ↔ C _{máx.} 0,99 (0,91, 1,08) ↔ AUC 1,01 (0,96, 1,06) ↔ C _{mín.} 1,13 (0,95, 1,34)	No se recomienda la administración concomitante.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. ^{a,b} Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{máx.} , C _{mín.}	Recomendación relativa a la administración concomitante con VEMLIDY
Lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg por vía oral, u.v.d.) Tenofovir alafenamida ^c (10 mg por vía oral, d.u.)	<i>Tenofovir alafenamida</i> ↑ C_{máx.} 2,19 (1,72, 2,79) ↑ AUC 1,47 (1,17, 1,85) <i>Tenofovir</i> ↑ C_{máx.} 3,75 (3,19, 4,39) ↑ AUC 4,16 (3,50, 4,96) <i>Lopinavir</i> ↔ C_{máx.} 1,00 (0,95, 1,06) ↔ AUC 1,00 (0,92, 1,09) ↔ C_{mín.} 0,98 (0,85, 1,12)	No se recomienda la administración concomitante.
Tipranavir/ritonavir	Interacción no estudiada. <i>Esperado:</i> ↓ Tenofovir alafenamida	No se recomienda la administración concomitante.
ANTIRRETROVIRALES CONTRA EL VIH - INHIBIDORES DE LA INTEGRASA		

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. ^{a,b} Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{máx.} , C _{mín.}	Recomendación relativa a la administración concomitante con VEMLIDY
Dolutegravir (50 mg por vía oral, u.v.d.) Tenofovir alafenamida ^c (10 mg por vía oral, d.u.)	<i>Tenofovir alafenamida</i> ↑ C _{máx.} 1,24 (0,88, 1,74) ↑ AUC 1,19 (0,96, 1,48) <i>Tenofovir</i> ↔ C _{máx.} 1,10 (0,96, 1,25) ↑ AUC 1,25 (1,06, 1,47) <i>Dolutegravir</i> ↔ C _{máx.} 1,15 (1,04, 1,27) ↔ AUC 1,02 (0,97, 1,08) ↔ C _{mín.} 1,05 (0,97, 1,13)	No se requiere ajustar la dosis de VEMLIDY ni de dolutegravir.
Raltegravir	Interacción no estudiada. <i>Esperado:</i> ↔ Tenofovir alafenamida ↔ Raltegravir	No se requiere ajustar la dosis de VEMLIDY ni de raltegravir.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. ^{a,b} Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{máx.} , C _{mín.}	Recomendación relativa a la administración concomitante con VEMLIDY
ANTIRRETROVIRALES CONTRA EL VIH - INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NO ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS		
Efavirenz (600 mg por vía oral, u.v.d.) Tenofovir alafenamida ^h (40 mg por vía oral, u.v.d.)	<i>Tenofovir alafenamida</i> ↓ C _{máx.} 0,78 (0,58, 1,05) ↔ AUC 0,86 (0,72, 1,02) <i>Tenofovir</i> ↓ C _{máx.} 0,75 (0,67, 0,86) ↔ AUC 0,80 (0,73, 0,87) ↔ C _{mín.} 0,82 (0,75, 0,89) <i>Esperado:</i> ↔ Efavirenz	No se requiere ajustar la dosis de VEMLIDY ni de efavirenz.
Nevirapina	Interacción no estudiada. <i>Esperado:</i> ↔ Tenofovir alafenamida ↔ Nevirapina	No se requiere ajustar la dosis de VEMLIDY ni de nevirapina.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. ^{a,b} Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{máx.} , C _{mín.}	Recomendación relativa a la administración concomitante con VEMLIDY
Rilpivirina (25 mg por vía oral, u.v.d.) Tenofovir alafenamida (25 mg por vía oral, u.v.d.)	<i>Tenofovir alafenamida</i> ↔ C _{máx.} 1,01 (0,84, 1,22) ↔ AUC 1,01 (0,94, 1,09) <i>Tenofovir</i> ↔ C _{máx.} 1,13 (1,02, 1,23) ↔ AUC 1,11 (1,07, 1,14) ↔ C _{mín.} 1,18 (1,13, 1,23) <i>Rilpivirina</i> ↔ C _{máx.} 0,93 (0,87, 0,99) ↔ AUC 1,01 (0,96, 1,06) ↔ C _{mín.} 1,13 (1,04, 1,23)	No se requiere ajustar la dosis de VEMLIDY ni de rilpivirina.
ANTIRRETROVIRALES CONTRA EL VIH - ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DEL CCR5		
Maraviroc	Interacción no estudiada. <i>Esperado:</i> ↔ Tenofovir alafenamida ↔ Maraviroc	No se requiere ajustar la dosis de VEMLIDY ni de maraviroc.
COMPLEMENTOS FITOTERAPÉUTICOS		

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. ^{a,b} Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{máx.} , C _{mín.}	Recomendación relativa a la administración concomitante con VEMLIDY
Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interacción no estudiada. <i>Esperado:</i> ↓ Tenofovir alafenamida	No se recomienda la administración concomitante.
ANTICONCEPTIVOS ORALES		
Norgestimato (0,180 mg/0,215 mg/0,250 mg por vía oral, u.v.d.) Etinilestradiol (0,025 mg por vía oral, u.v.d.) Tenofovir alafenamida ^c (25 mg por vía oral, u.v.d.)	<i>Norgestromina</i> ↔ C _{máx.} 1,17 (1,07, 1,26) ↔ AUC 1,12 (1,07, 1,17) ↔ C _{mín.} 1,16 (1,08, 1,24) <i>Norgestrel</i> ↔ C _{máx.} 1,10 (1,02, 1,18) ↔ AUC 1,09 (1,01, 1,18) ↔ C _{mín.} 1,11 (1,03, 1,20) <i>Etinilestradiol</i> ↔ C _{máx.} 1,22 (1,15, 1,29) ↔ AUC 1,11 (1,07, 1,16) ↔ C _{mín.} 1,02 (0,93, 1,12)	No se requiere ajustar la dosis de VEMLIDY ni de norgestimato/etinilestradiol.

- a. Todos los estudios de interacciones se realizan en voluntarios sanos.
 b. Todos los límites sin efecto son del 70 % - 143 %.

- c. Estudio realizado con un comprimido combinado a dosis fija de emtricitabina/tenofovir alafenamida.
- d. Un sustrato sensible de la CYP3A4.
- e. Estudio realizado con un comprimido combinado a dosis fija de elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida.
- f. Estudio realizado con un comprimido combinado a dosis fija de emtricitabina/rilpivirina/tenofovir alafenamida.
- g. El metabolito nucleosídico predominante en circulación de sofosbuvir.
- h. Estudio realizado con tenofovir alafenamida 40 mg y emtricitabina 200 mg.

Vía de administración: Vía Oral

Dosificación y Grupo etario: El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B crónica.

Posología

Adultos y adolescentes (de 12 años de edad y mayores con un peso corporal de al menos 35 kg): un comprimido una vez al día.

Interrupción del tratamiento

Se puede contemplar la interrupción del tratamiento en los siguientes casos:

- En pacientes AgHBe positivo sin cirrosis, el tratamiento debe administrarse durante al menos 6 12 meses después de que se confirme la seroconversión deHBe (pérdida del AgHBe y del ADN del VHB con detección de anti-HBe) o hasta la seroconversión de HBs o hasta que haya pérdida de eficacia. Se recomienda la reevaluación periódica después de la interrupción del tratamiento para detectar una recaída virológica.
- En pacientes AgHBe negativo sin cirrosis, el tratamiento debe administrarse al menos hasta la seroconversión del HBs o hasta que haya evidencia de pérdida de eficacia. Cuando el tratamiento se prolongue durante más de 2 años, se recomienda una reevaluación periódica para confirmar que continuar con la terapia seleccionada es adecuado para el paciente.

Dosis omitida

Si se omite una dosis y han transcurrido menos de 18 horas desde la hora habitual de administración, el paciente debe tomar Vemlidy lo antes posible y luego reanudar su pauta habitual de administración. Si se omite una dosis y han transcurrido más de 18 horas desde la hora habitual de administración, el paciente no debe tomar la dosis omitida sino simplemente reanudar la pauta habitual de administración.

Si el paciente vomita en el plazo de 1 hora después de tomar Vemlidy, debe tomar otro comprimido. Si el paciente vomita más de 1 hora después de tomar Vemlidy, no es necesario que tome otro comprimido.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajustar la dosis de Vemlidy en pacientes de 65 años de edad y mayores.

Insuficiencia renal

No se requiere ajustar la dosis de Vemlidy en adultos o adolescentes (de al menos 12 años de edad y al menos 35 kg de peso corporal) con aclaramiento de creatinina estimado (ClCr) ≥ 15 mL/min o en pacientes con ClCr < 15 mL/min que estén recibiendo hemodiálisis.

En los días de hemodiálisis, Vemlidy se debe administrar tras completar el tratamiento de hemodiálisis.

No pueden darse recomendaciones de dosis para pacientes con ClCr < 15 mL/min que no estén recibiendo hemodiálisis.

Insuficiencia hepática

No se requiere ajustar la dosis de Vemlidy en pacientes con insuficiencia hepática.
Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Vemlidy en niños menores de 12 años de edad, o que pesen < 35 kg. No se dispone de datos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial: Ver Anexo 2: Folios 213 - 218

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
- Inserto versión CO-FEB17-EU-JAN17 (v1.0)
- Información para prescribir versión CO-FEB17-EU-JAN17 (v1.0)

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

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 25mg de Tenofovir alafenamida fumarato

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto

Indicaciones: Vemlidy está indicado para el tratamiento de la hepatitis B crónica en adultos y adolescentes (de 12 años de edad y mayores con un peso corporal de al menos 35 kg)

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

Precauciones y advertencias:

Transmisión del VHB

Se debe advertir a los pacientes que Vemlidy no evita el riesgo de transmisión del VHB a otras personas por contacto sexual o contaminación por sangre. Se deben seguir tomando las precauciones apropiadas.

Pacientes con enfermedad hepática descompensada

No existen datos sobre la seguridad y eficacia de Vemlidy en pacientes infectados por el VHB con enfermedad hepática descompensada y que tienen un índice de Child Pugh Turcotte (CPT) >9 (es decir, de clase C). Estos pacientes pueden tener un riesgo mayor de experimentar reacciones adversas hepáticas o renales graves. Por lo tanto, los parámetros hepatobiliares y renales deben ser monitorizados estrechamente en esta población de pacientes.

Exacerbaciones de la hepatitis

Brotes durante el tratamiento

Las exacerbaciones espontáneas de la hepatitis B crónica son relativamente frecuentes y se caracterizan por aumentos transitorios de la alanina-aminotransferasa (ALT) sérica. Tras el inicio del tratamiento antiviral los niveles séricos de ALT sérica pueden aumentar en algunos pacientes. En pacientes con enfermedad hepática compensada, estos incrementos en la ALT sérica generalmente no van acompañados de un aumento en las concentraciones de bilirrubina sérica ni descompensación hepática. Los pacientes con cirrosis pueden tener un mayor riesgo de descompensación hepática tras la exacerbación de la hepatitis, y por tanto deben ser cuidadosamente monitorizados durante el tratamiento.

Brotes después de interrumpir el tratamiento

Se ha notificado exacerbación aguda de la hepatitis en pacientes que han interrumpido el tratamiento de la hepatitis B, por lo general asociada con aumentos en los niveles de ADN del VHB en plasma. En la mayoría de los casos son autolimitadas, pero pueden ocurrir exacerbaciones graves, incluyendo muertes, después de la interrupción del tratamiento de la hepatitis B. La función hepática debe ser monitorizada a intervalos repetidos mediante seguimiento tanto clínico como de laboratorio durante al menos 6 meses tras la interrupción del tratamiento de la hepatitis B. Si es adecuado, se debe garantizar la reanudación del tratamiento de la hepatitis B.

En pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, no se recomienda interrumpir el tratamiento ya que la exacerbación de la hepatitis postratamiento puede provocar una descompensación hepática. Los brotes hepáticos son especialmente graves, y a veces mortales en pacientes con enfermedad hepática descompensada.

Insuficiencia renal

Pacientes con aclaramiento de creatinina <30 mL/min

El uso de VEMLIDY una vez al día en pacientes con $\text{ClCr} \geq 15$ mL/min pero <30 mL/min y en pacientes con $\text{ClCr} < 15$ mL/min que estén recibiendo hemodiálisis está basado en datos farmacocinéticos muy limitados y en modelos y simulaciones. No hay datos de seguridad sobre el uso de Vemlidy para el tratamiento de pacientes infectados por el VHB con $\text{ClCr} < 30$ mL/min. No se recomienda el uso de Vemlidy en pacientes con $\text{ClCr} < 15$ mL/min que no estén recibiendo hemodiálisis.

Nefrotoxicidad

No se puede descartar un posible riesgo de nefrotoxicidad resultante de la exposición crónica a niveles bajos de tenofovir debido a la administración de tenofovir alafenamida.

Pacientes coinfectados por VHB y el virus de la hepatitis C o D

No existen datos sobre la seguridad y eficacia de VEMLIDY en pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis C o D. Se debe seguir la orientación acerca de la administración concomitante para el tratamiento de la hepatitis C.

Coinfección por el virus de la hepatitis B y VIH

A todos los pacientes infectados por VHB cuyo estado de infección por VIH 1 sea desconocido se les debe ofrecer la posibilidad de que les realicen un análisis de anticuerpos de VIH antes de iniciar el tratamiento con Vemlidy.

En pacientes coinfectados por VHB y VIH, se debe administrar Vemlidy de forma conjunta con otros antirretrovirales para garantizar que el paciente recibe una pauta adecuada para el tratamiento de VIH.

Administración concomitante con otros medicamentos

No se debe administrar Vemlidy de forma conjunta con productos que contengan tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxil fumarato o adefovir dipivoxil.

No se recomienda la administración concomitante de Vemlidy con ciertos anticonvulsivos (por ejemplo, carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital y fenitoína), antimicobacterianos (por ejemplo, rifampicina, rifabutina y rifapentina) o hierba de San Juan, los cuales son inductores de la glicoproteína P (P gp) y pueden reducir las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida.

La administración concomitante de Vemlidy con inhibidores potentes de la P gp (por ejemplo, itraconazol y ketoconazol) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida. No se recomienda la administración concomitante.

Intolerancia a la lactosa

Vemlidy contiene lactosa monohidrato. En consecuencia, los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La evaluación de las reacciones adversas se basa en datos de seguridad procedentes del análisis realizado hasta la semana 72 (mediana de duración de la exposición de 88 semanas), de 2 estudios de fase III en los cuales 866 pacientes infectados por VHB recibieron 25 mg de tenofovir alafenamida una vez al día. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron cefalea (11 %), náuseas (6 %) y fatiga (6 %).

Tabla de reacciones adversas

Se han identificado las siguientes reacciones adversas con tenofovir alafenamida en pacientes con hepatitis B crónica (Tabla 2). Las reacciones adversas se enumeran a continuación por clase de órganos y sistemas y frecuencia. Las frecuencias se definen del siguiente modo: 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 $< 1/1.000$) o muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 2: Reacciones adversas medicamentosas identificadas con tenofovir alafenamida

Sistema de clasificación de órganos	
Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal, distensión abdominal, flatulencia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Fatiga
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Cefalea
Frecuentes	Mareo
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Erupción cutánea, prurito
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	Aumento de la ALT
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	Artralgia

Interacciones: Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

No se debe administrar Vemlidy de forma conjunta con medicamentos que contengan tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida o adefovir dipivoxil.

Medicamentos que pueden afectar a tenofovir alafenamida

Tenofovir alafenamida es transportado por la P gp y la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés). Se espera que los medicamentos inductores de la P gp (por ejemplo, rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenobarbital o hierba de San Juan) reduzcan las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida, lo que puede

ocasionar una pérdida del efecto terapéutico de Vemlidy. No se recomienda la administración concomitante de dichos medicamentos con Vemlidy.

La administración concomitante de Vemlidy con medicamentos que inhiban la P gp y/o la BCRP puede aumentar la concentración plasmática de tenofovir alafenamida. No se recomienda la administración concomitante de inhibidores potentes de la P gp con Vemlidy.

Tenofovir alafenamida es un sustrato de OATP1B1 y OATP1B3 in vitro. La distribución de tenofovir alafenamida en el organismo puede verse afectada por la actividad de OATP1B1 y/o OATP1B3.

Efecto de tenofovir alafenamida sobre otros medicamentos

Tenofovir alafenamida no es un inhibidor del CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 in vitro. No es un inhibidor de la CYP3A in vivo.

Tenofovir alafenamida no es un inhibidor de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1 humana in vitro. Se desconoce si tenofovir alafenamida es un inhibidor de otras enzimas UGT.

La información sobre las interacciones farmacológicas de Vemlidy con posibles medicamentos concomitantes se resume en la Tabla 3 a continuación (el aumento está indicado como “↑”, la disminución como “↓”, la ausencia de cambios como “↔”; dosis única como “d.u.”, dos veces al día como “d.v.d.”, una vez al día como “u.v.d.”; y por vía intravenosa con “IV”). Las interacciones farmacológicas descritas se basan en estudios realizados con tenofovir alafenamida, o son interacciones farmacológicas potenciales que pueden ocurrir con Vemlidy.

Tabla 3: Interacciones entre VEMLIDY y otros medicamentos

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. ^{a,b} Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{máx.} , C _{mín.}	Recomendación relativa a la administración concomitante con VEMLIDY
ANTICONVULSIVOS		

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. ^{a,b} Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{máx.} , C _{mín.}	Recomendación relativa a la administración concomitante con VEMLIDY
Carbamazepina (300 mg por vía oral, d.v.d.) Tenofovir alafenamida^c (25 mg por vía oral, d.u.)	Tenofovir alafenamida ↓ C _{máx.} 0,43 (0,36, 0,51) ↓ AUC 0,45 (0,40, 0,51) Tenofovir ↓ C _{máx.} 0,70 (0,65, 0,74) ↔ AUC 0,77 (0,74, 0,81)	No se recomienda la administración concomitante.
Oxcarbazepina Fenobarbital	Interacción no estudiada. Esperado: ↓ Tenofovir alafenamida	No se recomienda la administración concomitante.
Fenitoína	Interacción no estudiada. Esperado: ↓ Tenofovir alafenamida	No se recomienda la administración concomitante.
Midazolam^d (2,5 mg por vía oral, d.u.) Tenofovir alafenamida^c (25 mg por vía oral, u.v.d.)	Midazolam ↔ C _{máx.} 1,02 (0,92, 1,13) ↔ AUC 1,13 (1,04, 1,23)	No se requiere ajustar la dosis de midazolam (administrado por vía oral o IV).

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. ^{a,b} Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{máx.} , C _{mín.}	Recomendación relativa a la administración concomitante con VEMLIDY
Midazolam^d (1 mg IV, d.u.) Tenofovir alafenamida^c (25 mg por vía oral, u.v.d.)	Midazolam ↔ C _{máx.} 0,99 (0,89, 1,11) ↔ AUC 1,08 (1,04, 1,14)	
ANTIDEPRESIVOS		
Sertralina (50 mg por vía oral, d.u.) Tenofovir alafenamida^e (10 mg por vía oral, u.v.d.)	Tenofovir alafenamida ↔ C _{máx.} 1,00 (0,86, 1,16) ↔ AUC 0,96 (0,89, 1,03) Tenofovir ↔ C _{máx.} 1,10 (1,00, 1,21) ↔ AUC 1,02 (1,00, 1,04) ↔ C _{mín.} 1,01 (0,99, 1,03)	No se requiere ajustar la dosis de VEMLIDY ni de sertralina.
Sertralina (50 mg por vía oral, d.u.) Tenofovir alafenamida^e (10 mg por vía oral, u.v.d.)	Sertralina ↔ C _{máx.} 1,14 (0,94, 1,38) ↔ AUC 0,93 (0,77, 1,13)	

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. ^{a,b} Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{máx.} , C _{mín.}	Recomendación relativa a la administración concomitante con VEMLIDY
ANTIFÚNGICOS		
Itraconazol Ketoconazol	Interacción no estudiada. <i>Esperado:</i> ↑ Tenofovir alafenamida	No se recomienda la administración concomitante.
ANTIMICOBACTERIANOS		
Rifampicina Rifapentina	Interacción no estudiada. <i>Esperado:</i> ↓ Tenofovir alafenamida	No se recomienda la administración concomitante.
Rifabutina	Interacción no estudiada. <i>Esperado:</i> ↓ Tenofovir alafenamida	No se recomienda la administración concomitante.
FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VHC		
Sofosbuvir (400 mg por vía oral, u.v.d.)	Interacción no estudiada. <i>Esperado:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	No se requiere ajustar la dosis de VEMLIDY ni de sofosbuvir.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. ^{a,b} Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{máx.} , C _{mín.}	Recomendación relativa a la administración concomitante con VEMLIDY
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg por vía oral, u.v.d.) Tenofovir alafenamida^f (25 mg por vía oral, u.v.d.)	Ledipasvir ↔ C _{máx.} 1,01 (0,97, 1,05) ↔ AUC 1,02 (0,97, 1,06) ↔ C _{mín.} 1,02 (0,98, 1,07) Sofosbuvir ↔ C _{máx.} 0,96 (0,89, 1,04) ↔ AUC 1,05 (1,01, 1,09) GS-331007^g ↔ C _{máx.} 1,08 (1,05, 1,11) ↔ AUC 1,08 (1,06, 1,10) ↔ C _{mín.} 1,10 (1,07, 1,12) Tenofovir alafenamida ↔ C _{máx.} 1,03 (0,94, 1,14) ↔ AUC 1,32 (1,25, 1,40) Tenofovir ↑ C _{máx.} 1,62 (1,56, 1,68) ↑ AUC 1,75 (1,69, 1,81)	No se requiere ajustar la dosis de VEMLIDY ni de ledipasvir/sofosbuvir.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. ^{a,b} Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{máx.} , C _{mín.}	Recomendación relativa a la administración concomitante con VEMLIDY
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg por vía oral, u.v.d.)	Interacción no estudiada. <i>Esperado:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 ↔ Velpatasvir ↑ Tenofovir alafenamida	No se requiere ajustar la dosis de VEMLIDY ni de sofosbuvir/velpatasvir.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. ^{a,b} Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{máx.} , C _{mín.}	Recomendación relativa a la administración concomitante con VEMLIDY
ANTIRRETROVIRALES CONTRA EL VIH - INHIBIDORES DE LA PROTEASA		
Atazanavir/cobicistat (300 mg/150 mg por vía oral, u.v.d.)	<i>Tenofovir alafenamida</i> ↑ C _{máx.} 1,80 (1,48, 2,18) ↑ AUC 1,75 (1,55, 1,98)	No se recomienda la administración concomitante.
Tenofovir alafenamida ^c (10 mg por vía oral, u.v.d.)	<i>Tenofovir</i> ↑ C _{máx.} 3,16 (3,00, 3,33) ↑ AUC 3,47 (3,29, 3,67) ↑ C _{mín.} 3,73 (3,54, 3,93)	
	<i>Atazanavir</i> ↔ C _{máx.} 0,98 (0,94, 1,02) ↔ AUC 1,06 (1,01, 1,11) ↔ C _{mín.} 1,18 (1,06, 1,31)	
	<i>Cobicistat</i> ↔ C _{máx.} 0,96 (0,92, 1,00) ↔ AUC 1,05 (1,00, 1,09) ↑ C _{mín.} 1,35 (1,21, 1,51)	

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. ^{a,b} Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{máx.} , C _{mín.}	Recomendación relativa a la administración concomitante con VEMLIDY
Atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg por vía oral, u.v.d.) Tenofovir alafenamida^c (10 mg por vía oral, d.u.)	Tenofovir alafenamida ↑ C _{máx.} 1,77 (1,28, 2,44) ↑ AUC 1,91 (1,55, 2,35) Tenofovir ↑ C _{máx.} 2,12 (1,86, 2,43) ↑ AUC 2,62 (2,14, 3,20) Atazanavir ↔ C _{máx.} 0,98 (0,89, 1,07) ↔ AUC 0,99 (0,96, 1,01) ↔ C _{mín.} 1,00 (0,96, 1,04)	No se recomienda la administración concomitante.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. ^{a,b} Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{máx.} , C _{mín.}	Recomendación relativa a la administración concomitante con VEMLIDY
Darunavir/cobicistat (800 mg/150 mg por vía oral, u.v.d.) Tenofovir alafenamida^c (25 mg por vía oral, u.v.d.)	Tenofovir alafenamida ↔ C _{máx.} 0,93 (0,72, 1,21) ↔ AUC 0,98 (0,80, 1,19) Tenofovir ↑ C _{máx.} 3,16 (3,00, 3,33) ↑ AUC 3,24 (3,02, 3,47) ↑ C _{mín.} 3,21 (2,90, 3,54) Darunavir ↔ C _{máx.} 1,02 (0,96, 1,09) ↔ AUC 0,99 (0,92, 1,07) ↔ C _{mín.} 0,97 (0,82, 1,15) Cobicistat ↔ C _{máx.} 1,06 (1,00, 1,12) ↔ AUC 1,09 (1,03, 1,15) ↔ C _{mín.} 1,11 (0,98, 1,25)	No se recomienda la administración concomitante.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. ^{a,b} Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{máx.} , C _{mín.}	Recomendación relativa a la administración concomitante con VEMLIDY
Darunavir/ritonavir (800 mg/100 mg por vía oral, u.v.d.) Tenofovir alafenamida^c (10 mg por vía oral, d.u.)	Tenofovir alafenamida ↑ C _{máx.} 1,42 (0,96, 2,09) ↔ AUC 1,06 (0,84, 1,35) Tenofovir ↑ C _{máx.} 2,42 (1,98, 2,95) ↑ AUC 2,05 (1,54, 2,72) Darunavir ↔ C _{máx.} 0,99 (0,91, 1,08) ↔ AUC 1,01 (0,96, 1,06) ↔ C _{mín.} 1,13 (0,95, 1,34)	No se recomienda la administración concomitante.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. ^{a,b} Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{máx.} , C _{mín.}	Recomendación relativa a la administración concomitante con VEMLIDY
Lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg por vía oral, u.v.d.) Tenofovir alafenamida^c (10 mg por vía oral, d.u.)	Tenofovir alafenamida ↑ C _{máx.} 2,19 (1,72, 2,79) ↑ AUC 1,47 (1,17, 1,85) Tenofovir ↑ C _{máx.} 3,75 (3,19, 4,39) ↑ AUC 4,16 (3,50, 4,96) Lopinavir ↔ C _{máx.} 1,00 (0,95, 1,06) ↔ AUC 1,00 (0,92, 1,09) ↔ C _{mín.} 0,98 (0,85, 1,12)	No se recomienda la administración concomitante.
Tipranavir/ritonavir	Interacción no estudiada. Esperado: ↓ Tenofovir alafenamida	No se recomienda la administración concomitante.
ANTIRRETROVIRALES CONTRA EL VIH - INHIBIDORES DE LA INTEGRASA		

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. ^{a,b} Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{máx.} , C _{mín.}	Recomendación relativa a la administración concomitante con VEMLIDY
Dolutegravir (50 mg por vía oral, u.v.d.) Tenofovir alafenamida^c (10 mg por vía oral, d.u.)	Tenofovir alafenamida ↑ C _{máx.} 1,24 (0,88, 1,74) ↑ AUC 1,19 (0,96, 1,48) Tenofovir ↔ C _{máx.} 1,10 (0,96, 1,25) ↑ AUC 1,25 (1,06, 1,47) Dolutegravir ↔ C _{máx.} 1,15 (1,04, 1,27) ↔ AUC 1,02 (0,97, 1,08) ↔ C _{mín.} 1,05 (0,97, 1,13)	No se requiere ajustar la dosis de VEMLIDY ni de dolutegravir.
Raltegravir	Interacción no estudiada. Esperado: ↔ Tenofovir alafenamida ↔ Raltegravir	No se requiere ajustar la dosis de VEMLIDY ni de raltegravir.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. ^{a,b} Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{máx.} , C _{mín.}	Recomendación relativa a la administración concomitante con VEMLIDY
ANTIRRETROVIRALES CONTRA EL VIH - INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NO ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS		
Efavirenz (600 mg por vía oral, u.v.d.) Tenofovir alafenamida^h (40 mg por vía oral, u.v.d.)	Tenofovir alafenamida ↓ C _{máx.} 0,78 (0,58, 1,05) ↔ AUC 0,86 (0,72, 1,02) Tenofovir ↓ C _{máx.} 0,75 (0,67, 0,86) ↔ AUC 0,80 (0,73, 0,87) ↔ C _{mín.} 0,82 (0,75, 0,89) Esperado: ↔ Efavirenz	No se requiere ajustar la dosis de VEMLIDY ni de efavirenz.
Nevirapina	Interacción no estudiada. Esperado: ↔ Tenofovir alafenamida ↔ Nevirapina	No se requiere ajustar la dosis de VEMLIDY ni de nevirapina.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. ^{a,b} Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{máx.} , C _{mín.}	Recomendación relativa a la administración concomitante con VEMLIDY
Rilpivirina (25 mg por vía oral, u.v.d.) Tenofovir alafenamida (25 mg por vía oral, u.v.d.)	Tenofovir alafenamida ↔ C _{máx.} 1,01 (0,84, 1,22) ↔ AUC 1,01 (0,94, 1,09) Tenofovir ↔ C _{máx.} 1,13 (1,02, 1,23) ↔ AUC 1,11 (1,07, 1,14) ↔ C _{mín.} 1,18 (1,13, 1,23) Rilpivirina ↔ C _{máx.} 0,93 (0,87, 0,99) ↔ AUC 1,01 (0,96, 1,06) ↔ C _{mín.} 1,13 (1,04, 1,23)	No se requiere ajustar la dosis de VEMLIDY ni de rilpivirina.
ANTIRRETROVIRALES CONTRA EL VIH - ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DEL CCR5		
Maraviroc	Interacción no estudiada. Esperado: ↔ Tenofovir alafenamida ↔ Maraviroc	No se requiere ajustar la dosis de VEMLIDY ni de maraviroc.
COMPLEMENTOS FITOTERAPÉUTICOS		

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. ^{a,b} Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{máx.} , C _{mín.}	Recomendación relativa a la administración concomitante con VEMLIDY
Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interacción no estudiada. <i>Esperado:</i> ↓ Tenofovir alafenamida	No se recomienda la administración concomitante.
ANTICONCEPTIVOS ORALES		
Norgestimato (0,180 mg/0,215 mg/0,250 mg por vía oral, u.v.d.) Etinilestradiol (0,025 mg por vía oral, u.v.d.) Tenofovir alafenamida^c (25 mg por vía oral, u.v.d.)	Norgestromina ↔ C _{máx.} 1,17 (1,07, 1,26) ↔ AUC 1,12 (1,07, 1,17) ↔ C _{mín.} 1,16 (1,08, 1,24) Norgestrel ↔ C _{máx.} 1,10 (1,02, 1,18) ↔ AUC 1,09 (1,01, 1,18) ↔ C _{mín.} 1,11 (1,03, 1,20) Etinilestradiol ↔ C _{máx.} 1,22 (1,15, 1,29) ↔ AUC 1,11 (1,07, 1,16) ↔ C _{mín.} 1,02 (0,93, 1,12)	No se requiere ajustar la dosis de VEMLIDY ni de norgestimato/etinilestradiol.

a. Todos los estudios de interacciones se realizan en voluntarios sanos.

b. Todos los límites sin efecto son del 70 % - 143 %.

- c. Estudio realizado con un comprimido combinado a dosis fija de emtricitabina/tenofovir alafenamida.
- d. Un sustrato sensible de la CYP3A4.
- e. Estudio realizado con un comprimido combinado a dosis fija de elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida.
- f. Estudio realizado con un comprimido combinado a dosis fija de emtricitabina/rilpivirina/tenofovir alafenamida.
- g. El metabolito nucleosídico predominante en circulación de sofosbuvir.
- h. Estudio realizado con tenofovir alafenamida 40 mg y emtricitabina 200 mg.

Vía de administración: Vía Oral

Dosificación y Grupo etario: El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B crónica.

Posología

Adultos y adolescentes (de 12 años de edad y mayores con un peso corporal de al menos 35 kg): un comprimido una vez al día.

Interrupción del tratamiento

Se puede contemplar la interrupción del tratamiento en los siguientes casos:

- En pacientes AgHBe positivo sin cirrosis, el tratamiento debe administrarse durante al menos 6 12 meses después de que se confirme la seroconversión de HBe (pérdida del AgHBe y del ADN del VHB con detección de anti-HBe) o hasta la seroconversión de HBs o hasta que haya pérdida de eficacia. Se recomienda la reevaluación periódica después de la interrupción del tratamiento para detectar una recaída virológica.
- En pacientes AgHBe negativo sin cirrosis, el tratamiento debe administrarse al menos hasta la seroconversión del HBs o hasta que haya evidencia de pérdida de eficacia. Cuando el tratamiento se prolongue durante más de 2 años, se recomienda una reevaluación periódica para confirmar que continuar con la terapia seleccionada es adecuado para el paciente.

Dosis omitida

Si se omite una dosis y han transcurrido menos de 18 horas desde la hora habitual de administración, el paciente debe tomar Vemlidy lo antes posible y luego reanudar su pauta habitual de administración. Si se omite una dosis y han transcurrido más de 18 horas desde la hora habitual de

administración, el paciente no debe tomar la dosis omitida sino simplemente reanudar la pauta habitual de administración.

Si el paciente vomita en el plazo de 1 hora después de tomar Vemlidy, debe tomar otro comprimido. Si el paciente vomita más de 1 hora después de tomar Vemlidy, no es necesario que tome otro comprimido.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajustar la dosis de Vemlidy en pacientes de 65 años de edad y mayores.

Insuficiencia renal

No se requiere ajustar la dosis de Vemlidy en adultos o adolescentes (de al menos 12 años de edad y al menos 35 kg de peso corporal) con aclaramiento de creatinina estimado (ClCr) ≥ 15 mL/min o en pacientes con ClCr < 15 mL/min que estén recibiendo hemodiálisis.

En los días de hemodiálisis, Vemlidy se debe administrar tras completar el tratamiento de hemodiálisis.

No pueden darse recomendaciones de dosis para pacientes con ClCr < 15 mL/min que no estén recibiendo hemodiálisis.

Insuficiencia hepática

No se requiere ajustar la dosis de Vemlidy en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Vemlidy en niños menores de 12 años de edad, o que pesen < 35 kg. No se dispone de datos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 4.1.3.0.N10

La Sala recomienda aprobar el inserto versión CO-FEB17-EU-JAN17 (v1.0) y la información para prescribir versión CO-FEB17-EU-JAN17 (v1.0) para el producto de la referencia

Adicionalmente, la Sala no recomienda declarar como nueva entidad química al principio activo Tenofovir alafenamida fumarato ya que según lo

establecido en el Decreto 2085 de 2002 no se considerará nueva entidad química modificaciones que impliquen cambios en la farmacocinética

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.

3.1.3.2 DIAZOXIUS®

Expediente : 20126583
Radicado : 2017139357
Fecha : 27/09/2017
Interesado : Vesalius Pharma S.A.S.

Composición: Cada mL de suspensión oral contiene 50 mg de Diazóxido

Forma farmacéutica: Suspensión oral

Indicaciones: Diazoxius® está indicado para el tratamiento de la hipoglicemia causada por el hiperinsulinismo asociado con las siguientes condiciones:

Adultos: Adenoma o carcinoma inoperable de células de los islotes de Langerhans o malignidad extrapancreática.

Infantes y niños: Sensibilidad a la leucina, hiperplasia de células de los islotes de Langerhans, nesidioblastosis, malignidad extrapancreática, adenoma de las células de los islotes de Langerhans o adenomatosis. Diazoxius® puede ser usado de modo preoperatorio como una medida temporal y, de modo postoperatorio, si la hipoglicemia persiste. Diazoxius® deberá ser usado solo después de diagnosticarse hipoglicemia debida a una de las condiciones mencionadas anteriormente. Cuando otro tratamiento médico específico o el manejo quirúrgico no ha sido exitoso o no es viable, debe considerarse el tratamiento con Diazoxius®.

Contraindicaciones: Este medicamento está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo, a otras tiazidas o a cualquiera de los componentes de la formulación. También está contraindicado en pacientes con hipoglicemia funcional.

Precauciones y advertencias: Administrar con precaución a pacientes con reserva cardíaca comprometida, bilirrubina alta, hiperuricemia, gota, función renal deteriorada y/o mujeres en estado de embarazo o en periodo de lactancia.

Se debe contar con supervisión médica y monitoreo regular de la respuesta clínica, glucosa en sangre, cetonas en orina, ácido úrico y niveles de electrolitos en suero.

Se debe tratar inmediatamente y prestar vigilancia prolongada a pacientes con episodios agudos de cetoacidosis y coma hiperosmolar.

Reacciones adversas:

Frecuentes: Retención de líquidos y de sodio.

Poco frecuentes: Hirsutismo del tipo lanugo, hiperglicemia, glicosuria, cetoacidosis, taquicardia, palpitaciones, aumento de los niveles de ácido úrico en suero, trombocitopenia con o sin púrpura, neutropenia, erupciones cutáneas, dolor de cabeza, debilidad y malestar.

Raras: Cetoacidosis diabética y coma hiperosmolar no cetónico.

Muy raras: Hipotensión, hipertensión, dolor en pecho y abdomen, anorexia, náuseas, vómito, íleo, diarrea, pérdida transitoria del gusto, eosinofilia, niveles bajos de hemoglobina y hematocrito, sangrado excesivo, disminución de la IgG, AST e incremento de la fosfatasa alcalina, azotemia, disminución en la depuración de creatinina, síndrome nefrótico reversible, hematuria, albuminuria, ansiedad, mareo, insomnio, polineuritis, parestesia, prurito, signos extrapiramidales, cataratas transitorias, hemorragia subconjuntival, escotoma anular, visión borrosa, diplopía, lagrimeo, dermatitis monilial, herpes, avance en la edad de los huesos, pérdida del cabello, fiebre, linfadenopatía, gota, pancreatitis aguda, galactorrea, aumento de ganglios en el pecho

Interacciones: Como Diazóxido se fija ampliamente a proteínas plasmáticas, puede desplazar otras sustancias que también se ligan a proteínas, tales como la bilirrubina o los derivados cumarínicos, resultando en un aumento de los niveles sanguíneos de estas sustancias:

☐ La administración concomitante con fenitoína puede resultar en la pérdida del control de las convulsiones.

☐ La administración concomitante con tiazidas u otros diuréticos puede potenciar sus efectos hiperglicémicos e hiperuricémicos.

☐ La administración concomitante con derivados cumarínicos puede requerir reducción en la dosis del anticoagulante.

Debe ser considerado el efecto antihipertensivo del Diazóxido cuando se administra concomitantemente con agentes antihipertensivos

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario: La dosificación de Diazoxius® debe ser individualizada basándose en la severidad de la condición hipoglucémica, el nivel de glucosa en sangre y la respuesta clínica del paciente. La dosis deberá ser ajustada hasta que los efectos clínicos y de laboratorio deseados se produzcan con la menor cantidad del medicamento. Se deberá tener especial cuidado para asegurar la exactitud de la dosis en infantes y en niños jóvenes.

Adultos y niños: La dosis diaria usual es de 3 a 8 mg/kg, dividida en dos o tres dosis iguales cada 8 o 12 horas. En ciertas circunstancias, los pacientes con hipoglucemia refractaria pueden requerir de dosis mayores. Por lo general, la dosis de inicio apropiada es de 3 mg/kg/día, dividida en tres dosis iguales cada 8 horas. Así, un adulto promedio recibirá una dosis inicial de aproximadamente 200 mg al día.

Infantes y neonatos: La dosis diaria usual es de 8 a 15 mg/kg dividida en dos o tres dosis iguales cada 8 a 12 horas. La dosis de inicio apropiada es de 10 mg/kg/día, dividida en tres dosis iguales cada 8 horas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial:

1. El principio activo Diazóxido fue aprobado por la FDA de los Estados Unidos de América el 22 de Enero de 1973 como una nueva entidad química bajo el nombre comercial HYPERSTAT, aprobación que fue concedida a la compañía Schering. El medicamento fue aprobado con una concentración de 15 mg/mL y con forma farmacéutica solución inyectable.

El 28 de Mayo de 1976, la FDA aprobaría las solicitudes realizadas por el laboratorio Teva Branded PHARM, para la inclusión de nuevas formas farmacéuticas del mismo principio activo bajo el nombre comercial de Proglycem, estas fueron: cápsulas duras a concentraciones de 50 y 100 mg, y suspensión oral a una concentración de 50 mg/mL.

A la fecha, Proglycem suspensión oral 50 mg/mL es el único de los tres registros que se encuentra vigente ante la FDA y con producción activa para suplir el

mercado nacional e internacional, este se indica para el tratamiento de la hipoglicemia causada por el hiperinsulinismo.

2. El 31 de Diciembre de 1985 la agencia de medicamentos Health Canadá, aprueba el registro de Proglycem cápsulas 100 mg al laboratorio Merck Canada INC. A la fecha, este registro se encuentra vigente con indicación para el tratamiento de la hipoglicemia.

La misma agencia ha dado aprobación a los registros Hyperstat solución inyectable 15 mg/mL y Proglycem suspensión oral 50 mg/mL, ambos del titular Schering-Plough Canada INC. A la fecha, los dos registros se encuentran en estado de cancelación posterior a la comercialización del producto

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

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

Composición: Cada mL de suspensión oral contiene 50 mg de Diazóxido

Forma farmacéutica: Suspensión oral

Indicaciones: Diazoxius® está indicado para el tratamiento de la hipoglicemia causada por el hiperinsulinismo asociado con las siguientes condiciones:

Adultos: Adenoma o carcinoma inoperable de células de los islotes de Langerhans o malignidad extrapancreática.

Infantes y niños: Sensibilidad a la leucina, hiperplasia de células de los islotes de Langerhans, nesidioblastosis, malignidad extrapancreática, adenoma de las células de los islotes de Langerhans o adenomatosis. Diazoxius® puede ser usado de modo preoperatorio como una medida temporal y, de modo postoperatorio, si la hipoglicemia persiste. Diazoxius® deberá ser usado solo después de diagnosticarse hipoglicemia debida a una de las condiciones mencionadas anteriormente. Cuando otro tratamiento médico específico o el manejo quirúrgico no ha sido exitoso o no es viable, debe considerarse el tratamiento con Diazoxius®.

Contraindicaciones: Este medicamento está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo, a otras tiazidas o a cualquiera de los componentes de la formulación. También está contraindicado en pacientes con hipoglicemia funcional.

Precauciones y advertencias: Administrar con precaución a pacientes con reserva cardíaca comprometida, bilirrubina alta, hiperuricemia, gota, función renal deteriorada y/o mujeres en estado de embarazo o en periodo de lactancia.

Se debe contar con supervisión médica y monitoreo regular de la respuesta clínica, glucosa en sangre, cetonas en orina, ácido úrico y niveles de electrolitos en suero.

Se debe tratar inmediatamente y prestar vigilancia prolongada a pacientes con episodios agudos de cetoacidosis y coma hiperosmolar.

Reacciones adversas:

Frecuentes: Retención de líquidos y de sodio.

Poco frecuentes: Hirsutismo del tipo lanugo, hiperglicemia, glicosuria, cetoacidosis, taquicardia, palpitaciones, aumento de los niveles de ácido úrico en suero, trombocitopenia con o sin púrpura, neutropenia, erupciones cutáneas, dolor de cabeza, debilidad y malestar.

Raras: Cetoacidosis diabética y coma hiperosmolar no cetónico.

Muy raras: Hipotensión, hipertensión, dolor en pecho y abdomen, anorexia, náuseas, vómito, íleo, diarrea, pérdida transitoria del gusto, eosinofilia, niveles bajos de hemoglobina y hematocrito, sangrado excesivo, disminución de la IgG, AST e incremento de la fosfatasa alcalina, azotemia, disminución en la depuración de creatinina, síndrome nefrótico reversible, hematuria, albuminuria, ansiedad, mareo, insomnio, polineuritis, parestesia, prurito, signos extrapiramidales, cataratas transitorias, hemorragia subconjuntival, escotoma anular, visión borrosa, diplopía, lagrimeo, dermatitis monilial, herpes, avance en la edad de los huesos, pérdida del cabello, fiebre, linfadenopatía, gota, pancreatitis aguda, galactorrea, aumento de ganglios en el pecho

Interacciones: Como Diazóxido se fija ampliamente a proteínas plasmáticas, puede desplazar otras sustancias que también se ligan a proteínas, tales

como la bilirrubina o los derivados cumarínicos, resultando en un aumento de los niveles sanguíneos de estas sustancias:

- ☐ La administración concomitante con fenitoína puede resultar en la pérdida del control de las convulsiones.
- ☐ La administración concomitante con tiazidas u otros diuréticos puede potenciar sus efectos hiperglicémicos e hiperuricémicos.
- ☐ La administración concomitante con derivados cumarínicos puede requerir reducción en la dosis del anticoagulante.

Debe ser considerado el efecto antihipertensivo del Diazóxido cuando se administra concomitantemente con agentes antihipertensivos

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario: La dosificación de Diazoxius® debe ser individualizada basándose en la severidad de la condición hipoglicémica, el nivel de glucosa en sangre y la respuesta clínica del paciente. La dosis deberá ser ajustada hasta que los efectos clínicos y de laboratorio deseados se produzcan con la menor cantidad del medicamento. Se deberá tener especial cuidado para asegurar la exactitud de la dosis en infantes y en niños jóvenes.

Adultos y niños: La dosis diaria usual es de 3 a 8 mg/kg, dividida en dos o tres dosis iguales cada 8 o 12 horas. En ciertas circunstancias, los pacientes con hipoglicemia refractaria pueden requerir de dosis mayores. Por lo general, la dosis de inicio apropiada es de 3 mg/kg/día, dividida en tres dosis iguales cada 8 horas. Así, un adulto promedio recibirá una dosis inicial de aproximadamente 200 mg al día.

Infantes y neonatos: La dosis diaria usual es de 8 a 15 mg/kg dividida en dos o tres dosis iguales cada 8 a 12 horas. La dosis de inicio apropiada es de 10 mg/kg/día, dividida en tres dosis iguales cada 8 horas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.2.2.0.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.

3.1.3.3 IBUPROFENO 100 mg/ 5 mL

Expediente : 20134547
Radicado : 2017142282
Fecha : 02/10/2017
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada 5mL de suspensión oral contiene 100mg de Ibuprofeno

Forma farmacéutica: Suspensión Oral

Indicaciones: Analgésico, antipirético

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al ibuprofeno o a cualquier otro componente del producto. Hipersensibilidad al ácido acetil salicílico o hipersensibilidad a otros AINES, broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Historia previa o actual de úlcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal y enfermedad ácido-péptica. Disfunción hepática severa. No administrar durante el tercer trimestre del embarazo

Precauciones y advertencias:

- Debe consultar al médico si el dolor empeora o dura más de 5 días; o si la fiebre empeora o dura más de 3 días.
- Detenga el uso y consulte a su médico si se presentan reacciones alérgicas incluyendo enrojecimiento de la piel, rash o ampollas.
- Suspenda la administración y consulte a su médico si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o heces negras.
- Consulte a su médico antes de administrarlo si tiene asma, enfermedad cardíaca, cirrosis hepática, hipertensión ó enfermedad renal.
- Consulte a su médico antes de usar si está consumiendo otro antiinflamatorio no esteroideo (AINES).
- Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en personas mayores de 60 años.
- El uso continuo a largo plazo puede incrementar el riesgo de ataque cardíaco o infarto.
- Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por períodos cortos de tiempo.
- Se recomienda empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja.
- Consulte a su médico antes de usar si su niño no ha estado tomando líquidos, ha perdido una cantidad de líquidos debido a vómito continuo o diarrea.

Manténgase fuera del alcance los niños.

Embarazo y lactancia:

- Consultar al médico antes de usar si está embarazada o lactando.
- No administrar durante el tercer trimestre del embarazo.

Reacciones adversas:

Los siguientes efectos pueden estar asociados al ibuprofeno y están listados de acuerdo al sistema de órganos correspondiente:

- **Sangre y sistema linfático:**
Agranulocitosis, anemia, anemia aplásica, anemia hemolítica, leucopenia y trombocitopenia.
- **Cardíaco:**
Falla cardíaca, infarto de miocardio, angina de pecho.
- **Oído y laberinto:**
Tinnitus y vértigo.
- **Ojos:**
Alteraciones visuales.
- **Gastrointestinal:**
Dolor abdominal, distensión abdominal, enfermedad de Crohn, colitis, constipación, diarrea, dispepsia, flatulencia, gastritis, hemorragia gastrointestinal, perforación gastrointestinal, úlcera gastrointestinal, hematemesis, melena, ulceración en la boca, náusea, dolor abdominal alto y vómito.
- **General y sitio de administración:**
Edema, hinchazón y edema periférico.
- **Hepatobiliar:**
Trastornos hepáticos, función hepática anormal, hepatitis e ictericia.
- **Sistema inmune:**
Hipersensibilidad, reacción anafiláctica.
- **Infecciones e infestaciones:**
Meningitis aséptica, meningitis.
- **Resultados de laboratorio:**
Disminución en el hematocrito y disminución en la hemoglobina.

- Sistema nervioso:
Mareo, cefalea, accidente cerebrovascular.
- Psiquiátrico:
Nerviosismo.
- Renal y urinario:
Hematuria, nefritis intersticial, falla renal, síndrome nefrótico, proteinuria, y necrosis papilar renal.
- Respiratorio, tórax y mediastino:
Asma, broncoespasmo, disnea y sibilancias.
- Piel y tejido subcutáneo:
Edema angioneurótico, dermatitis bullosa, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, edema facial, rash, rash máculo-papular, prurito, púrpura, síndrome de Stevens-Johnson y urticaria.
- Vascular:
Hipertensión.

Interacciones:

Si está consumiendo ácido acetilsalicílico para la prevención de un infarto de miocardio (cardioprotector) o un accidente cerebrovascular (ACV), preguntar al médico antes de administrar este medicamento, debido a que el ibuprofeno puede disminuir el beneficio del ácido acetilsalicílico y/o incrementar el riesgo de úlcera gastrointestinal y las complicaciones relacionadas.

Si está tomando otros AINEs, anticoagulantes o cualquier otro medicamento, consulte a su médico antes de usar.

Se requiere precaución cuando el ibuprofeno se combina con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) debido a un incremento en el riesgo de sangrado gastrointestinal.

Se debe tener precaución cuando el ibuprofeno se combina con litio, debido a un aumento de las concentraciones plasmáticas de litio.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Encuentre la dosis exacta en el siguiente cuadro. Si es posible, use el peso para dosificar, en caso contrario use la edad.

Peso (Kg)	Edad	Dosis
6 meses a 2 años		
5-7	6 a 11 meses	2.5 mL (50 mg)
8-11	12 a 24 meses	3.75 mL (75 mg)

Las dosis se pueden repetir cada 8 horas (Proporciona hasta 8 horas de alivio). No exceder 3 dosis al día a menos que sea prescrito por el médico.

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
- Resumen de las características del producto (SPC), Ibuprofeno 100 mg/5 mL, Suspensión Oral, versión 1.0 del 13 de septiembre de 2017

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

Composición: Cada 5mL de suspensión oral contiene 100mg de Ibuprofeno

Forma farmacéutica: Suspensión Oral

Indicaciones: Analgésico, antipirético

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al ibuprofeno o a cualquier otro componente del producto. Hipersensibilidad al ácido acetil salicílico o hipersensibilidad a otros AINES, broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Historia previa o actual de úlcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal y enfermedad ácido-péptica. Disfunción hepática severa. No administrar durante el tercer trimestre del embarazo

Precauciones y advertencias:

Debe consultar al médico si el dolor empeora o dura más de 5 días; o si la fiebre empeora o dura más de 3 días.

- Detenga el uso y consulte a su médico si se presentan reacciones alérgicas incluyendo enrojecimiento de la piel, rash o ampollas.
- Suspenda la administración y consulte a su médico si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o heces negras.
- Consulte a su médico antes de administrarlo si tiene asma, enfermedad cardíaca, cirrosis hepática, hipertensión ó enfermedad renal.
- Consulte a su médico antes de usar si está consumiendo otro antiinflamatorio no esteroideo (AINEs).
- Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en personas mayores de 60 años.
- El uso continuo a largo plazo puede incrementar el riesgo de ataque cardíaco o infarto.
- Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por períodos cortos de tiempo.
- Se recomienda empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja.
- Consulte a su médico antes de usar si su niño no ha estado tomando líquidos, ha perdido una cantidad de líquidos debido a vómito continuo o diarrea.
- Manténgase fuera del alcance los niños.

Embarazo y lactancia:

- Consultar al médico antes de usar si está embarazada o lactando.
- No administrar durante el tercer trimestre del embarazo.

Reacciones adversas:

Los siguientes efectos pueden estar asociados al ibuprofeno y están listados de acuerdo al sistema de órganos correspondiente:

- **Sangre y sistema linfático:**
Agranulocitosis, anemia, anemia aplásica, anemia hemolítica, leucopenia y trombocitopenia.
- **Cardíaco:**
Falla cardíaca, infarto de miocardio, angina de pecho.
- **Oído y laberinto:**
Tinnitus y vértigo.
- **Ojos:**
Alteraciones visuales.

Gastrointestinal:

Dolor abdominal, distensión abdominal, enfermedad de Crohn, colitis, constipación, diarrea, dispepsia, flatulencia, gastritis, hemorragia gastrointestinal, perforación gastrointestinal, úlcera gastrointestinal, hematemesis, melena, ulceración en la boca, náusea, dolor abdominal alto y vómito.

- **General y sitio de administración:**
Edema, hinchazón y edema periférico.
- **Hepatobiliar:**
Trastornos hepáticos, función hepática anormal, hepatitis e ictericia.
- **Sistema inmune:**
Hipersensibilidad, reacción anafiláctica.
- **Infecciones e infestaciones:**
Meningitis aséptica, meningitis.
- **Resultados de laboratorio:**
Disminución en el hematocrito y disminución en la hemoglobina.
- **Sistema nervioso:**
Mareo, cefalea, accidente cerebrovascular.
- **Psiquiátrico:**
Nerviosismo.
- **Renal y urinario:**
Hematuria, nefritis intersticial, falla renal, síndrome nefrótico, proteinuria, y necrosis papilar renal.
- **Respiratorio, tórax y mediastino:**
Asma, broncoespasmo, disnea y sibilancias.
- **Piel y tejido subcutáneo:**
Edema angioneurótico, dermatitis bullosa, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, edema facial, rash, rash máculo-papular, prurito, púrpura, síndrome de Stevens-Johnson y urticaria.
- **Vascular:**
Hipertensión.

Interacciones:

Si está consumiendo ácido acetilsalicílico para la prevención de un infarto de miocardio (cardioprotector) o un accidente cerebrovascular (ACV), preguntar al médico antes de administrar este medicamento, debido a que el ibuprofeno puede disminuir el beneficio del ácido acetilsalicílico y/o incrementar el riesgo de úlcera gastrointestinal y las complicaciones relacionadas.

Si está tomando otros AINEs, anticoagulantes o cualquier otro medicamento, consulte a su médico antes de usar.

Se requiere precaución cuando el ibuprofeno se combina con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) debido a un incremento en el riesgo de sangrado gastrointestinal.

Se debe tener precaución cuando el ibuprofeno se combina con litio, debido a un aumento de las concentraciones plasmáticas de litio.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Encuentre la dosis exacta en el siguiente cuadro. Si es posible, use el peso para dosificar, en caso contrario use la edad.

Peso (Kg)	Edad	Dosis
6 meses a 2 años		
5-7	6 a 11 meses	2.5 mL (50 mg)
8-11	12 a 24 meses	3.75 mL (75 mg)

Las dosis se pueden repetir cada 8 horas (Proporciona hasta 8 horas de alivio).

No exceder 3 dosis al día a menos que sea prescrito por el médico.

Condición de venta: Venta Libre

Norma farmacológica: 5.2.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el resumen de las características del producto (SPC), Ibuprofeno 100 mg/5 mL, Suspensión Oral, versión 1.0 del 13 de septiembre de 2017

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.

3.1.3.4. ANCOTOSIN

Expediente : 20135088
Radicado : 2017148518
Fecha : 12/10/2017
Interesado : Global Service Pharmaceutical S.A.S.

Composición: Cada Cápsula contiene 500mg de Flucitosina

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones: Infecciones ocasionadas por hongos Candida y Cryptococcus neoformans: Criptococosis, criptococosis pulmonar y meningitis criptocócica en pacientes con VIH, Cándida del sistema nervioso central, Cistitis sintomática causada por cándida, Pielonefritis por candidiasis, Endocarditis por candidiasis, Endoftalmitis endógena por cándida

Contraindicaciones: Antecedente de hipersensibilidad a flucitosina

Precauciones y advertencias: Durante el uso de flucitosina debe solicitarse periódicamente hemograma completo y pruebas de función hepática como mínimo una vez al mes con el fin de monitorear posibles signos de toxicidad.

Si se emplea en combinación con anfotericina se debe vigilar la aparición de discrasias sanguíneas y alteraciones hepáticas que puedan indicar disminución en el aclaramiento de la flucitosina con el fin de realizar ajustes en la dosificación, del mismo modo si se usa en combinación con medicamentos mielosupresores.

La dosis de flucitosina debe ser ajustada según la función renal del paciente, la cual debe vigilarse de manera periódica.

En embarazo debe emplearse con precaución luego del primer trimestre y solo si el beneficio supera los riesgos debido al potencial teratogénico del fármaco.

Reacciones adversas: Hematológico: supresión de la médula ósea (anemia neutropenia, trombocitopenia); Hepático: Elevación de transaminasas o fosfatasa

alcalina, necrosis hepática, insuficiencia hepática, aumento de la bilirrubina, ictericia; Gastrointestinal: náuseas, vómito, diarrea, hemorragia gastrointestinal; Cardiovascular: dolor en el pecho, cardiotoxicidad; Sistema nervioso central: ataxia, confusión, fatiga, alucinaciones, dolor de cabeza, parestesia, neuropatía periférica, psicosis, sedación, convulsiones, vértigo; Dermatológico: prurito, fotosensibilidad, erupción, necrosis epidérmica, urticaria; Endocrino y metabólico: hipoglucemia, hipocalcemia; Genitourinario: azoemia, cristaluria; Neuromuscular: debilidad, Renal: incremento del nitrógeno ureico, incremento de la creatinina, insuficiencia renal; Respiratorio: disnea

Interacciones: Anfotericina: Disminución del aclaramiento de flucitosina, sinergismo en actividad antifúngica

Fármacos que potencian la inmunosupresión: Carbamazepina, clozapina, fenotiazina, zidovudina

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario: Adultos: Dosis usual 50-150mg/kg/día dividido en dosis a intervalos de 6 horas.

Las náuseas y vomito pueden evitarse si se toma las capsulas de a pocas a la vez durante 15 minutos.

Si el BUN o la creatinina están elevados o si hay signos de daño renal la dosis inicial debe reducirse

(Dosis correspondiente al innovador: Ancobon)

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Historial comercial: Estados Unidos: Ha sido comercializado para uso en candidiasis y criptococosis desde 1971 por Valeant Pharmaceutical, North America en capsula 250mg y 500mg y posteriormente por Sigma Pharma Labs LLC en las mismas presentaciones. Hasta el momento no se registran retiros del mercado.

Suecia: Se encuentra aprobada solución para infusión 10mg/ml (Ancotil)

Italia: Se encuentra aprobada solución para infusión 2,5g/250ml (Ancotil)

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
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 2017148518

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

Composición: Cada cápsula contiene 500 mg de flucitosina

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones: en terapia combinada para infecciones serias ocasionadas por Candida y Cryptococcus neoformans: Criptococosis, criptococosis pulmonar y meningitis criptocócica en pacientes con VIH, Cándida del sistema nervioso central, Cistitis sintomática causada por cándida, Pielonefritis por candidiasis, Endocarditis por candidiasis, Endoftalmitis endógena por cándida

Contraindicaciones: Antecedente de hipersensibilidad a flucitosina

Precauciones y advertencias: Durante el uso de flucitosina debe solicitarse periódicamente hemograma completo y pruebas de función hepática como mínimo una vez al mes con el fin de monitorear posibles signos de toxicidad.

Si se emplea en combinación con anfotericina se debe vigilar la aparición de discrasias sanguíneas y alteraciones hepáticas que puedan indicar disminución en el aclaramiento de la flucitosina con el fin de realizar ajustes en la dosificación, del mismo modo si se usa en combinación con medicamentos mielosupresores.

La dosis de flucitosina debe ser ajustada según la función renal del paciente, la cual debe vigilarse de manera periódica.

En embarazo debe emplearse con precaución luego del primer trimestre y solo si el beneficio supera los riesgos debido al potencial teratogénico del fármaco.

Reacciones adversas: Hematológico: supresión de la médula ósea (anemia, neutropenia, trombocitopenia); Hepático: Elevación de transaminasas o fosfatasa alcalina, necrosis hepática, insuficiencia hepática, aumento de la

bilirrubina, ictericia; Gastrointestinal: náuseas, vómito, diarrea, hemorragia gastrointestinal; Cardiovascular: dolor en el pecho, cardiotoxicidad; Sistema nervioso central: ataxia, confusión, fatiga, alucinaciones, dolor de cabeza, parestesia, neuropatía periférica, psicosis, sedación, convulsiones, vértigo; Dermatológico: prurito, fotosensibilidad, erupción, necrosis epidérmica, urticaria; Endocrino y metabólico: hipoglucemia, hipocalcemia; Genitourinario: azoemia, cristaluria; Neuromuscular: debilidad, Renal: incremento del nitrógeno ureico, incremento de la creatinina, insuficiencia renal; Respiratorio: disnea

Interacciones: Anfotericina: Disminución del aclaramiento de flucitosina, sinergismo en actividad antifúngica

Fármacos que potencian la inmunosupresión: Carbamazepina, clozapina, fenotiazina, zidovudina

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario: Adultos: Dosis usual 50-150mg/kg/día dividido en dosis a intervalos de 6 horas.

Las náuseas y vomito pueden evitarse si se toma las capsulas de a pocas a la vez durante 15 minutos.

Si el BUN o la creatinina están elevados o si hay signos de daño renal la dosis inicial debe reducirse

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma farmacológica: 4.1.2.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir allegada mediante radicado No. 2017148518

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.

3.1.3.5 ONIVYDE®

Expediente : 20123881
Radicado : 2017025942 / 20145587
Fecha : 06/10/2017
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S.

Composición: Cada mL contiene 5mg de Irinotecan (anhydrous free base)

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

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

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

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

Precauciones y advertencias: Neutropenia Severa:

Onivyde® puede causar neutropenia severa o potencialmente fatal y sepsis neutropénica fatal. En el estudio 1 la incidencia de sepsis neutrogénica fatal fue del 0.8% entre los pacientes que recibían Onivyde®: Se produjo en uno de cada 117 pacientes en el brazo de Onivyde® más Fluorouracilo/leucovorina (Onyvide /5-FU/LV) y en uno de 147 pacientes que recibían Onivyde® como agente único. Se produjo neutropenia severa o potencialmente fatal en el 20% de los pacientes que recibían Onyvide/5-FU/LV comparados el 2% de los pacientes que recibían Fluorouracilo/leucovorina (Onyvide/5-FU/LV). Se produjo fiebre neutropénica/sepsis neutrogénica grado 3 o 4 en el 3% de los pacientes que recibían Onyvide/5FU/LV; y no se produjo en pacientes que recibían 5-FU/LV. En pacientes que recibían Onyvide/5-FU/LV, la incidencia de neutropenia grado 3 o 4 fue mayor en los pacientes asiáticos (18 de 33 (55%)) comparados con los pacientes blancos (13 de 73 (18%))

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

Supervise el conteo total de células sanguíneas los días 1 y 8 de cada ciclo, y más frecuentemente si está clínicamente indicado. Suspenda la administración de Onyvide si el conteo absoluto de neutrófilos (CAN) es inferior a 1500mm³ o si se

produce fiebre neutropénica. Reanude la administración de Onyvide cuando el CAN sea de 1500mm³ o superior. Después de la recuperación, reduzca la dosis de ONYVIDE con neutropenia o fiebre neutropénica grado 3-4 en los ciclos posteriores.

Diarrea Severa:

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

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

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

La incidencia de diarrea de aparición tardía grado 3 o 4 fue del 9% en los pacientes que recibían Onyvide /5-FU/LV comparados con el 4% en los pacientes que recibían 5-FU/LV. La incidencia de diarrea de aparición temprana grado 3 o 4 fue del 3% en los pacientes que recibían Onyvide /5-FU/LV comparados con la ausencia de diarrea de aparición temprana grado 3 o 4 en los pacientes que recibían 5-FU/LV. De aquellos pacientes que recibían Onyvide /5-FU/LV en el Estudio 1, al 34% se le administró loperamida para la diarrea de aparición tardía y al 26% se le administró atropina para la diarrea de aparición temprana. Suspenda la administración de Onyvide con diarrea grado 2-4. Inicie con Loperamida para la diarrea de aparición tardía de cualquier gravedad. Administre entre 0.25mg a 1mg de atropina por vía Intravenosa o subcutánea (Salvo que esté clínicamente contraindicada) para la diarrea de aparición temprana de cualquier gravedad. Tras la recuperación a diarrea fase 1, reanude la administración de Onyvide a una dosis reducida.

Enfermedad Pulmonar Intersticial:

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

Reacción de Hipersensibilidad Severa:

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

Toxicidad Fetal y Embrionaria:

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

Reacciones adversas: Las siguientes reacciones adversas al medicamento:

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

Interacciones:

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

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

Vía de administración:

Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Administrar Onyvide® antes de la leucovorina y del fluorouracilo.

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

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

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

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial: Aprobado por la FDA el 22 de Octubre de 2015

Aprobado por TGA el 19 de Diciembre 2016

Adopción como medicamento Huérfano por EMA 14 de Octubre de 2016.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017009420 emitido mediante Acta No. 12 de 2017, numeral 3.1.2.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 2017025942

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 12 de 2017 SEMPB, numeral 3.1.2.1., por cuanto la información clínica presentada en el estudio NAPOLI-1 no ofrece resultados clínicamente relevantes en cuanto a sobrevida global (1.9 meses) y supervivencia libre de progresión en la indicación solicitada, en relación con los eventos adversos serios tales como anemia leucopenia, trombocitopenia, diarrea, náuseas y vómito, entre otros, la mayoría de los cuales se presentan con el doble de frecuencia que en el grupo control; lo anterior no permite establecer un balance riesgo beneficio favorable y adicionalmente, el interesado no justificó las razones por las cuales se seleccionó irinotecan liposomal sobre el convencional en los estudios presentados, por tanto la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica del producto de la referencia como se conceptuó en el Acta No. 03 de 2017 SEM segunda parte de 2017, numeral 3.1.3.4.

3.1.3.6. METREXATO

Expediente : 20121611

Radicado : 2016188362 / 2017095723 / 2017117254 / 2017164987

Fecha : 14/11/2017

Interesado : Blau Farmacéutica Colombia S.A.S

Composición: Cada tableta oral contiene 2.5 mg de Metotrexato de sodio

Forma farmacéutica: Tableta oral

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de tumores de trofoblasto, tumores testiculares, coriocarcinoma y mola hidatidiforme y en el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda, Linfosarcoma y psoriasis. Artritis psoriática, y alternativo en artritis reumatoide

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, daño hepático y/o renal, discrasias sanguíneas preexistentes.

Advertencias y precauciones: Precauciones

Generales - El metotrexato tiene potencial de toxicidad seria. La frecuencia y la severidad de los efectos tóxicos pueden estar relacionados con dosis o con la frecuencia de administración, sin embargo en todas las dosis fueron observados efectos adversos. Es necesario hacer acompañamiento a los pacientes con tratamiento con metotrexato. La mayoría de las reacciones adversas es reversible, si son detectadas en el inicio. En la ocurrencia de tales reacciones, la dosis deberá ser reducida o el tratamiento interrumpido, uso de medidas apropiadas, incluyendo el uso de leucovorina cálcica si es necesario. Se la terapia con metotrexato fuera reiniciada, se debe comenzar con precaución, considerando la necesidad del tratamiento y con especial atención a las posibles recurrencias de toxicidad.

Exámenes de Laboratorio - pacientes en tratamiento deben ser monitoreados para que los efectos tóxicos sean detectados rápidamente. La evaluación previa al tratamiento debe incluir hemograma, conteo de plaquetas, enzimas hepáticas, evaluación de la función renal y rayos X del tórax. En la terapia de artritis reumatoide y soriasis, se recomienda el monitoreo de estos parámetros, con exámenes hematológicos por lo menos una vez por mes, y evaluación de la función renal y hepática cada 1 o 3 meses. No ha sido establecida, la relación entre la alteración en los exámenes de función hepática y fibrosis o cirrosis hepática. Anormalidades transitorias en exámenes de evaluación de la función hepática fueron observadas con frecuencia después a la administración de metotrexato, sin la necesidad para modificar la terapia. Anormalidades persistentes en estos exámenes previo a la nueva dosis y/o disminución de los niveles séricos de albumina pueden ser indicadores de toxicidad seria hepática y requieren evaluación. Si hay sospecha de alteración pulmonar inducida por el metotrexato, puede ser útil la evaluación de la función pulmonar, especialmente si estuvieran disponibles las condiciones necesarias.

Carcinogénesis, mutagénesis y alteración de la fertilidad - no existe ningún estudio controlado en seres humanos en cuanto al riesgo de neoplasia con el

metotrexato. Metotrexato fue evaluado en algunos estudios con animales en cuanto el potencial carcinogénico con resultados sin conclusiones. Sin embargo, existe evidencia que el metotrexato causa daño cromosómico en células somáticas de animales y en las células de la médula ósea en seres humanos, la significancia clínica es incierta. La evaluación del potencial carcinogénico del metotrexato es complicada por la contradictoria evidencia del aumento en el riesgo de ciertos tumores en la artritis reumatoide. Previo al tratamiento con metotrexato debe ser evaluado el riesgo en potencial antes del uso del metotrexato como medicamento único o en combinación con otros, especialmente en niños y adultos jóvenes. El metotrexato causa embriotoxicidad, aborto y defectos fetales en seres humanos. Durante el tratamiento o recién terminado, se han reportado alteraciones en la fertilidad, oligoesperma y alteración menstrual en seres humanos.

Uso durante el embarazo – el producto está contraindicado durante el embarazo.

Uso en lactancia – el producto está contraindicado en lactancia

Uso pediátrico – La seguridad y eficacia del uso del producto en niños no han sido establecidas, excepto en la quimioterapia de cáncer.

Toxicidad en el sistema

Gastrointestinal - si se produce vómito, diarrea y estomatitis, que dé lugar a la deshidratación, el metotrexato debe interrumpirse hasta que se produzca la recuperación. El metotrexato debe utilizarse con extrema precaución en los casos de úlcera péptica o colitis ulcerosa.

Hematológico - el metotrexato puede deprimir la hematopoyesis y causar anemia, leucopenia y/o trombocitopenia. En pacientes con neoplasia y deficiencia hematopoyética preexistente, el medicamento debe ser utilizado con precaución. En estudios clínicos controlados en artritis reumatoide (n=128), fueron observados dos casos de leucopenia (leucocitos < 3.000/mm³), seis casos de trombocitopenia (plaquetas < 100.000/mm³) y dos casos de pantocitopenia. En la psoriasis y la artritis reumatoide el metotrexato debe ser interrumpido de inmediato si hay una caída significativa en los recuentos sanguíneos. Los pacientes con granulocitopenia severa y fiebre deben ser evaluados de inmediato y por lo general requieren un tratamiento parenteral de antibióticos de amplio espectro.

Hepáticas - El metotrexato tiene potencial para hepatotoxicidad aguda (elevación de las transaminasas) y crónica (fibrosis y cirrosis). La toxicidad crónica es potencialmente mortal y por lo general se produce después de un uso prolongado (generalmente dos años o más) y después de una dosis total de al menos 1,5 g.

En estudios de pacientes con psoriasis, la hepatotoxicidad parecía estar en función de la dosis total acumulada, aumento de alcoholismo, obesidad y vejez.

No ha sido determinada la tasa de incidencia exacta y no son conocidas las tasas de progresión y reversibilidad de las lesiones. Se recomienda especial precaución en presencia de daño hepático preexistente o disfunción hepática. Las pruebas de la función hepática, incluyendo la albúmina en suero, se deben realizar periódicamente, antes de cada tratamiento, pero, con frecuencia, cuando hay un desarrollo normal de la fibrosis o cirrosis. Estas lesiones se detectan solamente por biopsia. En la psoriasis, se recomienda la biopsia hepática cuando la dosis total acumulada alcanza 1,5 g. La fibrosis o cirrosis moderada suelen determinar la interrupción del tratamiento; fibrosis leve normalmente sugiere repetición de la biopsia después de 6 meses. Alteraciones histológicas leves, como la esteatosis y la inflamación portal de bajo grado son relativamente comunes antes de la terapia. A pesar de estos cambios leves no suelen ser una razón para evitar o interrumpir el tratamiento, el medicamento debe utilizarse con precaución. La experiencia clínica con alteraciones hepáticas en artritis reumatoide es limitada, los factores de riesgo deben ser prevenidos.

Las pruebas de la función hepática por lo general no predicen con exactitud los cambios histológicos en esta población. No ha sido establecido cuando realizar biopsia hepática en pacientes con artritis reumatoide, tanto en términos de dosis acumulada como en términos de duración del tratamiento. En un ensayo con 217 pacientes con artritis reumatoide fue realizada la biopsia hepática antes y durante el tratamiento (después de una dosis acumulativa de al menos 1500 mg) y en otro ensayo con 714 pacientes fue realizada la biopsia solamente durante el tratamiento. Fueron diagnosticados 64 casos (7%) de fibrosis, de los cuales 60 eran leves, y 1 (0,1%) de cirrosis. Tinción con reticulina es más sensible en la fase inicial de fibrosis y su uso puede aumentar estos números. Son desconocidos los efectos de un uso más prolongado que pueda aumentar estos riesgos.

Infecciones o estados inmunológicos - El metotrexato debe utilizarse con extrema precaución en presencia de infección activa y por lo general está contraindicado en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia. La inmunización puede ser ineficaz cuando se administra durante la terapia con metotrexato. Generalmente no se recomienda la inmunización con vacunas virales. Hay reportes de infección diseminada por la vacuna después de la inmunización contra la viruela en pacientes sometidos a tratamiento con metotrexato. Hipogammaglobulinemia se ha notificado en raras ocasiones.

Neurológicas - Existen reportes de leucoencefalopatía, especialmente después de la administración intravenosa de metotrexato en pacientes que habían tenido radioterapia del sistema nervioso central. Leucoencefalopatía crónica también se ha reportado en pacientes con osteosarcoma que recibieron altas dosis o repetidamente asociadas a la leucovorina sin radioterapia. La interrupción del metotrexato no siempre resultó en completa recuperación. Un síndrome

neurológico agudo transitorio ha sido observado en pacientes tratados con regímenes de dosis altas.

Pulmonares - síntomas pulmonares (especialmente la tos seca) o neumonitis no específica que ocurren durante el tratamiento con metotrexato pueden ser indicativo de una lesión potencialmente peligrosa y requerir la interrupción del tratamiento y una investigación cuidadosa. Aunque clínicamente es variable, el paciente típico con enfermedad pulmonar inducida por metotrexato presenta fiebre, tos, disnea, hipoxemia, y un infiltrado en la radiografía de tórax, debiendo excluir el proceso infeccioso. Esta lesión puede ocurrir con cualquier régimen de dosificación.

Renal - altas dosis de metotrexato pueden causar lesiones renales que conducen a la insuficiencia renal aguda. La nefrotoxicidad se debe principalmente a la precipitación de metotrexato y del metabolito 7-hidroximetotrexato en los túbulos renales. La función renal debe ser evaluada frecuentemente durante el tratamiento con metotrexato.

Otras precauciones - El metotrexato debe utilizarse con extrema precaución en presencia de deficiencias. El metotrexato se difunde lentamente hacia el tercer espacio (por ejemplo., Derrame pleural o ascitis). Esto resulta en una vida media plasmática prolongada y toxicidad inesperada. En pacientes con acumulación significativa de líquido en el tercer espacio, es aconsejable eliminar el líquido antes del tratamiento y monitorizar los niveles séricos de metotrexato. Lesiones de psoriasis pueden ser agravadas por la exposición concomitante a la radiación ultravioleta. Dermatitis por radiación y quemaduras de sol pueden regresar por el uso de metotrexato.

Advertencias

El uso de metotrexato en dosis alta requiere un especial cuidado. Debido a la posibilidad de reacciones tóxicas graves, el paciente debe ser informado por el médico acerca de los riesgos involucrados y debe ser bajo constante supervisión médica. Han sido reportadas muertes con el uso de metotrexato en el tratamiento de la psoriasis y la artritis reumatoide. En el tratamiento de la psoriasis o la artritis reumatoide, el uso de metotrexato se debe restringir a los pacientes con enfermedad grave, recalcitrante o débiles, que no responden adecuadamente a otras terapias, y sólo cuando se hace el diagnóstico y después de consulta adecuada.

1. Hay informes de que el metotrexato causó la muerte fetal y / o anomalías congénitas. Por lo tanto, no se recomienda para las mujeres que puedan quedar embarazadas, a menos que exista clara evidencia médica que los beneficios esperados superan los riesgos considerados. Pacientes.

- embarazadas con psoriasis o artritis reumatoide no deben recibir metotrexato.
2. El monitoreo periódico de la toxicidad, incluyendo hemograma completo con diferencial, recuento de plaquetas y pruebas de función hepática y renal es parte obligatoria de la terapia con metotrexato. En caso de insuficiencia renal, derrame pleural o ascitis, el seguimiento debe hacerse más seguido.
 3. El metotrexato provoca hepatotoxicidad, fibrosis y cirrosis, por lo general, solamente después del uso prolongado. Con frecuencia se observan elevaciones agudas de las enzimas hepáticas; normalmente son transitorias y asintomáticas. La biopsia hepática, después del uso continuo de metotrexato, puede tener cambios histológicos e informes de fibrosis y cirrosis; A menudo, estas últimas lesiones no son precedidas por síntomas o pruebas de función hepática anormal.
 4. Enfermedad pulmonar inducida por el metotrexato es una lesión potencialmente peligrosa, que puede ocurrir de forma aguda en cualquier momento durante el tratamiento y ha sido reportada en dosis bajas como 7,5 mg / semana. No siempre es completamente reversible. Los síntomas pulmonares (especialmente la tos seca) pueden requerir la interrupción del tratamiento y una investigación cuidadosa.
 5. El metotrexato puede producir mielosupresión grave dando lugar a anemia, leucopenia y / o trombocitopenia.
 6. La diarrea y estomatitis ulcerativa requieren la interrupción del tratamiento; Del mismo modo, la enteritis hemorrágica y perforación intestinal puede producirse la muerte.
 7. La terapia con metotrexato en pacientes con insuficiencia renal debe realizarse con extrema precaución y en dosis reducidas, debido a que la disfunción renal disminuye la eliminación de metotrexato.
 8. La supresión inesperada ósea grave (potencialmente mortal) y la toxicidad gastrointestinal se han reportado con la administración concomitante de metotrexato (generalmente en dosis altas), junto con algunos medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Reacciones adversas: Las reacciones adversas frecuentemente reportadas en pacientes con artritis reumatoide que afectan el sistema gastrointestinal, incluyen síntomas como la estomatitis ulcerativa, leucopenia, náuseas y malestar abdominal. Otros efectos adversos frecuentemente relatados son malestar general, fatiga, escalofríos, fiebre, mareos y disminución de la resistencia a infección. Otras reacciones adversas que se han relatado con metotrexato se enumeran a continuación por sistema:

- Sistema digestivo - gingivitis, faringitis, estomatitis, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, hematemesis, melena, hemorragia gastrointestinal y

- úlceras, enteritis, hepatotoxicidad resultante de atrofia aguda hepática, necrosis, alteración de la grasa, fibrosis periportal o cirrosis hepática.
- Sistema nervioso central - dolor de cabeza, somnolencia, visión borrosa. Afasia, hemiparesia, paresia y convulsiones, han ocurrido después de la administración de metotrexato. Después de dosis bajas, algunos pacientes informaron de sutil disfunción cognitiva transitoria, alteración del estado de ánimo o sensaciones inusuales craneales.
 - Sistema pulmonar – Han sido reportadas muertes por neumonitis intersticial y ocasionalmente ha ocurrido enfermedad pulmonar intersticial obstructiva crónica.
 - Piel – usualmente han sido relatadas en dosis altas, en quimioterapia antineoplásica. Eritema, prurito, urticaria, fotosensibilidad, alteraciones de pigmentación, alopecia, equimosis, telangiectasia, acné, forunculosis.
 - Sistema Urogenital - nefropatía severa o insuficiencia renal, uremia, cistitis, hematuria; ovogénesis o espermatogénesis, oligospermia transitoria, disfunción menstrual, secreción vaginal, infertilidad, aborto, malformación fetal.
 - Sangre – usualmente relatadas en dosis altas, en quimioterapia antineoplásica, anemia hipogammaglobulinemia, hemorragia en varios lugares, septicemia.
 - Otros - Reacciones raras fueron relacionadas o atribuidas al uso de metotrexato, tales como infección oportunista, artralgia / mialgia, pérdida de la libido / impotencia, trastornos metabólicos, diabetes, osteoporosis, y muerte súbita. Dermatitis por radiación y quemaduras de sol pueden retornar con el uso de metotrexato. Se reportaron algunos casos de reacciones anafilácticas.
- Reacciones adversas en estudios doble-ciegos de artritis reumatoide – los reportes de reacciones adversas atribuibles al metotrexato (es decir, menos la tasa de placebo) en estudios doble ciegos de 12 a 18 semanas de pacientes con artritis reumatoide (n=128) tratados con dosis bajas de metotrexato oral (7,5 a 15 mg/semana) son nombradas abajo. Todos los pacientes estaban recibiendo antiinflamatorios no esteroideos concomitantemente, y algunos también recibieron dosis bajas de corticosteroides.
- Incidencia mayor del 10%: elevaciones en las pruebas de función hepática (enzimas hepáticas) 15%; náuseas / vómitos 10%. Incidencia de 3% a 10%: estomatitis, trombocitopenia (recuento de plaquetas menor que 100.000 / mm³). Incidencia de 1% a 3%: erupción / prurito / dermatitis; diarrea, alopecia, leucopenia (leucocitos <3000 mm³), pancitopenia, mareos, anorexia e infección. La toxicidad pulmonar no fue observada en estos dos estudios. Por lo tanto, la incidencia es de menos de 2,5%. Histología hepática no ha sido evaluada en estos estudios.

Inciden de menos de 1%: dolor en el pecho, epistaxis, prurito, tinnitus, úlceras vaginales.

Otras reacciones menos comunes fueron disminución de hematocrito, dolor de cabeza, infección del tracto respiratorio superior, artralgia, tos, disuria, molestias oculares, fiebre, sudoración y secreción vaginal.

- **Reacciones adversas en psoriasis** – no hay estudios controlados recientes con placebo en pacientes con psoriasis. Existen dos informes en la literatura relatando una gran casuística (n = 204, 248) de pacientes con psoriasis tratados con metotrexato. Las dosis variaron hasta 25 mg por semana y el tratamiento fue administrado hasta 4 años. Con excepción de alopecia, fotosensibilidad y quemadura de las lesiones de la piel (cada 3% a 10%), tasas de reacciones adversas en estos informes fueron muy similares a los de los estudios de artritis reumatoide. Lesiones de psoriasis fueron agravadas por la exposición concomitante a la radiación ultravioleta.

Las anomalías de laboratorio incluyen enzimas hepáticas elevadas, y ocasionalmente, leucopenia.

En general, se considera que la incidencia y la gravedad de los efectos secundarios están relacionados con la dosis de metotrexato

Interacciones: Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) no deben administrarse previo o simultáneamente a altas dosis de metotrexato utilizadas en el tratamiento de osteosarcoma. La administración concomitante de algunos AINEs con altas dosis de metotrexato se ha reportado como responsable de los niveles séricos elevados y prolongados de metotrexato, lo que resulta en la muerte debido a una grave toxicidad gastrointestinal y hematológica. Se debe prestar especial atención cuando los AINEs y los salicilatos se administran concomitantemente con dosis bajas de metotrexato. Hay informes de que estos medicamentos reducen la secreción tubular de metotrexato en modelo animal aumentando su toxicidad. A pesar de las interacciones potenciales, estudios de metotrexato en pacientes con artritis reumatoide normalmente incluyen el uso concomitante y constante de los AINEs, sin problemas aparentes. Sin embargo, se debe considerar que las dosis en artritis reumatoide (7,5 a 15 mg / semana) son más bajas de las utilizadas en el tratamiento de la psoriasis y que dosis altas pueden conducir a toxicidad inesperada. El metotrexato se une parcialmente a la albúmina sérica y puede aumentar la toxicidad en consecuencia del determinado desplazamiento por ciertos medicamentos, tales como salicilatos, fenilbutazona, fenitoína, y sulfonamidas.

El transporte tubular renal también se ve disminuido por el probenecid, salicilatos y los ácidos orgánicos débiles, tales como los AINEs. El uso de metotrexato con estos medicamentos se debe supervisar cuidadosamente. **Antibióticos orales.**

tales como tetraciclina, cloranfenicol y antibióticos de amplio espectro no absorbibles, pueden disminuir la absorción intestinal de metotrexato o interferir con la circulación enterohepática mediante la inhibición de la flora intestinal y el no metabolismo bacteriano del fármaco. Preparados vitamínicos que contienen ácido fólico o derivados de los mismos pueden reducir la respuesta a la administración sistémica del metotrexato. Los estados de deficiencia de folato pueden aumentar la toxicidad del metotrexato. Se ha reportado que trimetoprim / sulfametoxazol han aumentado la depresión de la médula ósea en algunos pacientes que reciben metotrexato, probablemente debido a un efecto antifolato aditivo. Por lo tanto, se debe tener cuidado cuando los AINE, los salicilatos y los fármacos mencionados anteriormente se administran de forma concomitante con metotrexato. En pacientes con artritis reumatoide, han sido incluidos ensayos clínicos controlados con el uso de dosis constantes de los AINEs

Vía de administración: Oral.

Dosificación y grupo etario: Psoriasis y artritis reumatoide - el paciente debe estar plenamente informado acerca de los riesgos involucrados y debe ser bajo constante supervisión médica. Se debe realizar periódicamente la evaluación hematológica, de la función hepática, renal y pulmonar; se debe realizar un examen físico y de laboratorio antes y durante el tratamiento con metotrexato. Se deben realizar medidas apropiadas para evitar acontecimientos durante el tratamiento con metotrexato. Tanto el médico como el farmacéutico deben enfatizar a los pacientes que la dosis recomendada se administra semanalmente en la artritis reumatoide y que el uso diario equivocado de la dosis puede generar la toxicidad fatal. Todos los esquemas de dosificación deben ser evaluados para cada paciente de forma individual.

Una dosis inicial de prueba puede ser administrada antes de iniciar el esquema estándar de dosificación para detectar cualquier aumento de la sensibilidad a los efectos adversos. Hemograma completo y recuento de plaquetas deben ser evaluados durante 7 a 10 días después del inicio del tratamiento. Depresión máxima de la médula puede ocurrir normalmente entre 7 a 10 días.

Psoriasis – esquemas de dosificación recomendadas para el uso de metotrexato oral:

1) dosis única semanal: 10-25 mg por semana hasta que se alcance una respuesta adecuada.

2) esquema de dosis oral fraccionada: 2,5 mg cada 12 horas por tres dosis. Las dosis en cada uno de los esquemas se pueden ajustar gradualmente para lograr una óptima respuesta clínica; dosis de 30 mg / semana generalmente no debe ser excedida. Después de obtener una óptima respuesta clínica, cada esquema de

dosificación debe ser reducido a la menor cantidad de medicamento y con periodos de descanso lo más largos posible. El uso de metotrexato puede permitir el regreso a la terapia tópica convencional, que debe ser fomentada.

Artritis reumatoide - esquemas recomendados de dosis inicial:

1) dosis oral única de 7,5 mg una vez por semana.
2) Posología oral fraccionada de 2,5 mg, cada 12 horas, por tres dosis administradas como un ciclo, una vez por semana. Las dosis pueden ser ajustadas gradualmente para alcanzar una respuesta óptima, sin embargo no deben exceder, normalmente, una dosis semanal total de 20 mg, se es necesario. Una experiencia limitada muestra un aumento significativo en la incidencia y severidad de reacciones tóxicas serias, especialmente depresión medular, con dosis superiores a 20 mg/semana. Una vez alcanzada la respuesta clínica, cada esquema posológico debe ser reducido, para la menor dosis efectiva posible y con el mayor intervalo posible. La respuesta terapéutica normalmente inicia de 3 a 6 semanas y el paciente puede continuar su mejora por otras 12 semanas o más. En pacientes que no respondan al tratamiento, las posologías de cada esquema deben ser aumentadas a 15 mg/semana, después de 6 semanas. Sin embargo, algunos pacientes pueden ser mantenidos en dosis de 2,5 mg/semana. La duración óptima de la terapia es desconocida. Datos limitados disponibles de estudios a largo plazo indican que la mejoría clínica inicial es mantenida por lo menos 2 años con la terapia de manutención. Cuando el metotrexato es interrumpido, la artritis normalmente empeora dentro de 3 a 6 semanas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017007061 emitido mediante Acta No. 25 de 2016, numeral 3.2.4 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 2016188362

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda no aprobar el estudio presentado, por cuanto no se adjuntó la información técnica solicitada en el concepto del Acta No. 08 de 2017, numeral 3.1.2.2.

3.1.4. EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA ASOCIACIÓN

3.1.4.1. BIOCALCIUM D®

Expediente : 20122891
Radicado : 2017014677 / 2017094795 /2017142710
Fecha : 03/10/2017
Interesado : Tecnoquímicas S.A.

Composición: Cada Sobre de Biocalcium® D contiene Carbonato de Calcio 1.668,1 mg, equivalentes a 600 mg de Calcio elemental y Vitamina D 800

Forma farmacéutica: Polvo Efervescente

Indicaciones: Indicado como suplemento de Calcio en aquellas situaciones donde se presente deficiencia de Calcio, o incremento de la demanda, tal como ocurre en el crecimiento, el embarazo, la lactancia, la menopausia y en periodos de consolidación de fracturas. También está indicado en la prevención y manejo de la osteoporosis postmenopáusica. Coadyuvante en el tratamiento de deficiencias orgánicas de vitamina D.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Hipercalciuria, hipercalcemia. Adminístrese con precaución en pacientes con litiasis renal. Evitar la administración simultánea con digitálicos, Fenitoína, Fenobarbital y otros preparados que contengan Vitamina D. No está indicado en hipoparatiroidismo. Las sales de Calcio están contraindicadas en pacientes con fibrilación ventricular. Las sales de Calcio deben ser usadas con precaución en pacientes con sarcoidosis, enfermedades cardíacas o renales y en pacientes que reciben digitálicos.

Advertencias y precauciones: Al utilizar Biocalcium® D MK Sobres, se debe tener especial precaución en pacientes con sarcoidosis, enfermedad cardiaca o renal, que reciben glucósidos cardiacos y en pacientes con litiasis o insuficiencia renal.

Reacciones adversas: Puede ser irritante para el tracto gastrointestinal y producir dispepsia y constipación. En pacientes que consumen suplementos de Calcio y Vitamina D, se ha reportado la aparición de hipotensión, cefalea, flatulencia, diarrea, náuseas, vomito, hipofosfatemia e hipomagnesemia. En algunos pacientes que reciben altas dosis de Calcio y Vitamina D y/o que cursen con insuficiencia renal, puede presentarse anorexia, coma, confusión, delirium, cefalea, letargia y la aparición del síndrome de Burnett, que consiste en la

aparición de insuficiencia renal con hipercalcemia, en pacientes con úlcera duodenal, que han sido tratados con grandes cantidades de productos lácteos y bicarbonato de Sodio.

Interacciones: Glucósidos cardiacos: Los efectos inotrópicos y tóxicos de los glucósidos cardiacos y el Calcio son sinérgicos y pueden ocurrir arritmias si estas drogas se dan concomitantemente (particularmente cuando el Calcio se da por vía I.V.). Si es indispensable darlo (hay una clara indicación clínica) puede hacerse suministrando pequeñas cantidades, muy lentamente y controlando estrechamente el ritmo cardiaco.

Tetraciclinas: El Calcio forma con las tetraciclinas, unos complejos insolubles que inactivan completamente la acción del antibiótico. Los dos fármacos no pueden darse simultáneamente por vía oral ni pueden mezclarse en soluciones para administración parenteral.

Fenobarbital y Fenitoína: Se ha demostrado una interacción importante entre la Vitamina D y la difenilhidantoína o fenobarbital. Se ha informado raquitismo y osteomalacia en los pacientes que reciben terapia anticonvulsivante con estos fármacos, al parecer debido a que tanto la difenilhidantoína como el fenobarbital aceleran el metabolismo de la Vitamina D.

Fluoruros: La administración simultánea de Calcio y fluoruro interfiere en la absorción de ambos iones, puesto que se unen y se precipitan en forma de sales insolubles.

Orlistat: Por el mecanismo de acción del Orlistat se pueden disminuir los niveles de Vitamina D al interferir en su absorción.

Bifosfonatos: El Calcio puede interferir en la absorción de los bifosfonatos, al inhibir la absorción de estos en el tracto gastrointestinal; para evitar este efecto se recomienda esperar una media hora entre la toma del Calcio y cualquier bifosfonato.

Beta-bloqueadores: El Calcio disminuye la efectividad de los beta-bloqueadores, por un mecanismo de interacción aún desconocido, se recomienda monitorizar a estos pacientes y ajustar las dosis.

Calcio antagonistas: El Calcio disminuye los efectos de los Calcio antagonistas, tanto dihidropiridínicos como no dihidropiridínicos, mediante un antagonismo farmacodinámico.

Fosfatos de potasio: El Calcio disminuye los efectos de los fosfatos de potasio de uso intravenoso, al producir una unión de cationes a nivel del tracto digestivo.

Levotiroxina: La administración simultánea de las formas orales de Calcio y Levotiroxina, disminuyen los niveles circulantes de ésta, al inhibir la absorción gastrointestinal; se recomienda tomar un intervalo de al menos dos horas, entre estas dos medicaciones, con el fin de evitar este fenómeno.

Vía de administración: Biocalcium® D Polvo Efervescente, está diseñado para la administración por vía oral; Se debe disolver el contenido de un sobre en un vaso con agua, que no sea mineral ni gasificada

Dosificación y grupo etario: Cada sobre de Biocalcium® D, provee 600 mg de Calcio elemental. Este contenido de Calcio de cada sobre permite administrar uno cada 12 horas o cada 24 horas. Debido a que cuando se suministra Calcio, la supresión de la paratohormona es mucho mayor en la noche que durante el día, en caso de administrar una sola dosis, es preferible que sea en la mañana. Las dosis recomendadas según The Endocrin Society de Estados Unidos y por otras sociedades científicas de diferentes países para la prevención y tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica son: En adultos de 19- 50 años se requiere por lo menos 600 UI / día de vitamina D para maximizar la salud ósea y la función muscular. No se sabe si 600 UI / día es suficiente para proporcionar todos los potenciales beneficios no esqueléticos para la salud asociados con la vitamina D. Sin embargo, para mantener el nivel de 25 (OH) D constantemente por encima de 30 ng / ml (valor normal) se requiere al menos 1500 a 2000 UI / d de vitamina D.

Estas mismas guías sugieren que todos los adultos de edades entre 50 y 70 años y mayores de 70 años requieren al menos 600 y 800 UI / d, respectivamente de vitamina D. No se sabe hasta el momento si dichas dosis son suficientes para garantizar los beneficios no musculo esqueléticos asociados a la Vitamina D; Sin embargo, para mantener el nivel de 25 (OH) D por encima de 30 ng / ml se requieren al menos 1500- 2000 IU / d de vitamina D suplementada.

La absorción de Calcio se puede ver favorecida o interferida con los alimentos.

Alimentos con altos contenidos de fitatos o fibra vegetal, disminuirán la absorción de Calcio por lo tanto no deben consumirse cuando se administra el Calcio. Por el contrario, alimentos ricos en grasas, por su estímulo de la secreción de ácidos biliares que favorece la absorción de Calcio, lo mismo que alimentos ricos en disacáridos que también favorecen la absorción, contribuirán a una mejor absorción del Calcio.

La toma de un suplemento de Calcio, no exige al usuario o paciente de tener una dieta balanceada con un aporte de Calcio suficiente, para lo cual debe consumir por lo menos una vez al día algún producto lácteo. La base de la suplementación

de Calcio, es que la persona ya está ingiriendo 700 mg de Calcio, que es lo que suministra la dieta promedio latinoamericana.

Condición de venta: Venta Libre

Historial comercial: No reporta

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de medicamentos recurso de reposición contra la resolución No. 2017036098 del 31 de Agosto de 2017, con el fin de modificar parcialmente el artículo primero de la resolución de la referencia para declarar que la condición de venta es sin fórmula médica y no con venta con fórmula facultativa.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica la condición de venta con fórmula médica para el producto de la referencia dado que las indicaciones terapéuticas solicitadas requieren evaluación y seguimiento médico.

**3.1.4.2 IRBESARTÁN 300 mg / AMLODIPINO 5 mg /
HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg**

Expediente : 20133244
Radicado : 2017129542
Fecha : 08/09/2017
Interesado : Tecnoquímicas S.A.

Composición: Cada Tableta contiene 300mg de Irbesartán + 5mg de Amlodipino + 12,5mg de Hidroclorotiazida

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión esencial cuando la monoterapia no ha sido suficiente para el control de las cifras tensionales.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones: Debido a la presencia de Irbesartán, Amlodipino e Hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de estas sustancias activas o a cualquiera de sus excipientes. Hipersensibilidad a las dihidropiridinas, shock cardiogénico, estenosis aórtica clínicamente significativa, angina inestable (excluida angina de Prinzmetal), embarazo y lactancia, no usar en menores de 18 años, uso simultáneo con inhibidores de renina como aliskireno e inhibidores de la enzima convertidora de

angiotensina, insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 mL/min), hipopotasemia refractaria, hipercalcemia, insuficiencia hepática grave.

Precauciones y advertencias:

Advertencias: No debe utilizarse con cualquier otro fármaco que actúe directamente en el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Si se comprueba la gestación, debe suspenderse de inmediato este producto. En el paciente con falla hepática se puede prolongar la vida media del Amlodipino. Debe descartarse una estenosis de la arteria renal antes de iniciar antihipertensivos que bloqueen el sistema renina-angiotensinaaldosterona.

Precauciones:

- Irbesartán

Morbilidad y Mortalidad Fetal/Neonatal

Los fármacos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina pueden causar morbilidad, muerte fetal y neonatal cuando se administran a mujeres embarazadas. Varias decenas de casos han sido reportados en la literatura mundial en pacientes que estaban tomando inhibidores de la conversión de la angiotensina-enzima.

Hipotensión con depleción de volumen o sodio

Se puede presentar una reducción excesiva de la presión arterial (<0,1%) en pacientes con hipertensión no complicada. La iniciación del tratamiento antihipertensivo puede causar hipotensión sintomática en pacientes con depleción intravascular de volumen o sodio, por ejemplo, en pacientes tratados con diuréticos vigorosamente o en pacientes en diálisis.

- Amlodipino

En pacientes con enfermedad coronaria

En raras ocasiones, pacientes con enfermedad coronaria obstructiva grave han desarrollado una mayor frecuencia, duración y gravedad de la angina o infarto agudo de miocardio al iniciar la terapia de bloqueo de los canales de calcio o en el momento del aumento de la dosis. El mecanismo de este efecto no ha sido aclarado. Dado que la vasodilatación inducida por el Amlodipino es de inicio gradual, la hipotensión aguda rara vez se ha notificado después de la administración oral. No obstante, debe tenerse precaución, al igual que con cualquier otro vasodilatador periférico, cuando se administra Amlodipino, particularmente en pacientes con estenosis aórtica grave.

Uso en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva

Aunque Amlodipino no tiene efectos un gran efecto inotrópico negativo, y tiene estudios que han demostrado su seguridad en pacientes con falla cardiaca clase

funcional NYHA III y IV) en general, los bloqueadores de los canales de calcio deben utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Retirada del betabloqueador

El Amlodipino no es un bloqueador beta y por lo tanto no proporciona protección contra los peligros de la retirada abrupta de los betabloqueadores.

- **Hidroclorotiazida**

Fármacos antihipertensivos

Las tiazidas pueden aumentar o potenciar la acción de otros fármacos antihipertensivos.

Antecedente de asma

Las reacciones de sensibilidad pueden ocurrir en pacientes con o sin antecedentes de alergia o asma bronquial.

Lupus eritematoso sistémico

Se ha informado de la posibilidad de exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico.

Reacciones adversas:

Irbesartán

Sistema	Frecuentes >10%	Infrecuentes 1-10%	Desconocidos o raros < 1%
Nervioso	mareos,	Cefalea	
Cardiovascular	Hiperkalemia	taquicardia	
Gastrointestinal		Náuseas/vómitos diarrea, dispepsia/pirosis	Ictericia
Reproductivo y mamarios		disfunción sexual	
Generales y afecciones en el sitio de administración	Fatiga, Infección de tracto superior respiratorio	dolor torácico Faringitis	Astenia, urticaria, angioedema, trombocitopenia,

Amlodipino

Sistema	Frecuentes >10%	Infrecuentes 1-10%	Muy raros <1%
Sangre y el sistema linfático			Trombocitopenia
Nervioso		Mareo, cefalea, hipoestesia, parestesia, temblor, pervisión del sentido del gusto,	Neuropatía periférica, Trastorno extrapiramidal

		síncope	
Cardiovascular		Palpitaciones, rubor hipotensión, Edema pulmonar	infarto de miocardio, arritmia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular, vasculitis
Gastrointestinal		Náuseas, dolor abdominal dispepsia, vómitos, alteración de los hábitos intestinales, sequedad de boca	pancreatitis, gastritis, hiperplasia gingival
Generales y afecciones en el sitio de administración	Fatiga, edema maleolar	dolor torácico, astenia, malestar, dolor, disfunción sexual, prurito, debilidad muscular, rash	

Hidroclorotiazida

Sistema	Frecuentes >10%	Infrecuentes 1-10%	Desconocida o raros <1%
Sistema Cardiovascular			Hipotensión incluyendo hipotensión ortostática (puede ser agravada por alcohol, barbitúricos, narcóticos o Antihipertensivos)
Sistema Digestivo			Pancreatitis, ictericia (ictericia colestásica intrahepática), diarrea, vómitos, sialadenitis, cólicos, estreñimiento, irritación gástrica, náuseas, anorexia.
Sistema Hematológico			Anemia aplástica, agranulocitosis, leucopenia, anemia hemolítica, trombocitopenia.
Generales:			Hipersensibilidad: Reacciones anafílicas, angitis necrotizante (vasculitis y vasculitis cutánea), dificultad respiratoria incluyendo neumonitis y edema pulmonar, fotosensibilidad, fiebre, urticaria, debilidad, sarpullido, púrpura, disfunción sexual
Sistema Metabólico		Anorexia, glucosuria, hiperglucemia e intolerancia a los carbohidratos.	Desequilibrio electrolítico, hiperglucemia, glucosuria, hiperuricemia.

		hiperuricemia asintomática, hipocalcemia, desequilibrio electrolítico (hiponatremia, hipocloremia, alcalosis metabólica, hipercalcemia e hipopotasemia), aumento del colesterol y triglicéridos	
Sistema Nervioso			Vértigo, parestesias, mareos, dolor de cabeza, inquietud, tinnitus
Piel			Eritema multiforme incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa incluyendo necrólisis epidérmica tóxica, alopecia.
Sistema Renal			Insuficiencia renal, disfunción renal, nefritis intersticial.

Interacciones:

Irbesartán/Amlodipino/Hidroclorotiazida no debe usarse en conjunto con Aliskireno, inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina, litio, diltiazem, carbamazepina.

Digoxina, warfarina

No se han encontrado interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas significativas en los estudios de interacción con digoxina y warfarina e Irbesartán.

Agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE) que incluyen inhibidores selectivos de ciclooxigenasa-2

La coadministración de AINEs, incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2, con antagonistas de los receptores de la angiotensina II incluido el Irbesartán puede provocar un deterioro de la función renal en pacientes adultos mayores, pacientes con trastornos del volumen (incluidos los que reciben tratamiento con diuréticos) o con función renal comprometida, incluyendo posible insuficiencia renal aguda. Estos efectos suelen ser reversibles. Se debe monitorear periódicamente la función renal en pacientes que reciben tratamiento con Irbesartán, hidroclorotiazida y AINEs.

Ciclosporina, teofilina y ergotamina

Amlodipino puede inhibir el metabolismo, dependiente del citocromo P-450, de la ciclosporina, teofilina y ergotamina. Sin embargo, datos procedentes de estudios clínicos indican que el Amlodipino no modifica los principales parámetros farmacocinéticos de la ciclosporina. Dado que no existen estudios *in vitro* e *in vivo*

sobre la posible interacción de la teofilina y la ergotamina con Amlodipino, se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos de estos productos cuando se administre Amlodipino concomitantemente con alguno de ellos.

Rifampina, rifabutina, carbamazepina, fenobarbital (o primidona), fenitoína
La rifampina, rifabutina, carbamazepina, fenobarbital (o primidona), fenitoína pueden inducir el metabolismo de los antagonistas del calcio dependientes de la isoenzima CYP3A4, reduciendo la biodisponibilidad de Amlodipino. Puede ser necesario aumentar las dosis de Amlodipino en los pacientes tratados con estos fármacos.

Pomelo o Toronja

La ingestión de pomelo (o de zumo de pomelo) puede aumentar la absorción de la felodipina (un fármaco parecido a Amlodipino) y aumentar los efectos secundarios en los pacientes hipertensos. En voluntarios normales, la administración de zumo de pomelo aumentó las concentraciones plasmáticas máximas y la AUC de Amlodipino, pero no se observaron efectos sobre la presión arterial. Hasta que no se disponga de más información, se recomienda NO consumir el zumo de pomelo al mismo tiempo que un antagonista del calcio de la familia de las dihidropiridinas.

Alcohol, barbitúricos o narcóticos

Hidroclorotiazida puede aumentar la posibilidad de hipotensión ortostática con su uso simultáneo con narcóticos y alcohol.

Medicamentos antidiabéticos (agentes orales e insulina)

Puede ser necesario ajustar la dosis del fármaco antidiabético oral y/o insulina en pacientes que requieran uso de hidroclorotiazida.

Colestiramina y Colestipol Resinas

La absorción de Hidroclorotiazida se ve afectada en presencia de resinas de intercambio aniónico. Las dosis únicas de colestiramina o resinas de colestipol se unen a la Hidroclorotiazida y reducen su absorción del tracto gastrointestinal hasta en un 85% y 43%, respectivamente. Se recomienda dar en horarios separados por al menos dos horas.

Corticosteroides, ACTH

Con el uso de hidroclorotiazida se puede presentar disminución electrolítica intensificada, especialmente hipopotasemia.

Relajantes musculares esqueléticos, no depolarizantes (por ejemplo, tubocurarina)
Posible aumento de la sensibilidad al relajante muscular en presencia de hidroclorotiazida.

Litio

Generalmente no se debe administrar con diuréticos tiazídicos. Los agentes diuréticos reducen la depuración renal de litio y añaden un alto riesgo de toxicidad por litio.

Interacciones con pruebas de laboratorio

Las tiazidas deben interrumpirse antes de realizar las pruebas para la función paratiroidea.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario: La dosis inicial habitual es una Tableta de Irbesartán 300mg/ Amlodipino 5 mg/ Hidroclorotiazida 12,5 mg una vez al día. Las combinaciones a dosis fijas deben utilizarse cuando la monoterapia no logra la reducción esperada de las cifras tensionales.

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 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 el interesado debe allegar estudios clínicos con la asociación solicitada, ya que la información adjuntada corresponde a estudios que incluyeron solamente dos de los tres principios activos del producto de la referencia y los estudios que contienen tres principios activos no son idénticos a los del medicamento de la referencia.

3.1.4.3 DUTICO ®

Expediente : 20133948
Radicado : 2017136258
Fecha : 21/09/2017
Interesado : Industrial Farmacéutica Unión de Vértices de Tecnofarma S.A

Composición: Cada comprimido contiene 75mg de Pregabalina + 37,5mg de Tramadol clorhidrato

Forma farmacéutica: Comprimidos

Indicaciones: La combinación de Pregabalina + Tramadol está indicada en el tratamiento del dolor neuropático periférico y central en adultos

Contraindicaciones:

- ☐ Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
- ☐ Situaciones de intoxicaciones agudas originadas por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros psicótropos.
- ☐ Pacientes en tratamiento con inhibidores de la MAO o que los hayan tomado durante los últimos 14 días.
- ☐ Pacientes con epilepsia que no esté controlada con tratamiento

Precauciones y advertencias:

Tramadol puede administrarse, únicamente con especial precaución en pacientes con dependencia a opioides, con traumatismo craneoencefálico, shock, nivel de conciencia disminuido de origen desconocido, trastornos en el centro respiratorio o de la función respiratoria, o con presión intracraneal elevada.

Depresión respiratoria:

Debe administrarse con especial precaución en pacientes con depresión respiratoria, si se administran concomitantemente fármacos depresores del Sistema Nervioso Central (SNC), o si la dosis administrada es marcadamente superior a la recomendada, ya que no puede excluirse que se produzca depresión respiratoria.

Reacciones de hipersensibilidad:

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

En pacientes especialmente sensibles a opioides, el medicamento sólo debe administrarse con precaución.

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

El tratamiento con Pregabalina se ha asociado a mareos y somnolencia, lo cual podría incrementar los casos de lesiones accidentales (caídas) en la población anciana. Asimismo se han notificado, durante el periodo post-comercialización,

casos de pérdida de conocimiento, confusión y deterioro mental. Por lo tanto, se debe aconsejar a los pacientes que tengan precaución hasta que se familiaricen con los potenciales efectos del medicamento.

Efectos relacionados con la visión:

En ensayos clínicos controlados, una mayor proporción de pacientes tratados con Pregabalina, en comparación con aquellos tratados con placebo, notificó visión borrosa que en la mayoría de los casos se resolvió al discontinuar con el tratamiento. En los ensayos clínicos en los que se llevaron a cabo pruebas oftalmológicas, la incidencia de disminución de la agudeza visual y alteración del campo visual fue mayor en pacientes tratados con Pregabalina que en aquellos tratados con placebo; la incidencia de cambios fundoscópicos fue mayor en pacientes tratados con placebo.

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

Insuficiencia renal:

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

Síntomas de retirada:

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

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

Riesgo de convulsiones:

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

Se han comunicado convulsiones en pacientes tratados con Tramadol en los niveles de dosificación recomendados. Este riesgo puede aumentar si se excede el límite superior de la dosis diaria recomendada (400 mg). Adicionalmente,

Tramadol puede incrementar el riesgo de que el paciente presente crisis epilépticas si está recibiendo otra medicación que reduzca el umbral convulsivo.

Por este motivo, Pregabalina + Tramadol sólo debe ser usado en pacientes epilépticos o susceptibles a sufrir crisis epilépticas, si los beneficios superan los riesgos.

Insuficiencia cardíaca congestiva:

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

Tratamiento del dolor neuropático central debido a lesión de la médula espinal:

En el tratamiento del dolor neuropático central debido a lesión de la médula espinal se incrementó la incidencia de reacciones adversas en general, reacciones adversas a nivel del SNC y especialmente somnolencia. Esto puede atribuirse a un efecto aditivo debido a los medicamentos concomitantes (ej. agentes antiespasmódicos) necesarios para esta patología. Este hecho debe tenerse en cuenta cuando se prescriba Pregabalina en estos casos.

Pensamientos y comportamientos suicidas:

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

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

Disminución de la funcionalidad del tracto gastrointestinal inferior:

Durante el periodo post-comercialización se han notificado casos relacionados con la disminución de la funcionalidad del tracto gastrointestinal inferior (ej. obstrucción intestinal, íleo paralítico, constipación) al administrarse Pregabalina conjuntamente con medicamentos con potencial para producir estreñimiento, como el Tramadol.

Por este motivo, debe considerarse la utilización de medidas para evitar la constipación (especialmente en mujeres y pacientes de edad avanzada).

Dependencia y tolerancia:

Tramadol tiene un potencial de dependencia bajo. Un tratamiento a largo plazo puede inducir tolerancia así como dependencia psíquica y física.

Potencial de abuso:

Se han notificado casos de abuso con Pregabalina y con Tramadol. En los pacientes con tendencia al abuso o a la dependencia de medicamentos, Pregabalina + Tramadol sólo debería ser administrado durante períodos cortos y bajo estricto control médico. Además, los pacientes deben ser monitorizados para detectar síntomas de abuso.

Encefalopatía:

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

Precauciones:

Pacientes diabéticos:

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

Pacientes con porfiria:

Tramadol debe ser usado con precaución en pacientes con porfiria aguda debido a que en las pruebas in vitro han mostrado un riesgo de acumulación de porfirina hepática, lo que podría desencadenar una crisis porfírica.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas serán descritas para cada droga por separado.

Las frecuencias se definen de la siguiente forma: Muy frecuentes: $\geq 1/10$; Frecuentes: $\geq 1/100$, $<1/10$; Poco frecuentes: $\geq 1/1000$, $<1/100$; Raras: $\geq 1/10\,000$, $<1/1000$; Muy raras: $<1/10\,000$; Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Las reacciones adversas asociadas al uso de Pregabalina comunicadas con más frecuencia fueron mareos y somnolencia.

Las reacciones adversas más frecuentes reportadas con Tramadol son náuseas y mareos, las cuales se presentan en más del 10% de los pacientes.

Pregabalina	Tramadol
Infecciones e infestaciones	
Frecuentes: Nasofaringitis.	---
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Poco frecuentes: Neutropenia.	---
Trastornos del sistema inmune	
Poco frecuentes: Hipersensibilidad. Raras: Angioedema, reacción alérgica.	Raras: Reacciones alérgicas (disnea, broncoespasmo, sibilancias, edema angioneurótico) y anafilaxia.
Trastornos cardiacos	
Poco frecuentes: Taquicardia, bloqueo auriculoventricular de primer grado, bradicardia sinusal, insuficiencia cardiaca congestiva. Raras: Prolongación del intervalo QT, taquicardia sinusal, arritmia sinusal.	Poco frecuentes: Palpitaciones, taquicardia. Estas reacciones adversas pueden presentarse especialmente tras la administración intravenosa y en pacientes sometidos a esfuerzo físico. Raras: Bradicardia.
Trastornos vasculares	
Poco frecuentes: Hipotensión, hipertensión, sofocos, rubefacción, frialdad periférica.	Poco frecuentes: Hipotensión postural o colapso cardiovascular. Estas reacciones adversas pueden presentarse especialmente tras la administración intravenosa y en pacientes sometidos a esfuerzo físico.
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes: Mareos, somnolencia, cefalea. Frecuentes: Ataxia, coordinación anormal, temblor, disartria, amnesia, alteración de la memoria, alteración de la atención, parestesia, hipoestesia, sedación, alteración del equilibrio, letargo. Poco frecuentes: Síncope, estupor, mioclonos, pérdida de conciencia, hiperactividad psicomotora, discinesia, mareo postural, temblor de intención, nistagmo, trastorno cognitivo, deterioro mental, trastorno del	Muy frecuentes: Mareos. Frecuentes: Cefaleas y somnolencia. Raras: Parestesia, temblor, convulsiones, contracciones involuntarias de los músculos, coordinación anormal, síncope y trastornos del habla. Se han comunicado convulsiones tras la administración de dosis altas de Tramadol o tras el tratamiento concomitante con otros medicamentos que puedan reducir el umbral convulsivo.

habla, hiporreflexia, hiperestesia, sensación de ardor, ageusia, malestar general. Raras: Convulsiones, parosmia, hipocinesia, disgrafía.	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes: Aumento del apetito. Poco frecuentes: Anorexia, hipoglucemia.	Raras: Alteraciones del apetito. No conocida: Hipoglucemia.
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes: Estado de ánimo eufórico, confusión, irritabilidad, desorientación, insomnio, líbido disminuida. Poco frecuentes: Alucinaciones, crisis de angustia, inquietud, agitación, depresión, estado de ánimo depresivo, estado de ánimo elevado, agresión, cambios del estado de ánimo, despersonalización, dificultad de expresión, sueños anormales, líbido aumentada, anorgasmia, apatía. Raras: Desinhibición.	Raras: Alucinaciones, estado de confusión, alteraciones del sueño, delirio, ansiedad y pesadillas. Pueden darse reacciones adversas psíquicas tras la administración de Tramadol variando de forma individual en intensidad y naturaleza (dependiendo de la personalidad y de la duración del tratamiento). Éstas incluyen alteraciones del estado de ánimo (en general provoca estado de ánimo eufórico, a veces disforia), de la actividad (en general disminuida, a veces aumentada), y alteraciones de la capacidad cognitiva y sensorial (toma de decisiones, alteraciones de la percepción).
Trastornos oculares	
Frecuentes: Visión borrosa, diplopía. Poco frecuentes: Pérdida de la visión periférica, alteración de la visión, hinchazón ocular, defecto del campo visual, agudeza visual disminuida, dolor ocular, astenopía, fotopsia, ojo seco, aumento del lagrimeo, irritación ocular. Raras: Pérdida de la visión, queratitis, oscilopsia, alteración visual de la percepción de profundidad, midriasis, estrabismo, brillo visual.	Raras: Miosis, visión borrosa, midriasis.
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes: Vértigo. Poco frecuentes: Hiperacusia.	

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuentes: Disnea, epistaxis, tos, congestión nasal, rinitis, ronquidos, sequedad nasal. Raras: Edema pulmonar, sensación de opresión en la garganta.	Raras: Depresión respiratoria, disnea. Tras la administración de dosis que sobrepasan considerablemente las dosis recomendadas y la administración concomitante con otros medicamentos con acción depresora central, puede presentarse una depresión respiratoria. Se han comunicado casos de empeoramiento del asma, aunque no se ha podido establecer una relación causal.
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes: Vómitos, náuseas, estreñimiento, diarrea, flatulencia, distensión abdominal, boca seca. Poco frecuentes: Enfermedad por reflujo gastroesofágico, hipersecreción salival, hipoestesia oral. Raras: Ascitis, pancreatitis, lengua hinchada, disfagia.	Muy frecuentes: Náuseas. Frecuentes: Estreñimiento, sequedad de boca y vómitos. Poco frecuentes: Arcadas, molestias gastrointestinales (sensación de opresión en el estómago, hinchazón), diarrea.
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	
Poco frecuentes: Erupción papular, urticaria, hiperhidrosis, prurito. Raras: Síndrome de Stevens Johnson, sudor frío.	Frecuentes: Hiperhidrosis. Poco frecuentes: Reacciones cutáneas (prurito, erupción cutánea, urticaria).
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
Frecuentes: Calambres musculares, artralgia, dolor de espalda, dolor en las extremidades, espasmo cervical. Poco frecuentes: Hinchazón articular, mialgia, sacudidas musculares, dolor de cuello, rigidez muscular. Raras: Rabdomiolisis.	Raras: Debilidad motora.
Trastornos hepatobiliares	
En algunos casos aislados, se ha observado un incremento en las enzimas hepáticas coincidiendo	

	con el uso terapéutico de Tramadol.
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes: Incontinencia urinaria, disuria. Raras: Insuficiencia renal, oliguria, retención urinaria.	Raras: Trastorno de la micción (disuria y retención urinaria).
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Frecuentes: Disfunción eréctil. Poco frecuentes: Disfunción sexual, eyaculación retardada, dismenorrea, dolor de mama. Raras: Amenorrea, secreción mamaria, aumento de tamaño de la mama, ginecomastia.	---
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes: Edema periférico, edema, marcha anormal, caídas, sensación de embriaguez, sensación anormal, fatiga Poco frecuentes: Edema generalizado, edema facial, opresión en el pecho, dolor, pirexia, sed, escalofríos, astenia.	Frecuentes: fatiga.
Exploraciones complementarias	
Frecuentes: Aumento de peso. Poco frecuentes: CPK elevada en sangre, ALT elevada, glucosa elevada en sangre, recuento disminuido de plaquetas, creatinina elevada en sangre, potasio disminuido en sangre, peso disminuido. Raras: Recuento disminuido de leucocitos.	Raras: Presión arterial aumentada.

Interacciones: Dado que la Pregabalina se excreta principalmente inalterada en orina, experimenta un metabolismo insignificante en humanos (<2% de la dosis recuperada en orina en forma de metabolitos), no inhibe el metabolismo de fármacos in vitro y no se une a proteínas plasmáticas, no es probable que produzca interacciones farmacocinéticas o sea susceptible a las mismas.

Tras la administración concomitante o previa de cimetidina (inhibidor enzimático) no son esperables interacciones clínicamente relevantes con Tramadol (según los resultados de los estudios farmacocinéticos). La administración simultánea o previa de carbamazepina (inductor enzimático) puede disminuir el efecto analgésico o reducir la duración de la acción del Tramadol.

Medicamentos que influyen en el SNC:

La Pregabalina puede potenciar los efectos del etanol y del lorazepam. En ensayos clínicos controlados, dosis múltiples orales de Pregabalina administrada junto con oxicodona, lorazepam o etanol no produjeron efectos clínicamente relevantes sobre la respiración. Durante la experiencia post-comercialización se han notificado casos de insuficiencia respiratoria y coma en pacientes en tratamiento con Pregabalina y otros medicamentos depresores del SNC. Pregabalina parece tener un efecto aditivo en la alteración de la función cognitiva y motora causada por oxicodona. Además, la administración concomitante de Tramadol con otros medicamentos depresores del sistema nervioso central, incluyendo alcohol, puede potenciar los efectos sobre el sistema nervioso central.

Tramadol no debe combinarse con inhibidores de la MAO. Se han observado interacciones con peligro para la vida y que afectan al sistema nervioso central, a la función respiratoria y cardiovascular, en pacientes tratados con inhibidores de la MAO en los últimos 14 días previos a la utilización del opioide petidina. No se puede descartar que se produzcan las mismas interacciones con inhibidores de la MAO, durante el tratamiento con Tramadol.

Tramadol puede provocar convulsiones e incrementar el potencial de originar convulsiones de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores de la recaptación de serotonina/norepinefrina, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo (tales como bupropión, mirtazapina, tetrahidrocannabinol).

El uso concomitante de Tramadol y medicamentos serotoninérgicos tales como, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina (IRSN), inhibidores de la MAO, antidepresivos tricíclicos y mirtazapina puede causar toxicidad por serotonina. Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden ser por ejemplo:

- ☐ Clonus espontáneo.
- ☐ Clonus ocular inducible con agitación y diaforesis.
- ☐ Temblor e hiperreflexia.
- ☐ Hipertonía y temperatura corporal por encima de 38° C y clonus ocular inducible.

La retirada de los medicamentos serotoninérgicos produce una rápida mejoría. El tratamiento depende de la naturaleza y gravedad de los síntomas.

Debe tenerse precaución durante el tratamiento concomitante con Tramadol y derivados cumarínicos (por ejemplo warfarina) ya que se han notificado casos de aumento del RIN (Razón Internacional Normalizada) con hemorragias mayores y equimosis.

Otros medicamentos conocidos como inhibidores de la CYP3A4, tales como ketoconazol, eritromicina, ritonavir, quinidina, paroxetina, fluoxetina, sertralina, amitriptilina e isoniácida podrían inhibir el metabolismo de Tramadol (N-desmetilación) y probablemente también el metabolismo del metabolito activo O-desmetilado. No se ha estudiado la importancia clínica de este tipo de interacción.

En un número limitado de estudios, la administración pre o posoperatoria del antiemético ondansetrón (antagonista 5-HT₃) aumentó el requerimiento de Tramadol en pacientes con dolor posoperatorio.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La posología y duración del tratamiento dependerán del criterio médico y los objetivos del tratamiento en el manejo del dolor.

La dosis debe ajustarse a la intensidad del dolor y a la sensibilidad individual de cada paciente. Se debe utilizar la dosis efectiva más baja para la analgesia.

El tratamiento con Pregabalina + Tramadol se puede comenzar con 150 mg de Pregabalina y 75 mg de Tramadol (2 comprimidos) por día. En función de la respuesta y tolerabilidad individual de cada paciente, la dosis se puede incrementar en intervalos de 3 a 7 días, y si fuese necesario, hasta una dosis máxima de 600 mg al día de Pregabalina y 300 mg Tramadol (8 comprimidos). Las dosis pueden dividirse en 2 o 3 tomas al día.

Los comprimidos se deben tomar con suficiente líquido y con o sin comidas.

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
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017136258
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 2017136258

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra inadecuada la asociación propuesta teniendo en cuenta sus características y la indicación solicitada, que requiere uso prolongado y la falta de flexibilidad posológica, puesto que se trata de un preparado a dosis fijas y podría incrementar innecesariamente los efectos adversos especialmente en el sistema nervioso central.

Adicionalmente, en algunos estudios presentados se usan los dos principios activos pero se ajusta la dosis de cada uno por separado, lo cual no es posible con una asociación a dosis fijas. El interesado presenta un estudio en el cual se utilizaron dosis fijas de los principios activos y se compararon con sus principios activos administrados por separado en cuyos resultados se encuentra una diferencia estadísticamente significativa pero no de relevancia clínica. Por tanto, la Sala considera que el interesado debe allegar información que justifique la asociación en la indicación propuesta.

3.1.4.4 CARIVALAN® 6,25 mg/5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA
CARIVALAN® 12,5 mg/5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA
CARIVALAN® 12,5 mg/7,5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA
CARIVALAN® 25 mg/5 mg Comprimidos Recubiertos Con Película

Expediente : 20134555
Radicado : 2017142434
Fecha : 03/10/2017
Interesado : Mutter y Asociados S.A.S

Composición:

Cada comprimido recubierto con película contiene 6,25 mg de carvedilol y 5 mg de ivabradina (equivalente a 5,390 mg de ivabradina en forma de hidrocloreto).

Cada comprimido recubierto con película contiene 12,5 mg de carvedilol y 5 mg de ivabradina (equivalente a 5,390 mg de ivabradina en forma de hidrocloreto).

Cada comprimido recubierto con película contiene 12,5 mg de carvedilol y 7,5 mg de ivabradina (equivalente a 8,085 mg de ivabradina en forma de hidrocloreto).

Cada comprimido recubierto con película contiene 25 mg de carvedilol y 5 mg de ivabradina (equivalente a 5,390 mg de ivabradina en forma de hidrocloreto).

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto con película.

Indicaciones:

Está indicado como terapia de sustitución en pacientes adultos con ritmo sinusal normal ya controlado con ivabradina y carvedilol tomados concomitantemente al mismo nivel de dosis para:

- El tratamiento sintomático de la angina de pecho crónica estable en pacientes con enfermedad de las arterias coronarias.
- El tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica (clase II-IV de la NYHA) con disfunción sistólica

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a algún beta- bloqueante o a alguno de los excipientes incluidos.
- Insuficiencia hepática grave.
- Insuficiencia cardíaca aguda o inestable/descompensada.
- Angina inestable.
- Angina de Prinzmetal.
- Bloqueo A-V de 2º o 3er grado.
- Enfermedad del nodo sinusal (incluido el bloqueo del nódulo sino-auricular).
- Bradicardia sintomática o grave (< 50 latidos por minuto).
- Infarto agudo de miocardio.
- Shock cardiogénico.
- Dependencia del marcapasos (frecuencia cardíaca impuesta exclusivamente por el marcapasos);
- Enfermedad vascular periférica grave (ej. fenómeno de Raynaud).
- Hipotensión grave (presión arterial sistólica <90 mmHg, presión arterial diastólica <50 mmHg).
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica asociada con obstrucción bronquial.
- Historia de broncoespasmo o asma.
- Acidosis metabólica.
- Feocromocitoma no tratado.
- Combinación con verapamilo o diltiazem que son inhibidores moderados del CYP3A4 con propiedades reductoras de la frecuencia cardíaca

- Combinación con inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 tales como antifúngicos azólicos (ketoconazol, itraconazol), antibióticos macrólidos (claritromicina, eritromicina por vía oral, josamicina, telitromicina), inhibidores de la proteasa del VIH (nelfinavir, ritonavir) y nefazodona
- Embarazo, lactancia y mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos apropiados.

Precauciones y advertencias:

Advertencias especiales

Falta de beneficio sobre eventos cardiovasculares en pacientes con angina de pecho crónica estable sintomática

Carivalan está indicado sólo en el tratamiento sintomático de la angina de pecho crónica estable ya que ivabradina no ha demostrado efectos beneficiosos sobre eventos cardiovasculares (ej. infarto de miocardio o muerte cardiovascular)

Medición de la frecuencia cardíaca

Dado que la frecuencia cardíaca puede fluctuar considerablemente en el tiempo, cuando se mida la frecuencia cardíaca en reposo en pacientes en tratamiento con ivabradina cuando se considere necesario un ajuste de dosis, se tendrán en cuenta mediciones consecutivas de la frecuencia cardíaca, electrocardiograma o monitorización ambulatoria durante 24 horas. Esto también aplica a pacientes con una frecuencia cardíaca baja, especialmente cuando la frecuencia cardíaca disminuye por debajo de 50 lpm, o después de una reducción de dosis.

Arritmias cardíacas

La ivabradina no es eficaz en el tratamiento o la prevención de arritmias cardíacas y probablemente pierde su eficacia cuando aparece una taquiarritmia (ej. taquicardia ventricular o supraventricular). Por tanto, Carivalan no se recomienda en pacientes con fibrilación auricular u otras arritmias cardíacas que interfieren con la función del nodo sinusal.

En pacientes tratados con ivabradina, el riesgo de desarrollar fibrilación auricular está. La fibrilación auricular ha sido más frecuente en pacientes que utilizan de manera concomitante amiodarona o antiarrítmicos potentes de clase I. Se recomienda una monitorización clínica regular de los pacientes tratados con ivabradina para detectar la aparición de fibrilación auricular (sostenida o paroxística), que debe también incluir monitorización electrocardiográfica si está indicado clínicamente (ej. en caso de angina exacerbada, palpitaciones, pulso irregular).

Se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas de la fibrilación auricular y se les debe aconsejar que contacten con su médico si éstos aparecen.

Si durante el tratamiento se desarrolla fibrilación auricular, se debe reconsiderar cuidadosamente el balance beneficio-riesgo de continuar el tratamiento con Carivalan.

Los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con defectos de conducción intraventricular (bloqueo de rama izquierda, bloqueo de rama derecha) y disincronía ventricular deben ser monitorizados estrechamente.

Uso en pacientes con una frecuencia cardíaca baja

No se debe iniciar el tratamiento con Carivalan en pacientes con una frecuencia cardíaca en reposo previa al tratamiento inferior a 50 latidos por minuto.

Si, durante el tratamiento con Carivalan, la frecuencia cardíaca en reposo disminuye de forma persistente por debajo de 50 latidos por minuto o el paciente presenta síntomas relacionados con la bradicardia, tales como mareos, fatiga o hipotensión, se debe reducir progresivamente la dosis de los componentes individuales, asegurando que el paciente se mantiene en una dosis óptima de carvedilol e ivabradina o se suspenderá el tratamiento.

Combinación con bloqueantes de canales de calcio

El uso concomitante de Carivalan con antagonistas del calcio reductores de la frecuencia cardíaca tales como verapamilo o diltiazem está contraindicado. No se han observado problemas de seguridad al combinar la ivabradina con los nitratos y con los antagonistas del calcio derivados de la dihidropiridina tales como amlodipino. No se ha establecido una eficacia adicional de ivabradina en asociación con los antagonistas del calcio derivados de la dihidropiridina.

Insuficiencia cardíaca crónica

La insuficiencia cardíaca debe ser estable antes de considerar el tratamiento con Carivalan. Carivalan no está recomendado en pacientes con insuficiencia cardíaca de clase IV según la clasificación funcional NYHA, debido a los datos limitados de esta población con ivabradina.

Carivalan se debe utilizar con precaución en combinación con glucósidos digitálicos, ya que estos productos, al igual que el carvedilol, pueden enlentecer la conducción AV.

Ictus

No se recomienda el uso de Carivalan inmediatamente después de un ictus, puesto que no se dispone de datos con ivabradina en estas situaciones.

Función visual

Ivabradina influye en la función retiniana. No existe evidencia de un efecto tóxico del tratamiento a largo plazo con ivabradina sobre la retina (ver sección 5.1). Se

considerará la suspensión del tratamiento si aparece un deterioro inesperado de la función visual. Se tendrá precaución en pacientes con retinitis pigmentosa.

Precauciones de uso

Suspensión del tratamiento

La toma de ivabradina se puede interrumpir si es necesario, sin embargo no se debe cesar el tratamiento con beta-bloqueantes bruscamente, especialmente en pacientes con cardiopatía isquémica. La interrupción del tratamiento con Carivalan debe ser continuado con la toma inmediata de comprimidos de carvedilol, asegurándose que el paciente mantiene una dosis óptima de carvedilol. Se debe disminuir progresivamente la posología individual del carvedilol; por ejemplo, reduciendo la dosis diaria a la mitad cada tres días. Si es necesario, se puede iniciar de manera simultánea una terapia de sustitución para prevenir la exacerbación de la angina de pecho. Si el paciente desarrolla cualquier síntoma, la dosis se debe reducir más lentamente.

Función renal en insuficiencia cardíaca congestiva

Se ha observado un deterioro reversible de la función renal en el tratamiento con carvedilol a pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y presión arterial baja (PAS < 100 mmHg), cardiopatía isquémica y enfermedad vascular difusa, y/o insuficiencia renal subyacente.

Pacientes con hipotensión

Se dispone de datos limitados en pacientes con hipotensión leve o moderada, y por tanto la ivabradina debe usarse con precaución en estos pacientes. Carivalan está contraindicado en pacientes con hipotensión grave (presión arterial sistólica < 90 mmHg, presión arterial diastólica < 50 mmHg) (ver sección 4.3).

Fibrilación auricular – Arritmias cardíacas

No existe evidencia de riesgo de bradicardia (excesiva) al restablecerse el ritmo sinusal cuando se inicia una cardioversión farmacológica en pacientes tratados con ivabradina. Sin embargo, al no disponer de datos suficientes, la cardioversión con corriente continua de carácter no urgente deberá considerarse 24 horas después de la última dosis de Carivalan.

Uso en pacientes con síndrome congénito de alargamiento del intervalo QT o tratados con medicamentos que prolongan el intervalo QT

Debe evitarse el uso de Carivalan en pacientes con síndrome congénito de alargamiento del intervalo QT o tratados con medicamentos que prolongan dicho intervalo (ver sección 4.5). Si fuera necesaria la asociación terapéutica, se requerirá una cuidadosa monitorización cardíaca.

La reducción de la frecuencia cardíaca, como la causada por ivabradina, puede exacerbar la prolongación del intervalo QT, lo cual podría ocasionar arritmias graves, en concreto Torsades de pointes.

Pacientes hipertensos que requieren modificaciones en el tratamiento de la presión arterial.

En el estudio SHIFT un mayor número de pacientes experimentaron episodios de aumento de la presión arterial mientras fueron tratados con ivabradina (7,1%) en comparación con los pacientes tratados con placebo (6,1%). Estos episodios se produjeron con más frecuencia poco después de que se modificara el tratamiento para la presión arterial, fueron transitorios, y no afectaron al efecto del tratamiento de ivabradina. Cuando las modificaciones del tratamiento se realizan en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica tratados con ivabradina, la presión arterial se debe monitorizar en un intervalo apropiado.

Pacientes diabéticos

Carvedilol puede enmascarar los síntomas y signos de una hipoglucemia aguda. En pacientes con insuficiencia cardíaca y diabetes mellitus, el uso de carvedilol puede ir asociado a un empeoramiento del control de la glucosa en sangre. Por lo tanto, en los pacientes diabéticos en tratamiento con Carivalan es necesario hacer un seguimiento regular de la glucemia, debiéndose efectuar el correspondiente ajuste de la terapia hipoglucemiante si es necesario (ver sección 4.5).

Enfermedad vascular periférica

Carivalan debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad vascular periférica, dado que su efecto beta-bloqueante podría precipitar o agravar los síntomas de la enfermedad. Lo mismo ocurre a los pacientes con enfermedad de Raynaud, puesto que puede producirse una exacerbación o empeoramiento de los síntomas. Carivalan está contraindicado en caso de enfermedad vascular periférica grave (ver sección 4.3).

Anestesia y cirugía mayor

Los beta-bloqueantes reducen el riesgo de arritmias en la anestesia, sin embargo, el riesgo de hipotensión también puede aumentar. Por tanto, se debe tener precaución con el uso de ciertos fármacos anestésicos, debido a la sinergia de los efectos inotrópicos negativos del carvedilol y los anestésicos (ver sección 4.5).

Tirotoxicosis/hipertiroidismo

Los beta-bloqueantes, como el carvedilol, pueden enmascarar los signos de hipertiroidismo y los síntomas de una tirotoxicosis.

Formas de contacto

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Bogotá
Principal: Cra 10 N° 64 - 28
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co



Se debe advertir a las personas que utilicen lentes de contacto y estén en tratamiento con Carivalan, ya que se puede disminuir la secreción lacrimal, debido a que contiene carvedilol.

Hipersensibilidad

Carivalan debe administrarse con precaución a pacientes con un historial de graves reacciones de hipersensibilidad así como a pacientes sometidos a una terapia de desensibilización puesto que los beta-bloqueantes como el carvedilol, pueden aumentar tanto la sensibilidad frente a los alérgenos como la gravedad de las reacciones anafilácticas.

Psoriasis

En pacientes que presenten un historial personal o familiar de psoriasis asociado a una terapia con beta-bloqueantes, Carivalan debe prescribirse solamente después de sopesar cuidadosamente la relación riesgo-beneficio ya que los beta-bloqueantes pueden empeorar las reacciones de la piel.

Feocromocitoma

En pacientes con feocromocitoma, debe comenzarse a administrar un fármaco alfa-bloqueante antes de utilizar cualquier fármaco betabloqueante. Aunque carvedilol presenta actividades farmacológicas alfa y beta-bloqueantes, no hay experiencia sobre su uso en esta enfermedad. Por tanto, será necesario tener precaución al administrar Carivalan a pacientes en los que se sospecha la presencia de un feocromocitoma.

Otras precauciones

Debido a la limitada experiencia clínica, carvedilol no debe utilizarse en pacientes con hipertensión lábil o secundaria, hipotensión ortostática, miocarditis aguda, obstrucción hemodinámicamente importante de las válvulas cardíacas o del tracto de salida ventricular, enfermedad arterial periférica en etapa terminal o tratamiento concomitante con antagonistas de los receptores α_1 o agonistas de los receptores α_2 .

Excipientes

Este medicamento contiene lactosa. 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 tomar este medicamento.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Para el carvedilol, la frecuencia de las reacciones adversas no es dosis dependiente, con excepción de mareo, anomalías de la visión y bradicardia.

Para la ivabradina, las reacciones adversas más frecuentes, fenómenos luminosos (fosfenos) y bradicardia, son dosis dependiente y están relacionadas con el efecto farmacológico del medicamento.

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas durante el tratamiento con carvedilol e ivabradina, administrados por separado, y clasificadas según la convención MedDRA de órganos del sistema y frecuencia:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Efectos adversos	Frecuencia	
		Carvedilol	Ivabradina
Infecciones e infestaciones	Bronquitis	Frecuente	-
	Neumonía	Frecuente	-
	Infección del tracto respiratorio superior	Frecuente	-
	Infección del tracto urinario	Frecuente	-
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Frecuente	-
	Eosinofilia	-	Poco frecuente
	Trombocitopenia	Rara	-
	Leucopenia	Muy rara	-
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones alérgicas (hipersensibilidad)	Muy rara	-
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipercolesterolemia	Frecuente	-
	Empeoramiento del control de la glucosa en sangre (hiperglucemia o hipoglucemia) en pacientes con diabetes pre-existente	Frecuente	-
	Diabetes mellitus	Frecuente	-

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Efectos adversos	Frecuencia	
		Carvedilol	Ivabradina
	Hiperuricemia	-	Poco frecuente
Trastornos psiquiátricos	Depresión, estado de ánimo deprimido	Frecuente	-
	Trastorno del sueño, pesadillas	Poco frecuente	-
	Confusión	Poco frecuente	-
Trastornos del sistema nervioso	Cefaleas	Muy frecuente	Frecuente
	Mareos	Muy frecuente	Frecuente
	Síncope	Poco frecuente	Poco frecuente
	Presíncope	Poco frecuente	-
	Parestesia	Poco frecuente	-
Trastornos oculares	Lagrimo disminuido	Frecuente	-
	Fenómenos luminosos (fosfenos)	-	Muy frecuente
	Alteración visual	Frecuente	Poco frecuente
	Irritación ocular	Frecuente	-
	Visión borrosa	-	Frecuente
	Diplopía	-	Poco frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	-	Poco frecuente

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Efectos adversos	Frecuencia	
		Carvedilol	Ivabradina
Trastornos cardíacos	Insuficiencia cardíaca	Muy frecuente	-
	Bradicardia	Frecuente	Frecuente
	Edema pulmonar	Frecuente	-
	Edema (incluyendo edema periférico generalizado, edema dependiente y genital, edema en piernas, hipervolemia y sobrecarga de fluidos)	Frecuente	-
	Bloqueo AV	Poco frecuente	-
	Bloqueo A-V de 1 ^{er} grado (prolongación del intervalo PQ en el ECG)	-	Frecuente
	Bloqueo A-V de 2 ^o grado	-	Muy rara
	Bloqueo A-V de 3 ^{er} grado	-	Muy rara
	Extrasístoles ventriculares	-	Frecuente
	Fibrilación auricular	-	Frecuente
	Angina de pecho	Poco frecuente	-
	Palpitaciones	-	Poco frecuente
	Extrasístoles supraventriculares	-	Poco frecuente
	Síndrome del nodo sinusal enfermo	-	Muy rara
Trastornos vasculares	Hipotensión	Muy frecuente	Poco frecuente (posiblemente relacionado con bradicardia)
	Hipotensión postural	Frecuente	-

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Efectos adversos	Frecuencia	
		Carvedilol	Ivabradina
	Alteración de la circulación periférica (extremidades frías, vasculopatía periférica, exacerbación de los síntomas en pacientes con claudicación intermitente o síndrome de Raynaud)	Frecuente	-
	Presión arterial no controlada	-	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Frecuente	Poco frecuente
	Asma en pacientes predispuestos	Frecuente	-
	Congestión nasal	Rara	-
	Sibilancias	Rara	-
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Frecuente	Poco frecuente
	Estreñimiento	Poco frecuente	Poco frecuente
	Diarrea	Frecuente	Poco frecuente
	Dolor abdominal	Frecuente	Poco frecuente*
	Vómitos	Frecuente	-
	Sequedad de boca	Rara	-
	Dispepsia	Frecuente	-
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacciones cutáneas (como exantema alérgico, dermatitis, urticaria, prurito e incremento de la sudoración)	Poco frecuente	-
	Reacciones tipo liquen plano, psoriásicas o exantema psoriasiforme (ocurriendo varias semanas e incluso años después del inicio del tratamiento). Pueden	Poco frecuente	-

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Efectos adversos	Frecuencia	
		Carvedilol	Ivabradina
	empeorar las lesiones existentes.		
	Alopecia	Poco frecuente	-
	Angioedema	-	Poco frecuente
	Urticaria	-	Poco frecuente
	Eritema	-	Rara
	Reacciones cutáneas graves (como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis tóxica epidérmica)	Muy rara	-
	Prurito	-	Rara
	Urticaria	-	Rara
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor en las extremidades	Frecuente	-
	Gota	Frecuente	-
	Calambres musculares	-	Poco frecuente
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal y anomalías de la función renal en pacientes con enfermedad vascular difusa y/o enfermedad renal subyacente	Frecuente	-
	Trastornos de la micción	Frecuente	-
	Incontinencia urinaria en mujeres	Muy rara	-
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, fatiga	Muy frecuente	Poco frecuente
	Dolor	Frecuente	-
	Malestar (posiblemente relacionado con la bradicardia)	-	Rara
Exploraciones	Aumento de peso	Frecuente	-

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Efectos adversos	Frecuencia	
		Carvedilol	Ivabradina
complementarias	Creatinina elevada en sangre	-	Poco frecuente
	Intervalo QT prolongado en el ECG	-	Poco frecuente
	Aumento de las transaminasas ALT, AST y GGT	Muy rara	-
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Impotencia, disfunción eréctil	Poco frecuente	-

* Frecuencia de los acontecimientos adversos detectados por notificación espontánea calculada en base a los ensayos clínicos

Interacciones:

No se han observado interacciones entre carvedilol e ivabradina en un estudio de interacción realizado con voluntarios sanos. A continuación se proporciona la información sobre las interacciones con otros productos que son conocidos por los principios activos individuales.

Ivabradina se metaboliza únicamente por el CYP3A4 y es un inhibidor muy débil de este citocromo. Se ha demostrado que ivabradina no influye en el metabolismo ni en las concentraciones plasmáticas de otros sustratos del CYP3A4 (inhibidores leves, moderados y potentes). Los inhibidores e inductores del CYP3A4 pueden interaccionar con ivabradina e influir en su metabolismo y farmacocinética en un grado clínicamente significativo. En los estudios de interacción con otros medicamentos se ha comprobado que los inhibidores del CYP3A4 aumentan las concentraciones plasmáticas de ivabradina, mientras que los inductores las disminuyen. Las concentraciones plasmáticas elevadas de ivabradina pueden estar asociadas con el riesgo de bradicardia excesiva.

Carvedilol es a la vez un sustrato y un inhibidor de la glicoproteína-P. Por lo tanto, si se administra carvedilol concomitantemente es posible que aumente la biodisponibilidad de los medicamentos que son transportados por la glicoproteína-P. Además, la biodisponibilidad del carvedilol puede ser alterada por inductores o inhibidores de la glicoproteína-P.

Tanto los inhibidores como los inductores de las isoenzimas CYP2D6 y CYP2C9 pueden alterar el metabolismo sistémico y presistémico del carvedilol de manera estereoselectiva, lo que puede reducir o elevar la concentración plasmática de R- y S-carvedilol.

A continuación se enumeran algunos de los tipos de interacciones que se han observado en pacientes o sujetos sanos. Sin embargo, esta lista no es exhaustiva.

Uso concomitante contraindicado:

Interacción conocida con los siguientes productos	Componente	Interacción con otros medicamentos
Inhibidores potentes del CYP3A4 (antifúngicos azólicos (ketoconazol, itraconazol), antibióticos macrólidos (claritromicina, eritromicina por vía oral, josamicina, telitromicina), inhibidores de la proteasa del VIH (nelfinavir, ritonavir) y nefazodona)	Ivabradina <i>Uso concomitante contraindicado</i>	Interacción farmacocinética: El uso concomitante de ivabradina con inhibidores potentes del CYP3A4 está contraindicado. Los inhibidores potentes del CYP3A4 ketoconazol (200 mg una vez al día) y josamicina (1 g dos veces al día) aumentaron la exposición plasmática media de ivabradina de 7 a 8 veces. (ver sección 4.3)
	Carvedilol <i>Uso concomitante con precaución</i>	Durante el tratamiento concomitante con carvedilol, hay que vigilar con especial cuidado a aquellos pacientes que reciban inhibidores de las enzimas del citocromo P450 (ej. cimetidina, fluoxetina, verapamilo, ketoconazol, haloperidol, eritromicina).
Inhibidores moderados del CYP3A4 (diltiazem, verapamilo)	Ivabradina <i>Uso concomitante contraindicado</i>	Interacción farmacocinética y farmacodinámica: Estudios específicos de interacción en voluntarios sanos y pacientes han demostrado que la asociación de ivabradina con los fármacos reductores de la frecuencia cardíaca diltiazem o verapamilo produjo un aumento de la exposición a la ivabradina (incremento de la AUC de 2 a 3 veces) y un descenso adicional de la frecuencia cardíaca de 5 lpm (ver sección 4.3).
	Carvedilol <i>Uso concomitante con precaución</i>	Al administrar carvedilol con diltiazem, verapamilo, se han observado casos aislados de alteraciones en la conducción (raramente con efecto hemodinámico). Por lo tanto, y tal y como ocurre con otros fármacos con actividad beta-bloqueante, se recomienda someter al paciente a una cuidadosa monitorización del electrocardiograma y de la presión arterial al administrarle conjuntamente antagonistas del calcio tipo verapamilo o diltiazem, debido al riesgo de

Interacción conocida con los siguientes productos	Componente	Interacción con otros medicamentos
		alteración del bloqueo AV.

Uso concomitante no recomendado:

Interacción conocida con los siguientes productos	Componente	Interacción con otros medicamentos
Medicamentos que prolongan el intervalo QT <u>Medicamentos cardiovasculares que prolongan el intervalo QT</u> (ej. quinidina, disopiramida, bepridil, sotalol, ibutilida, amiodarona). <u>Medicamentos no cardiovasculares que prolongan el intervalo QT</u> (ej. pimozida, ziprasidona, sertindol, mefloquina, halofantrina, pentamidina, cisaprida, eritromicina intravenosa).	Ivabradina <i>Uso concomitante no recomendado</i>	Debe evitarse el uso concomitante de ivabradina con medicamentos cardiovasculares y no cardiovasculares que prolongan el intervalo QT, puesto que el alargamiento del intervalo QT podría exacerbarse con el descenso de la frecuencia cardíaca. Si fuera necesaria la asociación, se requerirá una cuidadosa monitorización cardíaca (ver sección 4.4).
	Carvedilol <i>Uso concomitante con precaución con amiodarona</i>	En pacientes con insuficiencia cardíaca, la amiodarona redujo el aclaramiento de S-carvedilol, muy probablemente por inhibición del CYP2C9. La concentración plasmática media de R-carvedilol permaneció sin cambios. Como resultado, existe el riesgo potencial de aumento del beta-bloqueo causado por un aumento en la concentración plasmática de S-carvedilol. Al administrar carvedilol con amioradona, se han observado casos aislados de alteraciones en la conducción (raramente con efecto hemodinámico). Se debe someter al paciente a una cuidadosa monitorización en el caso de administración concomitante de carvedilol y amiodarona (vía oral), ya que se han descrito casos de bradicardia, paro cardíaco y fibrilación ventricular justo después del inicio del tratamiento con un beta-bloqueante (como el carvedilol) en pacientes que habían recibido amiodarona.
Agente antiarrítmico intravenoso (diferentes a verapamilo, diltiazem)	Carvedilol <i>Uso concomitante no</i>	Existe riesgo de insuficiencia cardíaca en el caso de tratamiento intravenoso concomitante de carvedilol con antiarrítmicos de clase Ia o

Interacción conocida con los siguientes productos	Componente	Interacción con otros medicamentos
	<i>recomendado</i>	Ic. Debe realizarse una monitorización cuidadosa en el caso de un uso concomitante de betabloqueantes con este tipo de agentes.
Zumo de pomelo	Ivabradina <i>Uso concomitante no recomendado</i>	La exposición a la ivabradina se duplicó tras la administración junto con zumo de pomelo. Por tanto, se debe evitar la ingesta de zumo de pomelo.

Uso concomitante con precaución:

Interacción conocida con los siguientes productos	Componente	Interacción con otros medicamentos
Inhibidores moderados del CYP3A4 (diferentes a diltiazem, verapamilo) ej. Fluconazol	Ivabradina <i>Uso concomitante con precaución</i>	El uso concomitante de ivabradina con otros inhibidores moderados del CYP3A4 (ej. fluconazol) puede plantearse a la dosis inicial de 2,5 mg, dos veces al día, siempre que la frecuencia cardíaca en reposo sea superior a 70 lpm y con monitorización de la frecuencia cardíaca.
Enzimas inductoras del Citocromo P450	Ivabradina <i>Uso concomitante con precaución</i>	Los inductores del CYP3A4 (ej. rifampicina, barbitúricos, fenitoína, <i>Hypericum perforatum</i> [hierba de San Juan]) pueden reducir la exposición y la actividad de la ivabradina. El uso concomitante de medicamentos inductores del CYP3A4 puede requerir un ajuste de la dosis de ivabradina. Se observó que la asociación de ivabradina a la dosis de 10 mg, dos veces al día, con la hierba de San Juan reducía a la mitad el AUC de ivabradina. Deberá restringirse la ingesta de hierba de San Juan durante el tratamiento con ivabradina.
	Carvedilol <i>Uso concomitante con rifampicina con precaución</i>	En un estudio con 12 sujetos sanos, la administración de rifampicina con carvedilol redujo las concentraciones plasmáticas de carvedilol en un 70%, probablemente por inducción de la glicoproteína-P. Esto provocó una disminución en la absorción intestinal del carvedilol y un efecto antihipertensivo.
Cimetidina	Carvedilol <i>Uso concomitante</i>	Cimetidina aumentó el AUC en un 30% pero no causó cambios en la C _{máx} . Se requiere precaución en aquellos pacientes que reciben inductores de oxidasas de función mixta como cimetidina, ya que

Interacción conocida con los siguientes productos	Componente	Interacción con otros medicamentos
	<i>con precaución</i>	los niveles séricos de carvedilol pueden verse incrementados. Sin embargo, basado en el efecto de la cimetidina relativamente pequeño sobre los niveles de carvedilol, la posibilidad de cualquier interacción clínicamente importante es mínima.
Fluoxetina	Carvedilol <i>Uso concomitante con precaución</i>	En un estudio aleatorizado, cruzado, en 10 pacientes con insuficiencia cardíaca, la coadministración de carvedilol con fluoxetina, un fuerte inhibidor del CYP2D6, resultó en la inhibición estereoselectiva del metabolismo del carvedilol con un aumento del 77% en el AUC del enantiómero R (+). Sin embargo, no se observaron diferencias en los eventos adversos, la presión arterial o la frecuencia cardíaca entre los grupos de tratamiento.
Glucósidos cardíacos (digoxina, digitoxina)	Carvedilol <i>Uso concomitante con precaución</i>	Las concentraciones de digoxina y digitoxina aumentan cuando se administra concomitantemente digoxina y carvedilol. Digoxina, digitoxina y carvedilol prolongan el tiempo de conducción AV y, por lo tanto, se recomienda monitorizar los niveles de digoxina al iniciar, ajustar o interrumpir el tratamiento con Carivalan.
Ciclosporina	Carvedilol <i>Uso concomitante con precaución</i>	En dos estudios de trasplante de riñón y corazón, los pacientes que recibieron ciclosporina vía oral experimentaron un incremento de la concentración plasmática de ciclosporina tras la iniciación del tratamiento con carvedilol. Parece ser que el carvedilol incrementa la absorción de ciclosporina oral inhibiendo la actividad de la glicoproteína P intestinal. Para mantener los niveles terapéuticos, fue necesario reducir la dosis de ciclosporina en un 30% de los pacientes, mientras que otros pacientes no requirieron ajuste de dosis. De media, la dosis se redujo en estos pacientes un 20% aproximadamente. Debido a la amplia variabilidad interindividual en el ajuste de dosis, se recomienda monitorizar cuidadosamente los niveles de ciclosporina tras el inicio del tratamiento con Carivalan y ajustar la dosis de ciclosporina adecuadamente. No es esperable una interacción entre la administración de ciclosporina vía intravenosa y el tratamiento concomitante con

Interacción conocida con los siguientes productos	Componente	Interacción con otros medicamentos
		carvedilol.
Insulina y antidiabéticos orales	Carvedilol <i>Uso concomitante con precaución</i>	Los beta-bloqueantes pueden potenciar los efectos hipoglucemiantes de la insulina y de los hipoglucemiantes orales. Los síntomas de una hipoglucemia pueden estar enmascarados o atenuados (especialmente la taquicardia). Por lo tanto, se recomienda un control regular de la glucemia en pacientes tratados con insulina o hipoglucemiantes orales.
Depletores de Catecolaminas	Carvedilol <i>Uso concomitante con precaución</i>	En pacientes que toman concomitantemente fármacos con propiedades beta-bloqueantes (como carvedilol) y fármacos que pueden producir una depleción de catecolaminas (p.ej. reserpina, guanitidina, metildopa, guanfacina y los inhibidores de la monoaminoxidasa (excepto para inhibidores MAO-B)) se deben controlar cuidadosamente los signos de hipotensión y/o bradicardia severa.
Clonidina	Carvedilol <i>Uso concomitante con precaución</i>	La administración concomitante de clonidina con medicamentos beta-bloqueantes (como carvedilol), puede aumentar la presión sanguínea y disminuir el ritmo cardíaco. Cuando se va a suspender un tratamiento combinado con beta-bloqueantes y clonidina, se debe retirar primero el beta-bloqueante. El tratamiento con clonidina debe ser retirado varios días después disminuyendo paulatinamente la dosis.
Dihidropiridina	Carvedilol <i>Uso concomitante con precaución</i>	La administración de dihidropiridinas y carvedilol se debe realizar bajo estrecha supervisión médica puesto que se han descrito casos de insuficiencia cardíaca e hipotensión grave.
Anestésicos	Carvedilol <i>Uso concomitante con precaución</i>	Debido a la sinergia de efectos inotrópicos negativos y efectos hipotensores entre carvedilol y anestésicos, es necesaria la monitorización de los signos vitales durante la anestesia.
Broncodilatadores beta-agonistas	Carvedilol <i>Uso concomitante</i>	Los betabloqueantes no cardiosselectivos pueden impedir el efecto broncodilatador de los broncodilatadores β -agonistas. Se recomienda una minuciosa monitorización en estos pacientes.

Interacción conocida con los siguientes productos	Componente	Interacción con otros medicamentos
	<i>con precaución</i>	
Diuréticos no ahorradores de potasio (diuréticos tiazídicos y diuréticos del asa)	Ivabradina <i>Uso concomitante con precaución</i>	La hipopotasemia puede aumentar el riesgo de arritmia. Como ivabradina puede producir bradicardia, la combinación resultante de la hipopotasemia y la bradicardia es un factor que predispone a la aparición de arritmias graves, especialmente en pacientes con síndrome del QT prolongado, ya sea congénito o inducido por alguna sustancia.

Uso concomitante a tener en cuenta (debido al carvedilol):

Interacción conocida con los siguientes productos	Interacción con otros medicamentos
Antihipertensivos	Al igual que con otros agentes con actividad beta-bloqueante, el carvedilol puede potenciar el efecto de otros fármacos administrados concomitantemente que tengan una acción antihipertensiva (ej. Antagonistas de los receptores α -1) u ocasionen hipotensión como parte de su perfil de efectos adversos.
Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)	La administración concomitante de AINEs y betabloqueantes puede aumentar la presión arterial y disminuir la capacidad de controlar la presión arterial. El efecto antihipertensivo del carvedilol disminuye debido a la retención de agua y sodio.
Estrógenos y corticosteroides	La actividad antihipertensiva del Carvedilol puede reducirse debido a la retención de agua y sodio en pacientes con una presión arterial estabilizada que reciben tratamiento adicional, como estrógenos o corticosteroides.
Nitratos	Los nitratos aumentan el efecto hipotensor.
Simpaticomiméticos con efectos alfa-miméticos y beta-miméticos	Los simpaticomiméticos con efectos alfa-miméticos y beta-miméticos aumentan el riesgo de hipotensión y bradicardia excesiva.
Ergotamina	Aumento de la vasoconstricción.
Agentes bloqueantes neuromusculares	Aumento del bloqueo neuromuscular.

Interacción conocida con los siguientes productos	Interacción con otros medicamentos
Beta-bloqueantes en forma de gotas para los ojos	El uso concomitante de carvedilol con otros beta-bloqueantes en forma de gotas para los ojos puede aumentar los efectos adversos, con los betabloqueantes que presentan un riesgo particular de bradicardia excesiva.
Barbitúricos	La administración concomitante de carvedilol con barbitúricos puede reducir la eficacia del carvedilol debido a la inducción enzimática.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología

La dosis recomendada de Carivalan es un comprimido dos veces al día, uno por la mañana y otro por la noche.

Carivalan sólo debe utilizarse en pacientes controlados con dosis estables de los componentes individuales dados simultáneamente cuando el carvedilol y la ivabradina están en la dosis óptima.

No se recomienda la combinación de una dosis fija para el inicio del tratamiento.

Si se requiere un cambio de posología, se debe realizar un reajuste de los componentes individuales, asegurando que el paciente mantenga una dosis óptima de carvedilol e ivabradina. Se recomienda que la decisión de reajustar el tratamiento se tome disponiendo de mediciones consecutivas de la frecuencia cardíaca, electrocardiograma o monitorización ambulatoria durante 24 horas.

Si, durante el tratamiento, la frecuencia cardíaca disminuye por debajo de 50 latidos por minuto (lpm) en reposo o el paciente presenta síntomas relacionados con la bradicardia, tales como mareos, fatiga o hipotensión, la dosis de los componentes individuales carvedilol e ivabradina se reducirá, asegurando que el paciente se mantiene con una dosis óptima de carvedilol e ivabradina. Tras la reducción de la dosis, la frecuencia cardíaca debe ser monitorizada.

El tratamiento se suspenderá si la frecuencia cardíaca se mantiene por debajo de 50 lpm o persisten los síntomas de bradicardia a pesar de la reducción de la dosis.

Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal y un aclaramiento de creatinina mayor de 15 ml/min y PAS >100 mmHg no precisan ningún ajuste posológico.

No existen datos en pacientes con un aclaramiento de creatinina menor de 15 ml/min. Carivalan debe utilizarse con precaución en pacientes con un aclaramiento de creatinina menor de 15 ml/min.

Se recomienda una monitorización de la función renal en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y PAS <100 mmHg.

Insuficiencia hepática

Puede ser necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada

Carivalan está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave

Pacientes de edad avanzada

Carivalan puede ser administrado con precaución en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Carivalan en niños y adolescentes. No existen datos disponibles con Carivalan. Los datos actualmente disponibles con ivabradina están descritos en la sección de propiedades farmacodinámicas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial: Ver Anexo folio.

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
- Inserto versión 11/2016
- Información para prescribir versión 11/2016

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera inconveniente la asociación de estos principios activos por cuanto los mismos requieren manejo individual en el tratamiento, por tanto la Sala considera que el interesado debe allegar información clínica que permita controvertir los planteamientos de la sala.

3.1.4.5 DICLOFENACO + TIZANIDINA

Expediente : 20124861
Radicado : 2017037938 / 2017144985
Fecha : 06/10/2017
Interesado : Procaps S.A.

Composición:

Cada capsula blanda de gelatina contiene 100mg de Diclofenaco + 2mg de Tizanidina
Cada capsula blanda de gelatina contiene 100mg de Diclofenaco + 4mg de Tizanidina
Cada capsula blanda de gelatina contiene 100mg de Diclofenaco + 5mg de Tizanidina
Cada capsula blanda de gelatina contiene 75mg de Diclofenaco + 2mg de Tizanidina
Cada capsula blanda de gelatina contiene 75mg de Diclofenaco + 4mg de Tizanidina
Cada capsula blanda de gelatina contiene 75mg de Diclofenaco + 5mg de Tizanidina
Cada capsula blanda de gelatina contiene 50mg de Diclofenaco + 2mg de Tizanidina
Cada capsula blanda de gelatina contiene 50mg de Diclofenaco + 4mg de Tizanidina
Cada capsula blanda de gelatina contiene 50mg de Diclofenaco + 5mg de Tizanidina

Forma farmacéutica: Cápsula Blanda de Gelatina con cubierta entérica

Indicaciones: Espasmos dolorosos músculo-esqueléticos. Tizanidina está indicada en patologías espásticas y dolorosas músculo-esqueléticas, espasmos musculares dolorosos postquirúrgicos, enfermedades de la médula espinal debidas a procesos degenerativos, traumáticos, infecciones o tumorales. Síndromes musculares dolorosos, espasmos paravertebrales, lumbalgias y tortícolis. Espasticidad asociada a trastornos neurológicos, patologías de columna vertebral, hernia discal. Diclofenaco es un antiinflamatorio no esteroide (AINE) con efectos analgésicos, que inhibe la síntesis de prostaglandinas proinflamatorias.

La asociación de Diclofenaco y Tizanidina posee las acciones farmacológicas de cada uno de los principios activos descritos y origina un sinergismo de potencialización de los efectos individuales

Contraindicaciones: Tizanidina: miastenia, shock, niños de 12 años, hipersensibilidad al fármaco, insuficiencia respiratoria obstructiva o restrictiva severa. Asma bronquial. EPOC. Pacientes sometidos a asistencia respiratoria mecánica. Embarazo y lactancia. Uso concomitante de fluvoxamina.

Diclofenaco: Hipersensibilidad al fármaco. A los salicilatos o a otros AINE, niños menores de 12 años. Adminístrese con precaución a pacientes con asma, broncoespasmo, desórdenes de la coagulación, úlcera péptica o duodenal, enfermedad cardiovascular, falla renal o que estén recibiendo anticoagulantes cumarínicos

Precauciones y advertencias:

La posología de Tizanidina deberá adecuarse cuidadosamente en pacientes con insuficiencia cardíaca o renal. Los pacientes, que conduzcan vehículos o manejen maquinarias deben ser prevenidos al iniciar el tratamiento, ya que pueden presentar mareos y somnolencia. Aún no ha sido establecida su inocuidad durante el embarazo y la lactancia, aunque no se han detectado efectos teratogénicos en los estudios preclínicos. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia hepática, hipotensión y pacientes con falla cardíaca congestiva o arritmias. En pacientes con falla renal severa reducir la dosis a la mitad y en mujeres que ingieren anticonceptivos orales.

El diclofenaco debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de úlcera péptica o duodenal, asma, broncoespasmo, embarazo, pacientes con insuficiencia renal. Control en pacientes hipertensos, especialmente con insuficiencia cardíaca o renal. Especial precaución en pacientes con diátesis hemorrágicas o anticoagulados. No tomar el medicamento si se han ingerido bebidas alcohólicas. La dosis de diclofenaco se debe reducir en pacientes que reciban ciclosporina.

Reacciones adversas:

Los efectos secundarios a las dosis usuales de Tizanidina son raros y pasajeros. Los más frecuentes son boca seca, 11%, somnolencia en 10%, fatiga 9%, insomnio 6%, e hipotensión 3%.

Por el Diclofenaco se han reportado efectos gastrointestinales como náuseas, vómito y diarreas. Rara vez hemorragias, úlcera péptica. En casos aislados: trastornos hipogástricos (colitis hemorrágica y exacerbación de colitis ulcerativa). Sistema nervioso central: cefaleas, mareos, vértigo. Dermatológicos: rash o erupción cutánea. Hemáticos: ocasionalmente trombocitopenia, leucopenia, anemia hemolítica. Renales: raras veces insuficiencia renal aguda, alteraciones urinarias, síndrome nefrótico. Reacciones de hipersensibilidad (broncoespasmo, reacciones anafilácticas). Raras veces hepatitis con ictericia o sin ella.

Interacciones:

Por su contenido de Tizanidina, no administrar concomitantemente con bebidas alcohólicas debido al riesgo de su efecto aditivo sobre el SNC. El empleo de agentes antihipertensivos o diuréticos puede potenciar la hipotensión arterial.

Por el diclofenaco, se debe tener precaución con el uso concomitante de diuréticos y antihipertensores (ejemplo, betabloqueantes, inhibidores de la ECA), metotrexato, otros AINE, corticoesteroides, e ISRS. Se recomienda controlar a los pacientes que reciben anticoagulantes, antiplaquetarios, así como controlar la glucemia si se usa junto con antidiabéticos. Se recomienda controlar la concentración sérica de litio o digoxina si se usan concomitantemente.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario: Dosis recomendada: 1 cápsula blanda 2 a 3 veces al día de acuerdo a criterio médico. Dosis máxima de Tizanidina 36 mg/día. Dosis máxima de diclofenaco 200 mg/día

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial: N/A

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017010566 emitido mediante Acta No. 14 de 2017 numeral 3.1.4.2, con el fin de continuar con el proceso de 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 información adicional allegada, correspondiente a una ampliación del estudio XIAN-FENG de 2008 junto con la información inicial del estudio SIRDALUD de 1998, no permite controvertir el concepto del Acta No. 14 de 2017, numeral 3.1.4.2. Se trata de estudios con moderado a alto riesgo de sesgo y en donde la variable desenlace dolor se categoriza en cuatro niveles, lo que dificulta evaluar la relevancia clínica de las diferencias encontradas entre el tratamiento con los principios activos en asociación a dosis fijas (diclofenaco 50 mg+tizadinida 2 mg cada 12 horas) versus el diclofenaco (50 mg cada 12 horas). Adicionalmente, la Sala considera que una prueba de la dificultad para ajustar la dosis de cada principio activo es que el interesado solicita 9 asociaciones distintas. Por tanto, la Sala recomienda negar la evaluación farmacológica del producto de la referencia.

3.1.5 EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

3.1.5.1 ACETAMINOFEN

Expediente : 20134162
Radicado : 2017138155
Fecha : 25/09/2017
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición:

Cada sachet contiene 125 mg de acetaminofén.

Cada sachet contiene 250 mg de acetaminofén

Cada sachet contiene 325 mg de acetaminofén.

Forma farmacéutica: Granulado

Indicaciones: Analgésico: el acetaminofén está indicado para el manejo del dolor leve a moderado.

Antipirético

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al acetaminofén (paracetamol) o alguno de los constituyentes de la formulación.

Precauciones y advertencias:

Advertencia hepática:

Este producto contiene acetaminofén. Puede ocurrir...

Daño hepático grave si se toma:

- Más de la concentración máxima diaria indicada en la guía de dosificación para 24 horas. (Ver dosificación y grupo etario).

- Con otros fármacos que también contienen acetaminofén

Alergia: El acetaminofén puede causar reacciones cutáneas graves. Los síntomas pueden incluir:

- Enrojecimiento de la piel • ampollas • sarpullido

Si ocurre una reacción de la piel, suspenda el medicamento y busque la ayuda médica inmediata.

No utilice:

- Ningún otro medicamento que contenga acetaminofén (con receta o sin receta). Si no está seguro si un medicamento contiene acetaminofén, consulte con su médico.

- Si ha tenido alguna vez una reacción alérgica a este producto o cualquiera de sus ingredientes.
- Antecedentes de enfermedades hepáticas o renales.
- Está tomando warfarina

No exceder la dosis recomendada (vea la advertencia sobre dosis)

Suspender el medicamento y consultar con un médico si:

- El dolor empeora o dura más de 5 días.
- La fiebre empeora o dura más de 3 días.
- Aparecen nuevos síntomas.

En alcohólicos crónicos no tomar más de 2 g/día

Reacciones adversas:

Son poco frecuentes. Se han reportado anafilaxia, reacciones de hipersensibilidad en piel, exantemas, edema angioneurótico, Stevens-Johnson, hepatopatía; nefropatía; espasmo bronquial en personas con antecedentes de hipersensibilidad a otros AINE

Interacciones:

La administración concomitante de acetaminofén y warfarina y/o cumarinas puede incrementar los niveles de éste último y por lo tanto el riesgo de sangrado.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La dosis máxima total diaria recomendada es de 60 mg/kg, la cual debe ser dividida en dosis de 10 a 15 mg/kg de peso, distribuidas en las 24 horas.

En niños:

10 a 15 mg/kg por vía oral, cada 6 horas según sea necesario para no exceder 5 dosis en 24 horas.

Según el peso y edad:

Niños de 8,2 a 10,8 kg (12 a 23 meses): 1 sachet de 125 mg por vía oral cada 6 horas según sea necesario. No exceder 5 dosis en 24 horas.

Niños de 10,9 a 16,3 kg (2 a 3 años): 1 sachet de 125 mg por vía oral cada 4 a 6 horas, según sea necesario. No exceder 5 dosis en 24 horas.

Niños de 16,4 a 21,7 kg (4 a 5 años): 1 sachet de 250 mg por vía oral cada 6 horas, según sea necesario. No exceder 5 dosis en 24 horas.

Niños de 21,8 a 27,2 kg (6 a 8 años): 1 sachet de 325 mg por vía oral cada 6 horas según sea necesario. No exceder 5 dosis en 24 horas.

Niños de 27,3 a 32,6 kg (9 a 10 años): 1 sachet de 325 mg por vía oral cada 6 horas, según sea necesario. No exceder 5 dosis en 24 horas.

Niños de 32,7 a 43,2 kg (11 a 12 años): 1 sachet por 325 mg vía oral cada 6 horas según sea necesario. No exceder 5 dosis en 24 horas.

NOTA: En caso de sobredosificación, sintomática o no, se debe administrar de manera urgente N-acetil cisteína o Metionina

Condición de venta: Venta Libre

Historial comercial: Ésta forma farmacéutica (granulado en sachet) se comercializa en países como Chile bajo el nombre comercial de Xumadol®.

En España está el paracetamol Kern Pharma granulado.

También en España están: el Paracetamol Alter Efg Granulado efervescente; la Couldina granulado; el Gelocatil sobres contiene 500 mg de paracetamol en granulado.

En Colombia se encuentran granulados en sachet, pero en mezclas para la gripa

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica 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 ajustar em producto de la referencia en la dosificación según concepto emitido mediante Acta No. 02 de 2015, numeral 3.1.9.7.

3.1.5.2 PAINLESS DOLOR

Expediente : 20134161
Radicado : 2017138143
Fecha : 25/09/2017
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición:

Cada sachet contiene 50 mg de ibuprofeno.
Cada sachet contiene 100 mg de ibuprofeno.
Cada sachet contiene 150 mg de ibuprofeno.
Cada sachet contiene 200 mg de ibuprofeno.
Cada sachet contiene 300 mg de ibuprofeno.

Forma farmacéutica: Granulado oral

Indicaciones: Analgésico, antiinflamatorio: el ibuprofeno está indicado para el manejo del dolor leve a moderado.

Antipirético

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al ibuprofeno o alguno de los constituyentes de la formulación.
- Antecedentes de cirugía de revascularización coronaria reciente (10 a 14 días post-revascularización).

Precauciones y advertencias:

- Eventos trombóticos en pacientes con enfermedad cardiovascular (CV): El aumento relativo de eventos trombóticos graves conferido por el uso de AINEs parece ser similar en aquellos pacientes con y sin enfermedad CV conocida o factores de riesgo para enfermedad CV. Sin embargo, los pacientes con enfermedad CV conocida o factores de riesgo, tienen una mayor incidencia absoluta de eventos trombóticos, debido a su mayor tasa basal. Algunos estudios observacionales encontraron que este aumento del riesgo de eventos trombóticos CV graves se inició tempranamente en las primeras semanas de tratamiento y se ha observado de manera más consistente con dosis altas de ibuprofeno.
- Alergias: No deben tomar el ibuprofeno los pacientes con antecedentes de asma, urticaria, o reacciones de tipo alérgico después de tomar aspirina u otros AINEs. En estos pacientes se han reportado reacciones de tipo **anafiláctico severo, raramente fatales.**

- Gastrointestinales: El uso de AINEs aumenta el riesgo de úlcera, sangrado y perforación gastrointestinales grave.
- Renales: La administración a largo plazo de AINEs ha resultado en necrosis papilar renal y otras lesiones renales. No se recomienda el uso de AINEs en pacientes con disfunción renal avanzada.
- Embarazo: el ibuprofeno es categoría C.
- Por lo anterior se sugiere No exceder la dosis recomendada y no tomar por periodos prolongados el ibuprofeno. Ver guía de dosificación.

Reacciones adversas:

Son poco frecuentes. Se han reportado anafilaxia, reacciones de hipersensibilidad en piel, exantemas, edema angioneurótico, Stevens-Johnson; nefropatía; espasmo bronquial en personas con antecedentes de hipersensibilidad a otros AINEs

Interacciones:

Se debe tener precaución con la administración concomitante de ibuprofeno con antihipertensivos, especialmente del grupo de los IECAs, ARA II, y Diuréticos. Igualmente, Litio; Metrotexato; warfarina y antagonistas H2.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Guía de dosificación para 24 horas:

La dosis máxima total diaria recomendada es de 60 mg/kg, la cual debe ser dividida en dosis de 10 a 15 mg/kg de peso, distribuidas en las 24 horas.

En niños:

10 a 15 mg/kg por vía oral, cada 6 horas según sea necesario para no exceder 5 dosis en 24 horas.

Según el peso y edad:

Niños de 2 a 3 años: 1 sachet de 100 mg por vía oral cada 6 horas. No exceder 4 dosis en 24 horas.

Niños de 4 a 5 años: 1 sachet de 150 mg por vía oral cada 6 horas. No exceder 4 dosis en 24 horas.

Niños de 6 a 8 años: 1 sachet de 200 mg por vía oral cada 6 horas. No exceder 4 dosis en 24 horas.

Niños de 9 a 10 años: 1 sachet de 250 mg por vía oral cada 6 horas. No exceder 4 dosis en 24 horas.

Niños de 11 años y más: 1 sachet de 300 mg por vía oral cada 6 horas. No exceder 4 dosis en 24 horas.

Adultos: 1 sachet por 400 mg vía oral cada 6 horas. No exceder 4 dosis en 24 horas.

Nota: Todos los sachets, en todas las concentraciones vienen en sabores de:

Condición de venta: Venta Libre

Historial comercial:

- Ésta forma farmacéutica (granulado en sobres) está aprobada en Colombia y se encuentra en el listado de los medicamentos venta libre 2017 en las concentraciones de 200 y 400 mg.
- Ésta forma farmacéutica (granulado en sachet) también se comercializa como venta libre en países como: En España con nombre comercial KERN PHARMA sobres con granulado en 200 y 600 mg. También en España con el nombre comercial CINFA, ibuprofeno 600 mg granulado. DALSY 200 mg, granulado efervescente. En Mexico ibuprofeno granulado Rathiofarma en sobres por 600 mg. En Brasil granulado en sobres de 400 y 600 mg con el nombre comercial de SPIDUFE. Por mencionar algunos comercializados.

Como ya mencionamos, en Colombia adicionalmente se encuentran granulados de 200 y 400 mg en las Normas OTC 2017 emanadas de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos (numeral 308), e igualmente en sachet granulado en mezclas antigripales, también como 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 forma farmacéutica 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 ajustar la posología en sentido que no se debe superar los 40 mg/kg/día en tomas de 5 a 10 mg/kg cada 6 a 8 horas.

3.1.5.3 COLECALCIFEROL (VITAMINA D3) + MAGNESIO

Expediente : 20135038
Radicado : 2017148043
Fecha : 12/010/2017
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.

Composición: Cada Tableta Masticable contiene 1000UI de Colecalciferol (Vitamina D3) + 80mg de Magnesio

Forma farmacéutica: Tabletas masticables

Indicaciones: Tratamiento de la insuficiencia y deficiencia de vitamina D.

Contraindicaciones: Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a alguno de los componentes de este medicamento; pacientes con hipercalcemia, hipervitaminosis D y osteodistrofia renal con hiperfosfatemia. Asimismo debe valorarse la relación riesgo/beneficio en pacientes con: Aterosclerosis, insuficiencia cardíaca, hiperfosfatemia, hipersensibilidad a la vitamina D, insuficiencia renal y sarcoidosis.

Precauciones y advertencias: Embarazo: La administración excesiva de vitamina D puede ser riesgosa para la madre y el feto. Las embarazadas con hipersensibilidad a los efectos de la vitamina D pueden presentar hipercalcemia e hipoparatiroidismo; los lactantes, un síndrome de facies particular (tipi diablo), retardo mental y estenosis de aorta congénita.

Lactancia: Si bien pequeñas cantidades de metabolitos de vitamina D están presentes en la leche materna, no se han detectado problemas en humanos con la ingesta de los requerimientos diarios normales. Algunos lactantes pueden ser hipersensibles aún a bajas dosis de Vitamina D.

Uso pediátrico: En niños con una administración diaria prolongada de 1.800 UI de vitamina D, puede detenerse el crecimiento. El uso pediátrico debe efectuarse bajo estricta vigilancia médica.

En ancianos: Las respuestas a la vitamina D y sus análogos, son similares a las observadas en adultos jóvenes. Los pacientes bajo terapia anticonvulsiva pueden requerir suplementos de vitamina D para prevenir la osteomalacia.

La administración de Colecalciferol (Vitamina D3) + Magnesio, debe realizarse bajo prescripción y supervisión médica.

El margen entre la dosis terapéutica y la dosis tóxica es estrecho. El ajuste de la dosis debe realizarse tan pronto se observe una mejoría clínica.

Debe reajustarse el consumo dietético de alimentos fortificados con vitamina D para evitar los trastornos de la sobredosificación de vitamina D o análogos.

El medicamento no reemplaza la dieta balanceada, la actividad física regular y la exposición solar adecuada.

No reemplaza ni complementa una dieta adecuada acompañada de exposición solar y actividad física suficiente.

Reacciones adversas:

La ingestión excesiva de vitamina D ya sea en una sola dosis o en tratamientos prolongados puede producir una severa intoxicación. La hipercalcemia inducida por la administración crónica de vitamina D puede originar una calcificación vascular generalizada, nefrocalcinosis y calcificación de otros tejidos blandos lo que puede producir hipertensión y daño renal. Estos efectos pueden aparecer principalmente cuando la hipercalcemia es acompañada por hiperfosfatemia.

En casos de intoxicación por vitamina D puede ocurrir la muerte por daño renal o vascular. Las dosis que pueden causar toxicidad varían con la sensibilidad de cada individuo. Las principales reacciones adversas observadas son: Constipación (más frecuente en niños), diarrea, sequedad de boca, cefalea, aumento de la sed, anorexia, náuseas, vómitos, cansancio. En casos severos: Dolor óseo, hipertensión arterial, turbidez en la orina, prurito, dolores musculares, pérdida de peso y/o convulsiones.

Interacciones:

Los bifosfonatos (como el Pamidronato y otros), nitrato de galio y la plicamida, empleados en el tratamiento de la hipercalcemia, pueden antagonizar los efectos de la vitamina D. Los antiácidos a base de sales de aluminio disminuyen la absorción de las vitaminas liposolubles, como la vitamina D.

Los barbitúricos y fármacos anticonvulsivantes pueden reducir el efecto de la vitamina D por la aceleración de su metabolismo hepático enzimático-inducido.

En el tratamiento de la hipercalcemia, la vitamina D puede antagonizar los efectos de la calcitonina si se administran conjuntamente.

Los diuréticos tiazídicos y preparados de calcio administrados junto con la vitamina D pueden aumentar el riesgo de hipercalcemia.

La colestiramina, colestipol y/o aceites minerales disminuyen la absorción intestinal de la vitamina D, por ello, en caso que deban coadministrarse, se deben incrementar la dosis de vitamina D adecuadamente.

En pacientes digitalizados la coadministración de vitamina D puede ocasionar arritmias cardíacas, así como la coadministración con sales conteniendo fosfatos pueden inducir riesgo de hiperfosfatemia.

Vía de administración: Vía Oral

Dosificación y Grupo etario: En personas de 1–100 años como dosis de mantenimiento en deficiencia e insuficiencia de vitamina D.

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 la evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica 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 aclarar la posología para el producto de la referencia.

Adicionalmente, la Sala indica al interesado que dadas las concentraciones de la asociación estas se ajustan a los valores de referencia diarios y niveles máximos de consumo tolerable de vitaminas, minerales y oligoelementos para suplementos dietarios establecidas en el Anexo 1 del Decreto 3863 de 2008 y como tal no tendría indicación terapéutica.

3.1.5.4 COLECALCIFEROL (VITAMINA D3) + MAGNESIO

Expediente : 20135039
Radicado : 2017148052
Fecha : 12/10/2017
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.

Composición: Cada tableta masticable contiene 2000 UI de Colecalciferol (Vitamina D3) + 80mg de Magnesio

Forma farmacéutica: Tabletas masticables

Indicaciones: Tratamiento de la insuficiencia y deficiencia de vitamina D.

Contraindicaciones: Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a alguno de los componentes de este medicamento; pacientes con hipercalcemia, hipervitaminosis D y osteodistrofia renal con hiperfosfatemia. Asimismo debe valorarse la relación riesgo/beneficio en pacientes con: Aterosclerosis, insuficiencia cardíaca, hiperfosfatemia, hipersensibilidad a la vitamina D, insuficiencia renal y sarcoidosis

Precauciones y advertencias:

Embarazo: La administración excesiva de vitamina D puede ser riesgosa para la madre y el feto. Las embarazadas con hipersensibilidad a los efectos de la vitamina D pueden presentar hipercalcemia e hipoparatiroidismo; los lactantes, un síndrome de facies particular (tipi diablo), retardo mental y estenosis de aorta congénita.

Lactancia: Si bien pequeñas cantidades de metabolitos de vitamina D están presentes en la leche materna, no se han detectado problemas en humanos con la ingesta de los requerimientos diarios normales. Algunos lactantes pueden ser hipersensibles aún a bajas dosis de Vitamina D.

Uso pediátrico: En niños con una administración diaria prolongada de 1.800 UI de vitamina D, puede detenerse el crecimiento. El uso pediátrico debe efectuarse bajo estricta vigilancia médica.

En ancianos: Las respuestas a la vitamina D y sus análogos, son similares a las observadas en adultos jóvenes. Los pacientes bajo terapia anticonvulsiva pueden requerir suplementos de vitamina D para prevenir la osteomalacia.

La administración de Colecalciferol (Vitamina D3) + Magnesio, debe realizarse bajo prescripción y supervisión médica.

El margen entre la dosis terapéutica y la dosis tóxica es estrecho. El ajuste de la dosis debe realizarse tan pronto se observe una mejoría clínica.

Debe reajustarse el consumo dietético de alimentos fortificados con vitamina D para evitar los trastornos de la sobredosificación de vitamina D o análogos.

El medicamento no reemplaza la dieta balanceada, la actividad física regular y la exposición solar adecuada.

No reemplaza ni complementa una dieta adecuada acompañada de exposición solar y actividad física suficiente.

Reacciones adversas:

La ingestión excesiva de vitamina D ya sea en una sola dosis o en tratamientos prolongados puede producir una severa intoxicación. La hipercalcemia inducida por la administración crónica de vitamina D puede originar una calcificación vascular generalizada, nefrocalcinosis y calcificación de otros tejidos blandos lo que puede producir hipertensión y daño renal. Estos efectos pueden aparecer principalmente cuando la hipercalcemia es acompañada por hiperfosfatemia.

En casos de intoxicación por vitamina D puede ocurrir la muerte por daño renal o vascular. Las dosis que pueden causar toxicidad varían con la sensibilidad de cada individuo. Las principales reacciones adversas observadas son: Constipación (más frecuente en niños), diarrea, sequedad de boca, cefalea, aumento de la sed, anorexia, náuseas, vómitos, cansancio. En casos severos: Dolor óseo, hipertensión arterial, turbidez en la orina, prurito, dolores musculares, pérdida de peso y/o convulsiones.

Interacciones:

Los bifosfonatos (como el Pamidronato y otros), nitrato de galio y la plicamida, empleados en el tratamiento de la hipercalcemia, pueden antagonizar los efectos de la vitamina D. Los antiácidos a base de sales de aluminio disminuyen la absorción de las vitaminas liposolubles, como la vitamina D.

Los barbitúricos y fármacos anticonvulsivantes pueden reducir el efecto de la vitamina D por la aceleración de su metabolismo hepático enzimático-inducido.

En el tratamiento de la hipercalcemia, la vitamina D puede antagonizar los efectos de la calcitonina si se administran conjuntamente.

Los diuréticos tiazídicos y preparados de calcio administrados junto con la vitamina D pueden aumentar el riesgo de hipercalcemia.

La colestiramina, colestipol y/o aceites minerales disminuyen la absorción intestinal de la vitamina D, por ello, en caso que deban coadministrarse, se deben incrementar la dosis de vitamina D adecuadamente.

En pacientes digitalizados la coadministración de vitamina D puede ocasionar arritmias cardíacas, así como la coadministración con sales conteniendo fosfatos pueden inducir riesgo de hiperfosfatemia.

Vía de administración: Vía oral

Dosificación y Grupo etario: En personas de 1-100 años como dosis de carga en deficiencia e insuficiencia de vitamina D durante 6 a 8 semanas.

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 la evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica 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 aclarar la posología para el producto de la referencia.

Adicionalmente, la Sala indica al interesado que dadas las concentraciones de la asociación estas se ajustan a los valores de referencia diarios y niveles máximos de consumo tolerable de vitaminas, minerales y oligoelementos para suplementos dietarios establecidas en el Anexo 1 del Decreto 3863 de 2008 y como tal no tendría indicación terapéutica.

3.1.5.5 ATOVAROL 80 mg

Expediente : 20124858
Radicado : 2017037904 / 2017137700
Fecha : 22/09/2017
Interesado : Procaps S.A

Composición: Cada capsula blanda contiene 80mg de Atorvastatina

Forma farmacéutica: Cápsula Blanda

Indicaciones: La atorvastatina está indicada como coadyuvante de la dieta en el manejo de las dislipoproteinemias. Útil en pacientes con múltiples factores de riesgo para enfermedad cardíaca coronaria, las cuales pueden incluir diabetes mellitus, historia de trombosis u otra enfermedad cerebrovascular o enfermedad cardíaca coronaria asintomática, para disminuir el riesgo de infarto de miocardio no fatal y trombosis no fatal.

Atorvastatina también está indicada para la reducción del colesterol total y colesterol LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica y heterocigótica. Reduce el riesgo de infarto del miocardio no fatal, eventos cerebrales fatales y no fatales, angina, procedimientos de revascularización y necesidad de hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva en adultos con enfermedad coronaria clínicamente evidente, con niveles de colesterol controlado. Está indicada en pacientes con enfermedad vascular periférica o enfermedad cardíaca coronaria asintomática para disminuir el riesgo de infarto al miocardio no fatal y trombosis no fatal. Uso pediátrico para niños mayores de 6 años.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a sus componentes, enfermedad hepática o elevación persistente de las transaminasas séricas (más de tres veces el límite normal superior), embarazo y lactancia. Utilícese con precaución en pacientes con historia de enfermedad hepática o de consumo importante de alcohol. Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo adecuado y no tener planes de quedar embarazadas.

Precauciones y advertencias: Utilícese con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática y/o que consuman cantidades sustanciales de alcohol. Pacientes con niveles elevados de CPK o sospecha de miopatía. No se recomienda el uso concomitante con ácido fusídico. Las mujeres de edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo adecuado y no tener planes de quedar embarazadas

Reacciones adversas:

Infecciones e infestaciones:

Frecuente: nasofaringitis.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raro: trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuente: reacciones alérgicas.

Muy raro: anafilaxia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuente: hiperglucemia.

Poco frecuente: hipoglucemia, ganancia de peso, anorexia.

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuente: pesadillas, insomnio.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuente: cefalea.

Poco frecuente: mareos, parestesia, hipoestesia, disgeusia, amnesia.

Raro: neuropatía periférica.

Trastornos oculares

Poco frecuente: visión borrosa.

Rara: alteración visual.

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuente: acúfenos.

Muy raros: pérdida de audición

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuente: dolor faringolaríngeo, epistaxis.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: estreñimiento, flatulencia, dispepsia, náuseas, diarrea.

Poco frecuentes: vómitos, dolor abdominal superior e inferior, eructos, pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuente: hepatitis.

Raras: colestasis.

Muy raras: insuficiencia hepática

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: erupción, picor

Poco frecuente: urticaria, erupción cutánea, prurito, alopecia.

Rara: edema angioneurótico, dermatitis bullosa incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: mialgia, artralgia, dolor en las extremidades, espasmos musculares, hinchazón en las articulaciones, dolor de espalda.

Poco frecuente: dolor de cuello, fatiga muscular.

Raras: miopatía, miositis, rabdomiólisis, tendinopatía a veces complicada con ruptura.

Frecuencia no conocida: miopatía necrotizante inmunomediada.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy raros: ginecomastia

Interacciones:

Efectos de medicamentos co-administrados sobre la atorvastatina

Atorvastatina se metaboliza por la vía del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y es un sustrato para proteínas de transporte, por ejemplo del transportador de captación hepática OATP1B1. El uso concomitante de medicamentos que inhiban el CYP3A4 o el transporte de proteínas puede llevar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y a un aumento del riesgo de miopatía. El riesgo puede también aumentar con la administración concomitante de atorvastatina y otros medicamentos que tengan potencial de inducción de miopatía como los derivados del ácido fibrótico y la ezetimiba.

Inhibidores del CYP3A4

Los inhibidores potentes del CYP3A4 han demostrado aumentar de forma significativa las concentraciones de atorvastatina. La coadministración de inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol e inhibidores de la proteasa del VIH tales como ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.) debe evitarse en lo posible. En caso de que no se pueda prescindir de la coadministración de estos medicamentos con atorvastatina deberán considerarse dosis de inicio y máximas menores, así como un control clínico adecuado del paciente.

Los inhibidores moderados del CYP3A4 (por ej. eritromicina, diltiazem, verapamilo y fluconazol) pueden aumentar los niveles plasmáticos de atorvastatina. Se ha observado un riesgo aumentado de miopatía con el uso de eritromicina en

combinación con estatinas. No se han llevado a cabo estudios de interacción evaluando los efectos de la amiodarona o el verapamilo sobre la atorvastatina. Se conoce la inhibición de la actividad del CYP3A4 por parte de la amiodarona y del verapamilo, por lo que la coadministración con atorvastatina puede resultar en un aumento de exposición a la atorvastatina. Por tanto, deberá considerarse la dosis máxima más baja y se recomienda un control clínico del paciente cuando se use de forma concomitante con inhibidores moderados del CYP3A4. Se recomienda un control clínico apropiado cuando se inicia el tratamiento o tras el ajuste de dosis del inhibidor.

Inductores del citocromo CYP3A4

La administración concomitante de atorvastatina con inductores del citocromo P450 3A (por ejemplo efavirenz, rifampicina, fenitoína o hierba de San Juan) puede disminuir de forma variable la concentración plasmática de atorvastatina. Debido al doble mecanismo de interacción de rifampicina, (inducción del citocromo P450 3A e inhibición de la proteína transportadora OATP1B1 en los hepatocitos), se recomienda la administración simultánea de atorvastatina y rifampicina, ya que la administración de atorvastatina posterior a la de rifampicina se ha asociado con una reducción significativa de la concentración plasmática de atorvastatina. El efecto de la rifampicina sobre las concentraciones de atorvastatina en hepatocitos es, sin embargo, desconocido y si en caso de no poder evitar la administración concomitante, los pacientes deberán ser cuidadosamente monitorizados en cuanto a la eficacia del fármaco.

Inhibidores de las proteínas transportadoras

Los inhibidores de las proteínas de transportes (ej. ciclosporina) pueden aumentar las exposiciones sistémicas de atorvastatina.

Se desconoce el efecto de la inhibición de los transportadores de captación hepática sobre las concentraciones de atorvastatina en los hepatocitos. En los casos en los que sea necesaria la administración conjunta, se recomienda una reducción de la dosis y el control clínico de la eficacia.

Gemfibrozilo/fibratos

La administración de fibratos en monoterapia está ocasionalmente asociada con efectos sobre la musculatura incluido rabdomiolisis. El riesgo de estos efectos puede aumentar con la administración conjunta de fibratos y atorvastatina. En los casos en los que sea necesaria la administración conjunta, se recomienda la dosis de atorvastatina más baja posible para alcanzar el objetivo terapéutico y el control apropiado de los pacientes.

Ezetimibe La administración de ezetimibe en monoterapia está asociada con efectos sobre la musculatura incluido rabdomiolisis. El riesgo de estos efectos puede aumentar con la administración concomitante de ezetimibe y atorvastatina. Se recomienda el control apropiado de los pacientes.

Colestipol

Cuando se administra colestipol junto con atorvastatina disminuyeron las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y de sus metabolitos activos (en un 25% aprox.). Sin embargo, los efectos sobre los lípidos fueron mayores cuando se administraron conjuntamente atorvastatina y colestipol, que cuando se administraron individualmente.

Ácido fusídico

No se han llevado a cabo estudios de interacción con atorvastatina y ácido fusídico. La experiencia post marketing ha revelado efectos musculares, incluida rabdomiolisis con la administración concomitante de atorvastatinas u otras estatinas y ácido fusídico. Se desconoce el mecanismo de esta interacción. Los pacientes deberían ser cuidadosamente controlados y la suspensión temporal de atorvastatina podría ser apropiada.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Antes de empezar el tratamiento con Atorvastatina 80mg, el paciente debe llevar una dieta estándar baja en colesterol y debe continuar con ella durante el tratamiento con Atorvastatina 80mg.

Las dosis deben individualizarse de acuerdo con los valores basales del colesterol LDL, el objetivo del tratamiento y la respuesta del paciente.

La dosis inicial habitual es de 10 mg una vez al día. El ajuste de la dosis debe hacerse en intervalos de 4 o más semanas. La dosis máxima es de 80 mg una vez al día.

Hipercolesterolemia primaria e hiperlipidemia combinada (mixta)

La dosis inicial de Atorvastatina 80 mg es de 10 mg al día. La respuesta se hace evidente a las 2 semanas, y habitualmente se alcanza la respuesta máxima a las 4 semanas. La respuesta se mantiene durante el tratamiento crónico.

Hipercolesterolemia familiar heterozigótica

La dosis inicial de Atorvastatina 80 mg es de 10 mg al día. Las dosis deben individualizarse y ajustarse a intervalos de 4 semanas hasta 40 mg al día. Posteriormente, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 80 mg al día o pueden combinarse 40 mg de atorvastatina una vez al día con un secuestrante de ácidos biliares.

Hipercolesterolemia familiar homozigótica

Se dispone únicamente de datos limitados. La dosis en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica es de 10-80 mg al día. Atorvastatina 80 mg debe usarse como tratamiento co-adyudante de otros tratamientos hipolipemiantes (por ejemplo, aféresis de las LDL) o si dichos tratamientos no están disponibles.

Prevención de la enfermedad cardiovascular

En los ensayos en prevención primaria la dosis fue de 10 mg al día. Pueden necesitarse dosis mayores para alcanzar los niveles de colesterol LDL de acuerdo con las guías actuales.

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de la dosis

Pacientes con insuficiencia hepática

Atorvastatina 80 mg debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática

Atorvastatina 80 mg está contraindicada en pacientes con enfermedad hepática activa

Ancianos

La eficacia y seguridad en pacientes mayores de 70 años, utilizando las dosis recomendadas, son similares a las observadas en los adultos.

Población pediátrica

Hipercolesterolemia:

El uso en pediatría debe realizarse bajo control de médicos especialistas en el tratamiento de la hiperlipidemia pediátrica y los pacientes deben ser re-evaluados regularmente para evaluar la evolución.

Para pacientes mayores de 10 años la dosis inicial recomendada de atorvastatina es de 10 mg al día con monitorización hasta 20 mg al día. En pacientes pediátricos, la monitorización debe realizarse según la respuesta individual y la tolerancia presentada. La información sobre seguridad en pacientes pediátricos tratados con dosis superiores a 20 mg, correspondiente a unos 0,5 mg/kg, es limitada. La experiencia en la población pediátrica de entre 6 y 10 años es limitada. No se recomienda el tratamiento con Atorvastatina para pacientes menores de 10 años.

Pueden ser más apropiadas otras formas farmacéuticas/dosis para este grupo de población

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial: N/A

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017010565 emitido mediante Acta No. 14 de 2017, numeral 3.1.5.1 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica 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. 14 de 2017, numeral 3.1.5.1., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada capsula blanda contiene 80mg de Atorvastatina

Forma farmacéutica: Cápsula Blanda

Indicaciones: La atorvastatina está indicada como coadyuvante de la dieta en el manejo de las dislipoproteinemias. Útil en pacientes con múltiples factores de riesgo para enfermedad cardíaca coronaria, las cuales pueden incluir diabetes mellitus, historia de trombosis u otra enfermedad cerebrovascular o enfermedad cardíaca coronaria asintomática, para disminuir el riesgo de infarto de miocardio no fatal y trombosis no fatal.

Atorvastatina también está indicada para la reducción del colesterol total y colesterol LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica y heterocigótica. Reduce el riesgo de infarto del miocardio no fatal, eventos cerebrales fatales y no fatales, angina, procedimientos de revascularización y necesidad de hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva en adultos con enfermedad coronaria clínicamente evidente, con niveles de colesterol controlado. Está indicada en pacientes con enfermedad vascular periférica o enfermedad cardíaca coronaria asintomática para disminuir el riesgo de infarto al miocardio no fatal y trombosis no fatal. Uso pediátrico para niños mayores de 6 años.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a sus componentes, enfermedad hepática o elevación persistente de las transaminasas séricas (más de tres veces el límite normal superior), embarazo y lactancia. Utilícese con precaución en pacientes con historia de enfermedad hepática o de consumo importante de alcohol. Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo adecuado y no tener planes de quedar embarazadas.

Precauciones y advertencias: Utilícese con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática y/o que consuman cantidades sustanciales de alcohol. Pacientes con niveles elevados de CPK o sospecha de miopatía. No se recomienda el uso concomitante con ácido fusídico. Las mujeres de edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo adecuado y no tener planes de quedar embarazadas

Reacciones adversas:

Infecciones e infestaciones:

Frecuente: nasofaringitis.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raro: trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuente: reacciones alérgicas.

Muy raro: anafilaxia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuente: hiperglucemia.

Poco frecuente: hipoglucemia, ganancia de peso, anorexia.

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuente: pesadillas, insomnio.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuente: cefalea.

Poco frecuente: mareos, parestesia, hipoestesia, disgeusia, amnesia.

Raro: neuropatía periférica.

Trastornos oculares

Poco frecuente: visión borrosa.

Rara: alteración visual.

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuente: acúfenos.

Muy raros: pérdida de audición

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuente: dolor faringolaríngeo, epistaxis.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: estreñimiento, flatulencia, dispepsia, náuseas, diarrea.

Poco frecuentes: vómitos, dolor abdominal superior e inferior, eructos, pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuente: hepatitis.

Raras: colestasis.

Muy raras: insuficiencia hepática

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: erupción, picor

Poco frecuente: urticaria, erupción cutánea, prurito, alopecia.

Rara: edema angioneurótico, dermatitis bullosa incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: mialgia, artralgia, dolor en las extremidades, espasmos musculares, hinchazón en las articulaciones, dolor de espalda.

Poco frecuente: dolor de cuello, fatiga muscular.

Raras: miopatía, miositis, rabdomiólisis, tendinopatía a veces complicada con ruptura.

Frecuencia no conocida: miopatía necrotizante inmunomediada.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy raros: ginecomastia

Interacciones:

Efectos de medicamentos co-administrados sobre la atorvastatina

Atorvastatina se metaboliza por la vía del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y es un sustrato para proteínas de transporte, por ejemplo del transportador de captación hepática OATP1B1. El uso concomitante de medicamentos que inhiban el CYP3A4 o el transporte de proteínas puede llevar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y a un aumento del riesgo de miopatía. El riesgo puede también aumentar con la administración concomitante de atorvastatina y otros medicamentos que tengan potencial de inducción de miopatía como los derivados del ácido fibrótico y la ezetimiba.

Inhibidores del CYP3A4

Los inhibidores potentes del CYP3A4 han demostrado aumentar de forma significativa las concentraciones de atorvastatina. La coadministración de inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol e inhibidores de la proteasa del VIH tales como ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.) debe evitarse en lo posible. En caso de que no se pueda prescindir de la coadministración de estos medicamentos con atorvastatina deberán considerarse dosis de inicio y máximas menores, así como un control clínico adecuado del paciente.

Los inhibidores moderados del CYP3A4 (por ej. eritromicina, diltiazem, verapamilo y fluconazol) pueden aumentar los niveles plasmáticos de atorvastatina. Se ha observado un riesgo aumentado de miopatía con el uso de eritromicina en combinación con estatinas. No se han llevado a cabo estudios de interacción evaluando los efectos de la amiodarona o el verapamilo sobre la atorvastatina. Se conoce la inhibición de la actividad del CYP3A4 por parte de la amiodarona y del verapamilo, por lo que la coadministración con atorvastatina puede resultar en un aumento de exposición a la atorvastatina. Por tanto, deberá considerarse la dosis

máxima más baja y se recomienda un control clínico del paciente cuando se use de forma concomitante con inhibidores moderados del CYP3A4. Se recomienda un control clínico apropiado cuando se inicia el tratamiento o tras el ajuste de dosis del inhibidor.

Inductores del citocromo CYP3A4

La administración concomitante de atorvastatina con inductores del citocromo P450 3A (por ejemplo efavirenz, rifampicina, fenitoína o hierba de San Juan) puede disminuir de forma variable la concentración plasmática de atorvastatina. Debido al doble mecanismo de interacción de rifampicina, (inducción del citocromo P450 3A e inhibición de la proteína transportadora OATP1B1 en los hepatocitos), se recomienda la administración simultánea de atorvastatina y rifampicina, ya que la administración de atorvastatina posterior a la de rifampicina se ha asociado con una reducción significativa de la concentración plasmática de atorvastatina. El efecto de la rifampicina sobre las concentraciones de atorvastatina en hepatocitos es, sin embargo, desconocido y si en caso de no poder evitar la administración concomitante, los pacientes deberán ser cuidadosamente monitorizados en cuanto a la eficacia del fármaco.

Inhibidores de las proteínas transportadoras

Los inhibidores de las proteínas de transportes (ej. ciclosporina) pueden aumentar la exposición sistémica de atorvastatina.

Se desconoce el efecto de la inhibición de los transportadores de captación hepática sobre las concentraciones de atorvastatina en los hepatocitos. En los casos en los que sea necesaria la administración conjunta, se recomienda una reducción de la dosis y el control clínico de la eficacia.

Gemfibrozilo/fibratos

La administración de fibratos en monoterapia está ocasionalmente asociada con efectos sobre la musculatura incluido rhabdomiolisis. El riesgo de estos efectos puede aumentar con la administración conjunta de fibratos y atorvastatina. En los casos en los que sea necesaria la administración conjunta, se recomienda la dosis de atorvastatina más baja posible para alcanzar el objetivo terapéutico y el control apropiado de los pacientes.

Ezetimibe La administración de ezetimibe en monoterapia está asociada con efectos sobre la musculatura incluido rhabdomiolisis. El riesgo de estos efectos puede aumentar con la administración concomitante de ezetimibe y atorvastatina. Se recomienda el control apropiado de los pacientes.

Colestipol

Cuando se administra colestipol junto con atorvastatina disminuyeron las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y de sus metabolitos activos.

(en un 25% aprox.). Sin embargo, los efectos sobre los lípidos fueron mayores cuando se administraron conjuntamente atorvastatina y colestipol, que cuando se administraron individualmente.

Ácido fusídico

No se han llevado a cabo estudios de interacción con atorvastatina y ácido fusídico. La experiencia post marketing ha revelado efectos musculares, incluida rabdomiolisis con la administración concomitante de atorvastatinas u otras estatinas y ácido fusídico. Se desconoce el mecanismo de esta interacción. Los pacientes deberían ser cuidadosamente controlados y la suspensión temporal de atorvastatina podría ser apropiada.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Antes de empezar el tratamiento con Atorvastatina 80mg, el paciente debe llevar una dieta estándar baja en colesterol y debe continuar con ella durante el tratamiento con Atorvastatina 80mg.

Las dosis deben individualizarse de acuerdo con los valores basales del colesterol LDL, el objetivo del tratamiento y la respuesta del paciente.

La dosis inicial habitual es de 10 mg una vez al día. El ajuste de la dosis debe hacerse en intervalos de 4 o más semanas. La dosis máxima es de 80 mg una vez al día.

Hipercolesterolemia primaria e hiperlipidemia combinada (mixta)

La dosis inicial de Atorvastatina 80 mg es de 10 mg al día. La respuesta se hace evidente a las 2 semanas, y habitualmente se alcanza la respuesta máxima a las 4 semanas. La respuesta se mantiene durante el tratamiento crónico.

Hipercolesterolemia familiar heterozigótica

La dosis inicial de Atorvastatina 80 mg es de 10 mg al día. Las dosis deben individualizarse y ajustarse a intervalos de 4 semanas hasta 40 mg al día. Posteriormente, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 80 mg al día o pueden combinarse 40 mg de atorvastatina una vez al día con un secuestrante de ácidos biliares.

Hipercolesterolemia familiar homozigótica

Se dispone únicamente de datos limitados. La dosis en pacientes con hipercolesterolemia familiar homozigótica es de 10-80 mg al día.

Atorvastatina 80 mg debe usarse como tratamiento co-adyuvante de otros

tratamientos hipolipemiantes (por ejemplo, aféresis de las LDL) o si dichos tratamientos no están disponibles.

Prevención de la enfermedad cardiovascular

En los ensayos en prevención primaria la dosis fue de 10 mg al día. Pueden necesitarse dosis mayores para alcanzar los niveles de colesterol LDL de acuerdo con las guías actuales.

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de la dosis

Pacientes con insuficiencia hepática

Atorvastatina 80 mg debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática

Atorvastatina 80 mg está contraindicada en pacientes con enfermedad hepática activa

Ancianos

La eficacia y seguridad en pacientes mayores de 70 años, utilizando las dosis recomendadas, son similares a las observadas en los adultos.

Población pediátrica

Hipercolesterolemia:

El uso en pediatría debe realizarse bajo control de médicos especialistas en el tratamiento de la hiperlipidemia pediátrica y los pacientes deben ser re-evaluados regularmente para evaluar la evolución.

Para pacientes mayores de 10 años la dosis inicial recomendada de atorvastatina es de 10 mg al día con monitorización hasta 20 mg al día. En pacientes pediátricos, la monitorización debe realizarse según la respuesta individual y la tolerancia presentada. La información sobre seguridad en pacientes pediátricos tratados con dosis superiores a 20 mg, correspondiente a unos 0,5 mg/kg, es limitada. La experiencia en la población pediátrica de entre 6 y 10 años es limitada. No se recomienda el tratamiento con Atorvastatina para pacientes menores de 10 años.

Pueden ser más apropiadas otras formas farmacéuticas/dosis para este grupo de población

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.2.4.0.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.

**3.1.5.6. LEVETIRACETAM JUSTE 250 mg GRANULADO RECUBIERTO EN SOBRE
LEVETIRACETAM JUSTE 500 mg GRANULADO RECUBIERTO EN SOBRE
LEVETIRACETAM JUSTE 750 mg GRANULADO RECUBIERTO EN SOBRE
LEVETIRACETAM JUSTE 1000 mg GRANULADO RECUBIERTO EN SOBRE**

Expediente : 20108651
Radicado : 2016055355 / 2016163512 / 2017085734
Fecha : 17/05/2017
Interesado : Juste S.A.Q.F
Fabricante : Desitin arzneimittel GMBH

Composición: Cada sobre contiene 250 mg, 500 mg, 750 mg, 1000 mg de levetiracetam

Forma farmacéutica: Granulado recubierto en sobre

Indicaciones: Levetiracetam Juste está indicado como monoterapia en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y adolescentes mayores de 16 años con un nuevo diagnóstico de epilepsia.

Levetiracetam Juste está indicado como terapia concomitante:

- En el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos, adolescentes, niños y lactantes desde 1 mes de edad con epilepsia.
- En el tratamiento de las crisis mioclónicas en adultos y adolescentes mayores de 12 años con Epilepsia Mioclónica Juvenil.
- En el tratamiento de las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos y adolescentes mayores de 12 años con Epilepsia Generalizada Idiopática.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados de la pirrolidona o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6 de la ficha técnica.

Precauciones y Advertencias:

Insuficiencia renal:

La administración de levetiracetam a pacientes con insuficiencia renal puede requerir el ajuste de la dosis. En pacientes con insuficiencia hepática grave se recomienda valorar la función renal antes de la selección de la dosis.

Suicidio:

Se han notificado casos de suicidio, intento de suicidio y pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos (incluyendo levetiracetam). Un metanálisis de ensayos controlados con placebo, aleatorizados, con medicamentos antiepilépticos ha mostrado un pequeño aumento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo.

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

Población pediátrica:

La formulación en granulado recubierto no está adaptada para su administración en lactantes y en niños menores de 6 años.

Los datos disponibles en niños no sugieren ningún efecto en el crecimiento ni en la pubertad. No obstante, siguen sin conocerse los efectos a largo plazo sobre el aprendizaje, inteligencia, crecimiento, función endocrina, pubertad y fertilidad en niños.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes fueron nasofaringitis, somnolencia, cefalea, fatiga y mareo. El perfil de reacciones adversas que se muestra más

abajo se basa en el análisis del conjunto de los ensayos clínicos controlados con placebo en todas las indicaciones estudiadas, con un total de 3.416 pacientes tratados con levetiracetam. Estos datos se complementan con el uso de levetiracetam en los correspondientes ensayos de extensión abierta, así como con la experiencia post-comercialización. El perfil de seguridad de levetiracetam es, en general, similar en todos los grupos de edad (adultos y pacientes pediátricos) y en todas las indicaciones aprobadas en epilepsia.

Lista tabulada de reacciones adversas

A continuación se incluye una tabla de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos (en adultos, adolescentes, niños y lactantes > 1 mes) y en la experiencia post-comercialización de acuerdo al sistema de clasificación de órganos y por frecuencia. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad y su frecuencia se define de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia			
	Muy frecuente	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	---	---	Infección
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	---	---	Trombocitopenia, leucopenia	Pancitopenia, neutropenia, agranulocitosis
Trastornos del sistema inmunológico	---	---	---	Reacción de hipersensibilidad al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), hipersensibilidad (incluyendo angioedema y anafilaxis)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	---	Anorexia	Pérdida de peso, aumento de peso	Hiponatremia
Trastornos psiquiátricos	---	Depresión, hostilidad/agresividad, ansiedad, insomnio, nerviosismo/irritabilidad	Intento de suicidio, ideación suicida, alteraciones psicóticas, comportamiento anormal	Suicidio completado, trastornos de la personalidad, pensamiento anormal

			alucinaciones, cólera, estado confusional, ataque de pánico, inestabilidad emocional/cambios de humor, agitación.	
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	Somnolencia, cefalea	Convulsión, trastorno del equilibrio, mareo, letargo, temblor	Amnesia, deterioro de la memoria, coordinación anormal/ataxia, parestesia ¹ , alteración de la atención	Coreoatetosis, discinesia, hipercinesia
<u>Trastornos oculares</u>	---	---	Diplopía, visión borrosa	---
<u>Trastornos del oído y del laberinto</u>	---	Vértigo	---	---
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>	---	Tos	---	---
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	---	Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, vómitos, náuseas	---	Pancreatitis
<u>Trastornos hepatobiliares</u>	---	---	Pruebas anormales de la función hepática	Fallo hepático, hepatitis
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>	---	Rash	Alopecia ¹ , eczema, prurito	Necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u>	---	---	Debilidad muscular, mialgia	---
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u>	---	Astenia/fatiga	---	---
<u>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</u>	---	---	Lesión	---

Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas:

El riesgo de anorexia es mayor cuando levetiracetam se administra junto con topiramato. En varios casos de alopecia, se observó una recuperación al suspender el tratamiento con levetiracetam.

En algunos de los casos de pancitopenia se identificó supresión de la médula ósea.

Población pediátrica:

En pacientes de 1 mes a menos de 4 años de edad, un total de 190 pacientes han sido tratados con levetiracetam en los ensayos de extensión abierta y controlados con placebo. Sesenta de estos pacientes fueron tratados con levetiracetam en los ensayos controlados con placebo. En pacientes de 4-16 años de edad, un total de 645 pacientes han sido tratados con levetiracetam en los ensayos controlados con placebo y de extensión abierta. 233 de estos pacientes fueron tratados con levetiracetam en los ensayos controlados con placebo. En ambos rangos de edad pediátricos, estos datos se complementan con la experiencia post-comercialización del uso de levetiracetam.

Además, 101 lactantes menores de 12 años han sido expuestos en un estudio de seguridad post-autorización. No se identificó ningún problema de seguridad nuevo con levetiracetam para lactantes menores de 12 meses de edad con epilepsia.

El perfil de reacciones adversas de levetiracetam es, en general, similar en todos los grupos de edad y en todas las indicaciones aprobadas en epilepsia. Los resultados de seguridad en los ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes pediátricos coincidieron con el perfil de seguridad de levetiracetam en adultos excepto por las reacciones adversas psiquiátricas y de comportamiento, las cuales fueron más frecuentes en niños que en adultos. En niños y adolescentes de 4 a 16 años de edad, vómitos (muy frecuente, 11,2%), agitación (frecuente, 3,4 %), cambios de humor (frecuente, 2,1%), inestabilidad emocional (frecuente, 1,7%), agresividad (frecuente, 8,2%), comportamiento anormal (frecuente, 5,6%) y letargo (frecuente, 3,9%) fueron notificados más frecuentemente que en otros rangos de edad o que en el perfil de seguridad global. En lactantes y niños de 1 mes a menos de 4 años de edad, irritabilidad (muy frecuente, 11,7%) y coordinación anormal (frecuente, 3,3%) fueron notificados más frecuentemente que en otros grupos de edad o que en el perfil de seguridad global.

Un estudio de seguridad pediátrica doble ciego controlado con placebo con diseño de no inferioridad ha evaluado los efectos cognitivos y neuropsicológicos de levetiracetam en niños de 4 a 16 años de edad con crisis de inicio parcial. Se concluyó que levetiracetam no era diferente (no era inferior) a placebo con

respecto al cambio en la puntuación de base en la escala “Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite” en la población por protocolo. Los resultados relacionados con la función emocional y el comportamiento, medidos de forma estandarizada y sistemática usando un instrumento validado (cuestionario CBCL de Achenbach), indicaron un empeoramiento del comportamiento agresivo en los pacientes tratados con levetiracetam.

Sin embargo los sujetos que tomaron levetiracetam en el ensayo de seguimiento a largo plazo abierto no experimentaron un empeoramiento, en promedio, en su comportamiento y función emocional; en concreto, las medidas del comportamiento agresivo no empeoraron con respecto al inicio.

Interacciones:

Medicamentos antiepilépticos:

Los datos de los estudios clínicos, realizados en adultos antes de la comercialización, indican que levetiracetam no influye en las concentraciones séricas de los medicamentos antiepilépticos conocidos (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, lamotrigina, gabapentina y primidona) y que estos medicamentos antiepilépticos no influyen en la farmacocinética de levetiracetam.

Como en adultos, no hay una evidencia clara de interacciones farmacológicas clínicamente significativas en pacientes pediátricos que hayan tomado hasta 60 mg/kg/día de levetiracetam. Una evaluación retrospectiva de las interacciones farmacocinéticas en niños y adolescentes con epilepsia (de 4 a 17 años) confirmó que la terapia coadyuvante con levetiracetam administrado por vía oral, no tuvo influencia en las concentraciones séricas en estado de equilibrio de carbamazepina y valproato administrados concomitantemente. Sin embargo los datos sugieren un 20% de incremento del aclaramiento de levetiracetam en niños que toman medicamentos antiepilépticos que sean inductores enzimáticos. No es necesario ajuste de dosis.

Probenecid:

Se ha comprobado que probenecid (500 mg cuatro veces al día), un agente bloqueante de la secreción tubular renal, inhibe el aclaramiento renal del metabolito primario pero no el de levetiracetam. De cualquier modo, los niveles de este metabolito se mantienen bajos.

Metotrexato:

Se ha notificado que la administración concomitante de levetiracetam y metotrexato disminuye el aclaramiento de metotrexato, lo que conduce a un aumento/prolongación de la concentración plasmática de metotrexato a niveles

potencialmente tóxicos. Se deben vigilar cuidadosamente los niveles plasmáticos de metotrexato y levetiracetam en pacientes tratados de forma concomitante con estos dos medicamentos.

Anticonceptivos orales y otras interacciones farmacocinéticas:

Dosis diarias de 1.000 mg de levetiracetam no influenciaron la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel); no se modificaron los parámetros endocrinos (hormona luteinizante y progesterona). Dosis diarias de 2.000 mg de levetiracetam no influenciaron la farmacocinética de digoxina y de warfarina; no se modificó el tiempo de protrombina. La coadministración con digoxina, anticonceptivos orales y warfarina no tuvo influencia sobre la farmacocinética del levetiracetam.

Laxantes:

Al administrar de forma concomitante el laxante osmótico macrogol con levetiracetam por vía oral, se han notificado casos aislados de disminución de la eficacia de levetiracetam. Por ello, no se debe tomar macrogol por vía oral al menos durante una hora antes o una hora después de tomar levetiracetam.

Alimentos y alcohol:

El grado de absorción del levetiracetam no se alteró por los alimentos, aunque la velocidad de absorción se redujo ligeramente.

No se dispone de datos sobre la interacción del levetiracetam con alcohol.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología:

Monoterapia en adultos y adolescentes mayores de 16 años

La dosis inicial recomendada es de 250 mg dos veces al día, la cual debe aumentarse hasta la dosis terapéutica inicial de 500 mg dos veces al día tras dos semanas de tratamiento. La dosis puede aumentarse en función de la respuesta clínica con 250 mg dos veces al día cada 2 semanas. La dosis máxima es de 1.500 mg dos veces al día.

Terapia concomitante en adultos (≥ 18 años) y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso de 50 kg o superior

La dosis terapéutica inicial es de 500 mg dos veces al día. Esta dosis se puede instaurar desde el primer día de tratamiento. Dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerabilidad, la dosis diaria se puede incrementar hasta 1.500 mg dos veces al día. La modificación de la dosis se puede realizar con aumentos o reducciones de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada (65 años y mayores)

Se recomienda ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada con función renal comprometida.

Supresión del tratamiento:

Si se ha de suspender la medicación con levetiracetam se recomienda retirarlo de forma gradual (p. ej., en adultos y adolescentes que pesen más de 50 kg: reducciones de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas; en lactantes mayores de 6 meses, niños y adolescentes que pesen menos de 50 kg: las reducciones de dosis no deben exceder de los 10 mg/kg dos veces al día, cada dos semanas; en lactantes menores de 6 meses: las reducciones de dosis no deben exceder de los 7 mg/kg dos veces al día cada dos semanas).

Insuficiencia renal:

La dosis diaria se debe individualizar de acuerdo con la función renal.

Para pacientes adultos, referirse a la siguiente tabla y ajustar la dosis según se indica. Para utilizar esta tabla de dosificación se necesita una estimación del aclaramiento de creatinina (CLcr), en ml/min, del paciente. El CLcr, en ml/min, se puede estimar a partir de la determinación de la creatinina sérica (mg/dl) para adultos y adolescentes que pesen 50 kg o más utilizando la fórmula siguiente:

$$\text{CLcr (ml/min)} = \frac{[140 - \text{edad(años)}] \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ para mujeres})$$

Entonces se ajusta el CLcr para el área de la superficie corporal (ASC) como sigue:

$$\text{CLcr (ml/min)} = \frac{\text{CLcr (ml/min/1,73 m}^2\text{)} \times \text{ASC (m}^2\text{)}}{1,73}$$

ASC del sujeto (m²)

Tabla 1: Ajuste de la dosificación en pacientes adultos y adolescentes con un peso superior a 50kg con insuficiencia renal

Grupo	Aclaramiento de creatinina (ml/min/1,73 m ²)	Dosis y frecuencia
Normal	> 80	500 a 1.500 mg dos veces al día
Leve	50-79	500 a 1.000 mg dos veces al día
Moderada	30-49	250 a 750 mg dos veces al día
Grave	< 30	250 a 500 mg dos veces al día
Pacientes con enfermedad renal terminal bajo diálisis ⁽¹⁾	---	500 a 1.000 mg una vez al día ⁽²⁾

⁽¹⁾ Se recomienda una dosis de carga de 750 mg en el primer día de tratamiento con levetiracetam.

⁽²⁾ Después de la diálisis se recomienda una dosis suplementaria de 250 a 500 mg.

En niños con insuficiencia renal, la dosis de levetiracetam debe ser ajustada en base a la función renal, puesto que el aclaramiento de levetiracetam está relacionado con la función renal. Esta recomendación se basa en un estudio en pacientes adultos con insuficiencia renal.

El CLcr en ml/min/1,73 m² se puede estimar a partir de la determinación de la creatinina sérica (mg/dl) para adolescentes jóvenes, niños y lactantes utilizando la siguiente fórmula (fórmula Schwartz):

$$\text{CLcr (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Altura (cm)} \times \text{ks}}{\text{Creatinina sérica (mg/dl)}}$$

ks= 0,45 en recién nacidos a término hasta 1 año de edad; ks= 0,55 en niños menores de 13 años y en adolescentes femeninas; ks= 0,7 en adolescentes varones

Tabla 2: Ajuste de la dosificación en lactantes, niños y adolescentes con un peso inferior a 50 kg con insuficiencia renal

Grupo	Aclaramiento de creatinina (ml/min/1,73 m ²)	Dosis y frecuencia ⁽¹⁾	
		Lactantes de 1 a menos de 6 meses de edad	Lactantes de 6 a 23 meses de edad, niños y adolescentes que pesen menos de 50 kg
Normal	> 80	7 a 21 mg/Kg (0,07 a 0,21 ml/kg) dos veces al día	10 a 30 mg/kg (0,10 a 0,30 ml/kg) dos veces al día
Leve	50-79	7 a 14 mg/kg (0,07 a 0,14 ml/kg) dos veces al día	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 ml/kg) dos veces al día
Moderada	30-49	3,5 a 10,5 mg/kg (0,035 a 0,105 ml/kg) dos veces al día	5 a 15 mg/kg (0,05 a 0,15 ml/kg) dos veces al día
Grave	< 30	3,5 a 7 mg/kg (0,035 a 0,07 ml/kg) dos veces al día	5 a 10 mg/kg (0,05 a 0,10 ml/kg) dos veces al día
Pacientes con enfermedad renal terminal bajo diálisis	---	7 a 14 mg/kg (0,07 a 0,14 ml/kg) una vez al día ^{(2) (4)}	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 ml/kg) una vez al día ^{(3) (5)}

⁽¹⁾ Levetiracetam solución oral se debe utilizar para administrar dosis por debajo de 250mg, para administrar dosis que no sean múltiplo de 250mg cuando la recomendación de la dosis no se alcanza tomando varios sobres

⁽²⁾ Se recomienda una dosis de carga de 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) en el primer día de tratamiento con levetiracetam.

⁽³⁾ Se recomienda una dosis de carga de 15 mg/kg (0,15 ml/kg) en el primer día de tratamiento con levetiracetam

⁽⁴⁾ Después de la diálisis se recomienda una dosis suplementaria de 3,5 a 7 mg/kg (0,035 a 0,07 ml/kg).

⁽⁵⁾ Después de la diálisis se recomienda una dosis suplementaria de 5 a 10mg/kg (0,05 a 0,10 ml/kg).

Insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, el aclaramiento de

creatinina puede subestimar el grado de insuficiencia renal. Por lo tanto, se recomienda una reducción del 50 % de la dosis de mantenimiento diario cuando el aclaramiento de creatinina es $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Población pediátrica:

El médico debe prescribir la forma farmacéutica, presentación y concentración más apropiada de acuerdo con el peso y la dosis.

La formulación en granulado recubierto no está adaptada para su administración en lactantes y niños menores de 6 años. Levetiracetam solución oral es la formulación más adecuada para su administración en esta población. Además, las concentraciones de granulados recubiertos en sobres no son apropiadas para el tratamiento inicial en niños que pesen menos de 25 kg o para la administración de dosis por debajo de 250 mg. En estos casos se debe utilizar Levetiracetam solución oral.

Monoterapia:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de levetiracetam como monoterapia en niños y adolescentes menores de 16 años.

No hay datos disponibles.

Terapia concomitante en lactantes de 6 a 23 meses, niños (de 2 a 11 años) y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso inferior a 50 kg

Levetiracetam solución oral es la formulación más adecuada para su administración en lactantes y niños menores de 6 años.

En niños a partir de 6 años de edad se debe utilizar levetiracetam en solución oral para administrar dosis por debajo de 250mg, para administrar dosis que no sean múltiplo de 250mg cuando la recomendación de la dosis no se alcanza tomando varios sobres.

Se debe utilizar la dosis menor eficaz.

La dosis en niños con un peso de 50 kg o superior es la misma que en adultos.

Terapia concomitante en lactantes desde 1 mes a menos de 6 meses de edad:

La solución oral es la formulación que debe usarse en lactantes.

Forma de administración:

Los gránulos recubiertos se administran por vía oral, tragados con una cantidad suficiente de líquido y pueden administrarse con o sin alimentos. La dosis diaria se divide en dosis iguales repartidas en dos tomas al día.

Los gránulos recubiertos pueden también suspenderse en al menos 10 ml de agua, agitando un mínimo de 2 minutos y ser administrados por alimentación a través de sonda, que debe aclararse dos veces con 10 ml de agua inmediatamente después de la administración. Si se utiliza este método de administración, la suspensión debe prepararse justo antes de su administración.

Cada sobre es para una sola dosis.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos y productos biológicos respuesta al Auto No. 2017004864 emitido de acuerdo al concepto del Acta No. 03 de 2017 numeral 3.1.5.1., con el fin de continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica para el producto de la referencia.

Adicionalmente el interesado presenta alcance mediante radicado No. 2016163512 y 2017085734.

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.

3.1.5.7	RELIVIAN XR®	25 mg	CÁPSULAS	DE	LIBERACIÓN
	PROLONGADA				
	RELIVIAN XR®	50 mg	CÁPSULAS	DE	LIBERACIÓN
	PROLONGADA				
	RELIVIAN XR®	100 mg	CÁPSULAS	DE	LIBERACIÓN
	PROLONGADA				
	RELIVIAN XR®	200 mg	CÁPSULAS	DE	LIBERACIÓN
	PROLONGADA				

Expediente : 20111854
 Radicado : 2016092079/2017022135

Fecha : 20/02/2017
Interesado : Stendhal Colombia S.A.S.
Fabricante : Catalent Pharma Solutions, LLC

Composición:

- Relivian XR® 25 mg: Cada cápsula de liberación prolongada contienen Topiramato 25 mg
- Relivian XR® 50 mg: Cada cápsula de liberación prolongada contienen Topiramato 50 mg
- Relivian XR® 100 mg: Cada cápsula de liberación prolongada contienen Topiramato 100 mg
- Relivian XR® 200 mg: Cada cápsula de liberación prolongada contienen Topiramato 200 mg

Forma farmacéutica: Cápsulas de liberación prolongada

Indicaciones:

- Crisis epilépticas de inicio parcial y tónico-clónicas generalizadas:
Las cápsulas de Relivian XR® (topiramato) de liberación prolongada están indicadas como monoterapia inicial en pacientes de 10 años de edad y mayores con crisis epilépticas de inicio parcial o tónico- clónicas generalizadas y como terapia adyuvante en pacientes de 6 años de edad y mayores con crisis epilépticas de inicio parcial o tónico-clónicas generalizadas. No se ha establecido la seguridad ni la efectividad en pacientes en quienes se haya cambiado a la monoterapia desde un esquema anterior con otros fármacos anticonvulsivos.
- Síndrome de Lennox-Gastaut:
Las cápsulas Relivian XR® (topiramato) de liberación prolongada están indicadas como tratamiento adyuvante en pacientes de 6 años de edad y mayores con crisis epilépticas asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut
- Migraña:
Relivian XR® (25 mg, 50 mg y 100 mg) está indicado en el tratamiento profiláctico de la migraña en adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores

Contraindicaciones:

Relivian XR® está contraindicado en pacientes:

Con consumo reciente de alcohol (es decir 6 horas antes o 6 horas después de la administración de Relivian XR®)

- Con acidosis metabólica que tomen metformina concomitante.

Precauciones y Advertencias:

- Miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado
- Oligohidrosis e hipertermia
- Acidosis metabólica
- Interacción con alcohol
- Conductas e ideas suicidas
- Reacciones adversas cognitivas/neuropsiquiátricas
- Toxicidad fetal
- Retiro de medicamentos antiepilépticos
- Hiperamonemia y encefalopatía
- Cálculos renales
- Hipotermia con uso concomitante de ácido valproico
- Parestesia
- Interacción con otros depresores del SNC
- Defectos del campo visual

Reacciones Adversas:

Las siguientes reacciones adversas se tratan con más detalle en otras secciones de la información para prescribir:

- Miopía aguda y cierre secundario del ángulo
- Oligohidrosis e hipertermia
- Acidosis metabólica
- Comportamiento y pensamientos suicidas
- Reacciones adversas cognitivas/neuropsiquiátricas
- Toxicidad fetal
- Retiro de fármacos antiepilépticos
- Hiperamonemia y encefalopatía (con y sin uso concomitante de ácido valproico) Cálculos renales
- Hipotermia con uso concomitante de ácido valproico
- Parestesia
- Defectos del campo visual

Los datos descritos en las siguientes secciones se obtuvieron mediante el uso de tabletas de topiramato de liberación inmediata en estudios de pacientes con epilepsia. Relivian XR® no se ha probado en ningún estudio clínico de fase III, aleatorizado, controlado por placebo en la población de pacientes con epilepsia. Sin embargo, se espera que Relivian XR® produzca un perfil de reacción adversa similar a topiramato de liberación inmediata.

Experiencia en estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

Reacciones adversas observadas en estudios de monoterapia

Adultos de 17 años de edad en adelante

Las reacciones adversas en el estudio controlado (estudio 1), que ocurrieron con mayor frecuencia en adultos del grupo de 400 mg al día (con incidencia mayor que o igual al 5%) y con una tasa más alta que la del grupo de 50 mg al día fueron: parestesias, disminución de peso, somnolencia, anorexia, mareos y problemas con la memoria (véase tabla 2)

Aproximadamente, el 21% de 159 pacientes adultos en el grupo de 400 mg al día que recibieron topiramato como monoterapia en el estudio 1, suspendieron la terapia debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas más comunes (mayores o iguales al 2% más frecuentes que una dosis baja de 50 mg al día de topiramato) que provocaron la interrupción de este estudio fueron: la dificultad con la memoria, la fatiga, astenia, insomnio, somnolencia y parestesia.

Pacientes pediátricos de 10 a 16 años de edad

Las reacciones adversas en el estudio controlado (estudio 1), que se presentaron con mayor frecuencia en los niños (de 10 años a 16 años de edad) en el grupo de 400 mg de topiramato al día (incidencia mayor o igual al 5%) y con una tasa mayor que el grupo de 50 mg al día fueron: disminución de peso, infección de vías respiratorias superiores, parestesias, anorexia, diarrea y problemas del estado de ánimo (véase tabla 3).

Aproximadamente, el 12% de 57 pacientes pediátricos en el grupo de 400 mg al día que recibieron topiramato como monoterapia en la terapia descontinuada del estudio controlado debido a reacciones adversas. Las más comunes (mayor 5%), que dieron como resultado la suspensión en este estudio fueron: problemas de concentración/atención.

Tabla 2. Incidencia de las reacciones adversas que aparecieron durante el tratamiento en el estudio de epilepsia con monoterapia en adultos^a cuya incidencia fue de al menos 2% en el grupo de 400 mg/día de topiramato de liberación inmediata y mayor a la tasa en el grupo de 50 mg/día de topiramato de liberación inmediata.

Sistema corporal/ Reacción adversa	Dosificación de topiramato de liberación inmediata (mg / día)	
	50 (n =160)	400 (n=159)
Trastornos generales del cuerpo completo		
Astenia	4	6
Dolor de pierna	2	3
Dolor precordial	1	2
Trastornos del sistema nervioso central y periférico		
Parestesia	21	40
Mareos	13	14
Hipoestesia	4	5
Ataxia	3	4
Hipertonía	0	3
Trastornos del sistema gastrointestinal		
Diarrea	5	6
Estreñimiento	1	4
Gastritis	0	3
Boca seca	1	3
Reflujo gastroesofágico	1	2
Trastorno del sistema hepático y biliar		
Incremento de gamma- GT	1	3
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Disminución de peso	6	16
Trastornos psiquiátricos		
Somnolencia	9	15
Anorexia	4	14
Dificultad con la memoria	5	10

Sistema corporal/ Reacción adversa	Dosificación de topiramato de liberación inmediata (mg / día	
	50 (n =160)	400 (n=159)
Insomnio	8	9
Depresión	7	9
Problemas de atención/concentración	7	8
Ansiedad	4	6
Aletargamiento psicomotor	3	5
Problemas de estado de ánimo	2	5
Confusión	3	4
Problemas cognitivosNOS	1	4
Disminución de la libido	0	3
Trastornos reproductivos, pacientes del sexo femenino		
Hemorragia vaginal	0	3
Trastornos de los eritrocitos		
Anemia	1	2
Trastornos de los mecanismos de resistencia		
Infecciónviral	6	8
Infección	2	3
Trastornos del sistema respiratorio		
Bronquitis	3	4
Rinitis	2	4
Disnea	1	2
Trastornos cutáneos y de los apéndices		
Erupción cutánea	1	4
Prurito	1	4

Sistema corporal/ Reacción adversa	Dosificación de topiramato de liberación inmediata (mg / día)	
	50 (n =160)	400 (n=159)
Acné	2	3
Trastornos de los sentidos, otros		
Alteración del gusto	3	5
Trastornos del sistema urinario		
Cistitis	1	3
Cálculos renales	0	3
Infección de vías urinarias	1	2
Disuria	0	2
Frecuencia de la micción	0	2

^a Los valores representan el porcentaje de pacientes que reportaron una reacción adversa determinada. Los pacientes pudieron haber reportado más de una reacción adversa durante el estudio y pueden incluirse en más de una categoría de reacción adversa.

Tabla 3. Incidencia de reacciones adversas de aparición durante el tratamiento en el estudio de monoterapia de epilepsia en pacientes pediátricos (edad de 10 a 16 años)^a cuando la incidencia fue de la menos del 5% en el grupo de 400 mg/día de topiramato de liberación inmediata y mayor a la tasa en el grupo de 50 mg/día de topiramato de liberación inmediata.

Sistema corporal/ Reacción adversa	Dosis de topiramato de liberación inmediata (mg/día)	
	50 (n =57)	400 (n=57)
Trastornos generales sistémicos		
Fiebre	0	9
Trastornos del sistema nervioso central y periférico		
Parestesia	2	16

Sistema corporal/ Reacción adversa	Dosis de topiramato de liberación inmediata (mg/día)	
	50 (n =57)	400 (n=57)
Trastornos del sistema gastrointestinal		
Diarrea	5	11
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Disminución de peso	7	21
Trastornos psiquiátricos		
Anorexia	11	14
Problemas de estado de ánimo	2	11
Problemas de concentración/atención	4	9
Problemas cognitivosNOS	0	7
Nerviosismo	4	5
Trastornos de mecanismos de defensa		
Infecciónviral	4	9
Infección	2	7
Trastornos del sistema respiratorio		
Infección de vías respiratorias superiores	16	18
Rinitis	2	7
Bronquitis	2	7
Sinusitis	2	5
Trastornos cutáneos y de los apéndices		
Alopecia	2	5

^a Los valores representan el porcentaje de pacientes que reportaron una reacción adversa determinada. Los pacientes pudieron haber reportado más de una reacción adversa durante el estudio y pueden incluirse en más de una categoría de reacción adversa.

Las reacciones adversas observadas en los estudios de epilepsia para terapia adyuvante

Las reacciones adversas más comúnmente observadas asociadas con el uso de topiramato a dosis de 200 a 400 mg al día en estudios controlados en adultos con crisis epilépticas de inicio parcial, crisis epilépticas tónico-clónicas generalizadas primarias o síndrome de Lennox-Gastaut que se observaron con mayor frecuencia en pacientes tratados con topiramato y que no parecieron estar relacionadas con la dosis fueron: somnolencia, ataxia, trastornos del habla y problemas relacionados con el habla, aletargamiento psicomotor, visión anormal, dificultad con la memoria, parestesia y diplopía (ver tabla 4). Las reacciones adversas más comunes relacionadas con las dosis de 200 mg a 1000 mg al día fueron: fatiga, nerviosismo, dificultad con la concentración o atención, confusión, depresión, anorexia, problemas de lenguaje, ansiedad, problemas de estado de ánimo y disminución de peso (ver tabla 6).

Las reacciones adversas asociadas con el uso de topiramato a dosis de 5 mg/kg/día a 9 mg/kg/día en estudios controlados en pacientes pediátricos con crisis epilépticas de inicio parcial, crisis epilépticas tónico-clónicas generalizadas primarias, o síndrome de Lennox-Gastaut que se observaron en mayor frecuencia en los pacientes tratados con topiramato fueron: fatiga, somnolencia, anorexia, nerviosismo, dificultad de concentración/atención, dificultad con la memoria, reacción agresiva y pérdida de peso (ver tabla 7).

En estudios clínicos controlados en adultos, el 11% de los pacientes tratados con topiramato de 200 a 400 mg al día como terapia adyuvante suspendió el tratamiento debido a reacciones adversas. Esta tasa parece incrementar con dosificaciones superiores a 400 mg al día. Los eventos adversos asociados con la interrupción de la terapia incluyen: somnolencia, mareos, ansiedad, dificultad con la concentración o la atención, fatiga, y parestesia, así como el incremento de dosificaciones superiores a 400 mg al día. Ninguno de los pacientes pediátricos que recibieron terapia adyuvante con topiramato de 5 mg/kg/día a 9 mg/kg/día en estudios clínicos controlados interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas.

Aproximadamente, el 28% de 1757 adultos con epilepsia que recibieron topiramato a dosis de 200 mg a 1600 mg al día en los estudios clínicos, interrumpieron el tratamiento debido a las reacciones adversas; un paciente pudo haber reportado más de una reacción adversa. Estas reacciones adversas fueron: aletargamiento psicomotor (4,0%), dificultad con la memoria (3,2%), fatiga (3,2%), confusión (3,1%), somnolencia (3,2%), dificultad de concentración/atención (2,9%), anorexia (2,7%), depresión (2,6%), vértigo (2,5%), disminución de peso (2,5%), nerviosismo (2,3%), ataxia (2,1%) y parestesia (2,0%). Aproximadamente el 11% de 310 pacientes pediátricos que recibieron topiramato en dosis de hasta

30 mg/kg/día interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas asociadas con la suspensión del tratamiento incluyen: crisis epilépticas agravadas (2,3%), dificultad de concentración/atención (1,6%), problemas de lenguaje (1,3%), trastorno de la personalidad (1,3%) y somnolencia (1,3%).

Incidencia en estudios clínicos controlados de epilepsia- terapia adyuvante--crisis epilépticas de inicio parcial, crisis epilépticas tónico-clónicas generalizadas primarias y síndrome de Lennox-Gastaut

La tabla 4 enumera reacciones adversas que se produjeron en al menos el 1% de los adultos tratados con 200 a 400 mg al día de topiramato en estudios controlados y que fueron numéricamente más frecuentes a estas dosis que en los pacientes tratados con placebo. En general, la mayoría de los pacientes que experimentaron reacciones adversas durante las primeras ocho semanas de estos estudios ya no las experimentaron para su última visita. En la tabla 7 se enumeran las reacciones adversas que se produjeron en al menos el 1% de los pacientes pediátricos tratados con 5 mg/kg a 9 mg/kg de topiramato en estudios controlados que fueron numéricamente más frecuentes que en los pacientes tratados con placebo.

Otras reacciones adversas observadas durante los estudios doble ciego de tratamiento adyuvante para epilepsia

Otras reacciones adversas que se produjeron en más de 1% de los adultos tratados con 200 mg a 400 mg de topiramato en estudios de epilepsia controlados con placebo, pero con frecuencia igual o mayor en el grupo de placebo fueron: cefalea, lesión, ansiedad, erupción cutánea, dolor, crisis epilépticas agravadas, tos, fiebre, diarrea, vómitos, debilidad muscular, insomnio, trastorno de la personalidad, dismenorrea, infección de vías respiratorias superiores y dolor ocular.

Tabla 4. Incidencia de las reacciones adversas en estudios de epilepsia con terapia adyuvante controlados con placebo en adultos ^{a, b, c}

Sistema corporal/ reacción adversa ^c	Dosis de topiramato		
	Placebo (n=291)	200-400 mg (n=183)	600-1000 mg (n=414)
Trastornos generales			
Fatiga	13	15	30

Sistema corporal/ reacción adversa ^c	Dosis de topiramato		
	Placebo (n=291)	200-400 mg (n=183)	600-1000 mg (n=414)
Astenia	1	6	3
Dolor de espalda	4	5	3
Dolor precordial	3	4	2
Síntomas similares a influenza	2	3	4
Dolor de pierna	2	2	4
Bochornos	1	2	1
Alergia	1	2	3
Edema	1	2	1
Ozocrocía	0	1	0
Escalofríos	0	1	<1
Trastornos del sistema nervioso central y periférico			
Mareos	15	25	32
Ataxia	7	16	14
Trastornos del habla o problemas relacionados con el habla	2	13	11
Parestesia	4	11	19
Nistagmo	7	10	11
Temblores	6	9	9
Problemas de lenguaje	1	6	10
Coordinación anormal	2	4	4
Hipoestesia	1	2	1
Marcha anormal	1	3	2
Contracciones musculares involuntarias	1	2	2

Sistema corporal/ reacción adversa ^c	Dosis de topiramato		
	Placebo (n=291)	200-400 mg (n=183)	600-1000 mg (n=414)
Estupor	0	2	1
Vértigo	1	1	2
Trastornos del sistema gastrointestinal			
Náusea	8	10	12
Dispepsia	6	7	6
Dolor abdominal	4	6	7
Estreñimiento	2	4	3
Gastroenteritis	1	2	1
Boca seca	1	2	4
Gingivitis	<1	1	1
Trastornos GI	<1	1	0
Trastornos auditivos y vestibulares			
Disminución de la audición	1	2	1
Trastornos metabólicos y nutricionales			
Disminución de peso	3	9	13
Trastornos del sistema musculoesquelético			
Mialgia	1	2	2
Dolor esquelético	0	1	0
Trastornos hemorrágicos, plaquetarios y de la coagulación			
Epistaxis	1	2	1
Trastornos psiquiátricos			
Somnolencia	12	29	28
Nerviosismo	6	16	19
Aletargamiento psicomotor	2	13	21

Sistema corporal/ reacción adversa ^c	Dosis de topiramato		
	Placebo (n=291)	200-400 mg (n=183)	600-1000 mg (n=414)
Dificultad con la memoria	3	12	14
Anorexia	4	10	12
Confusión	5	11	14
Depresión	5	5	13
Dificultad con la concentración/aten- ción	2	6	14
Problemas de estado de ánimo	2	4	9
Agitación	2	3	3
Reacciones agresivas	1	3	3
Carga emocional	1	3	3
Problemas cognitivos	1	3	3
Disminución de la libido	1	2	<1
Apatía	1	1	3
Despersonalización	1	1	2
Trastornos reproductivos femeninos			
Dolor de mama	2	4	0
Amenorrea	1	2	2
Menorragia	0	2	1
Trastornos de la menstruación	1	2	1
Trastornos reproductivos masculinos			
Trastornos prostáticos	<1	2	0

Sistema corporal/ reacción adversa ^c	Dosis de topiramato		
	Placebo (n=291)	200-400 mg (n=183)	600-1000 mg (n=414)
Trastornos de mecanismos de defensa			
Infección	1	2	1
Infección viral	1	2	<1
Candidiasis	<1	1	0
Trastornos del sistema respiratorio			
Faringitis	2	6	3
Rinitis	6	7	6
Sinusitis	4	5	6
Disnea	1	1	2
Trastornos cutáneos y de los apéndices			
Trastornos de la piel	<1	2	1
Incremento en el sudor	<1	1	<1
Erupción cutánea, eritematosa	<1	1	<1
Otros trastornos de sentidos especiales y otros			
Alteración del gusto	0	2	4
Trastornos del sistema urinario			
Hematuria	1	2	<1
Infección de vías urinarias	1	2	3
Frecuencia de la micción	1	1	2
Incontinencia urinaria	<1	2	1
Orina anormal	0	1	<1
Trastornos de la visión			
Visión anormal	2	13	10

Sistema corporal/ reacción adversa ^c	Dosis de topiramato		
	Placebo (n=291)	200-400 mg (n=183)	600-1000 mg (n=414)
Diplopía	5	10	10
Trastornos de leucocitos y del sistema reticuloendotelial			
Leucopenia	1	2	1

^a Los pacientes en estos estudios de tratamiento adyuvante recibieron de 1 a 2 medicamentos antiepilépticos concomitantes además de topiramato o placebo.

^b Los valores representan el porcentaje de pacientes que reportaron una reacción adversa determinada. Es posible que los pacientes hayan reportado más de una reacción adversa durante el estudio y pueden incluirse en más de una categoría de reacción adversa.

^c Las reacciones adversas reportadas por al menos 1% de los pacientes en el grupo de topiramato de 200 mg a 400 mg al día y fueron más comunes que en el grupo de placebo.

Reacciones adversas observadas en los estudios de tratamiento adyuvante en adultos con crisis epilépticas de inicio parcial (estudio 7)

El estudio 7 fue un estudio doble ciego, aleatorizado, de terapia adyuvante, controlado con placebo, de grupos paralelos, con 3 brazos de tratamiento: 1) placebo; 2) topiramato de 200 mg al día, con una dosis inicial de 25 mg al día, con incrementos de 25 mg al día cada semana durante 8 semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de 200 mg; y 3) de topiramato de 200 mg al día, con una dosis inicial de 50 mg al día, que se incrementó a 50 mg al día cada semana durante 4 semanas hasta que se alcanzara la dosis de mantenimiento de 200 mg al día. Todos los pacientes se mantuvieron con carbamazepina concomitante con o sin otro medicamento antiepiléptico.

La incidencia de reacciones adversas (tabla 5) no difirió significativamente entre los 2 esquemas de topiramato. Debido a que las frecuencias de las reacciones adversas reportadas en este estudio fueron notablemente menores a las reportadas en los estudios previos para epilepsia, no se pueden comparar directamente con los datos obtenidos en otros estudios.

Tabla 5. Incidencia de las reacciones adversas en el estudio 7^{a, b, c}

Sistema corporal/ reacción adversa	Dosis de topiramato (mg / día)	
	50 (n =92)	400 (n=171)
Trastornos generales sistémicos		
Fatiga	4	9
Dolor precordial	1	2
Trastornos cardiovasculares, generales		
Hipertensión	0	2
Trastornos del sistema nervioso central y periférico		
Parestesia	2	9
Mareos	4	7
Temblores	2	3
Hipoestesia	0	2
Calambres en las piernas	0	2
Problemas de lenguaje	0	2
Trastornos del sistema gastrointestinal		
Dolor abdominal	3	5
Estreñimiento	0	4
Diarrea	1	2
Dispepsia	0	2
Sequedad de boca	0	2
Trastornos auditivos y vestibulares		
Acúfenos	0	2
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Disminución de peso	4	8
Trastornos psiquiátricos		

Somnolencia

9

15

Sistema corporal/ reacción adversa	Dosis de topiramato (mg / día)	
	50 (n =92)	400 (n=171)
Anorexia	7	9
Nerviosismo	2	9
Dificultad con la concentración/atención	0	5
Insomnio	3	4
Dificultad con la memoria	1	2
Reacción agresiva	0	2
Trastornos del sistema respiratorio		
Rinitis	0	4
Trastornos del sistema urinario		
Cistitis	0	2
Trastornos de la visión		
Diplopía	0	2
Visión anormal	0	2

^a Los pacientes en estos estudios de tratamiento adyuvante recibieron de 1 a 2 medicamentos antiepilépticos concomitantes además de topiramato o placebo.

^b Los valores representan el porcentaje de pacientes que reportaron una reacción adversa determinada. Es posible que los pacientes hayan reportado más de una reacción adversa durante el estudio y pueden incluirse en más de una categoría de reacción adversa.

^c Las reacciones adversas reportadas por al menos 2% de los pacientes en el grupo de topiramato de 200 mg al día y fueron más comunes que en el grupo de placebo.

Tabla 6. Incidencia (%) de las reacciones adversas relacionadas con la dosis de estudios de tratamiento adyuvante controlados con placebo en adultos con crisis epilépticas de inicio parcial (estudios 2 -7)^a

Reacción adversa	Placebo	Dosis de topiramato (mg/día)
   		

	(n=216)	200 mg (n=45)	400 (n=68)	600 mg (n=414)
Fatiga	13	11	12	30
Nerviosismo	7	13	18	19
Dificultad para concentrarse/atención	1	7	9	14
Confusión	4	9	10	14
Depresión	6	9	7	13
Anorexia	4	4	6	12
Problemas de lenguaje	<1	2	9	10
Ansiedad	6	2	3	10
Problemas del estado de ánimo	2	0	6	9
Disminución de peso	3	4	9	13

^a No se realizaron estudios de respuesta a la dosis para otras indicaciones en adultos o pediátricas.

Tabla 7. Incidencia (%) de las reacción adversa en estudios de epilepsia de tratamiento adyuvante controlados con placebo en pacientes pediátricos (de 2 a 16 años) ^{a, b, c} (estudio 8)

Sistema corporal/ reacción adversa	Placebo (n=101)	Topiramato (n=98)
Trastornos generales		
Fatiga	5	1
Lesión	13	1
Reacción alérgica	1	2
Dolor de espalda	0	1
Palidez	0	1
Trastornos cardiovasculares, generales		

Sistema corporal/ reacción adversa	Placebo (n=101)	Topiramato (n=98)
Hipertensión	0	1
Trastornos del sistema nervioso central y periférico		
Marcha anormal	5	8
Ataxia	2	6
Hipercinesia	4	5
Mareo	2	4
Trastornos del habla/problemas relacionados con el habla	2	4
Hiporreflexia	0	2
Crisis epilépticas tónico-clónicas	0	1
Incontinencia fecal	0	1
Parestesias	0	1
Trastornos del sistema gastrointestinal		
Náusea	5	6
Incremento de saliva	4	6
Estreñimiento	4	5
Gastroenteritis	2	3
Disfagia	0	1
Flatulencia	0	1
Reflujo gastroesofágico	0	1
Glositis	0	1
Hiperplasia en encías	0	1
Trastornos del ritmo y frecuencia cardiaca		
Bradicardia	0	1
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Disminución de peso	1	9

Sistema corporal/ reacción adversa	Placebo (n=101)	Topiramato (n=98)
Sed	1	2
Hipoglucemia	0	1
Aumento de peso	0	1
Trastornos sanguíneos, de plaquetas y coagulación		
Púrpura	4	8
Epistaxis	1	4
Hematoma	0	1
Incremento de protrombina	0	1
Trombocitopenia	0	1
Trastornos psiquiátricos		
Somnolencia	16	26
Anorexia	15	24
Nerviosismo	7	14
Trastorno de personalidad (problemas de conducta)	9	11
Problemas de concentración / atención	2	10
Reacción agresiva	4	9
Insomnio	7	8
Dificultad con la memoria	0	5
Confusión	3	4
Aletargamiento psicomotor	2	3
Incremento del apetito	0	1
Neurosis	0	1
Trastornos reproductivos femeninos		
Leucorrea	0	2
Trastornos de los mecanismos de resistencia		
Infección viral	3	7

Sistema corporal/ reacción adversa	Placebo (n=101)	Topiramato (n=98)
Trastornos del sistema respiratorio		
Neumonía	1	5
Trastorno respiratorio	0	1
Trastornos cutáneos y de apéndices		
Trastorno cutáneo	2	3
Alopecia	1	2
Dermatitis	0	2
Hipertrichosis	1	2
Erupción cutánea eritematosa	0	2
Eczema	0	1
Seborrea	0	1
Decoloración de la piel	0	1
Trastornos del sistema urinario		
Incontinencia urinaria	2	4
Nicturia	0	1
Trastornos de la visión		
Anomalía ocular	1	2
Visión anormal	1	2
Diplopía	0	1
Lagrimo anormal	0	1
Miopía	0	1
Trastornos de leucocitos y del sistema reticuloendotelial		
Leucopenia	0	2

^a Los pacientes en estos estudios de terapia adyuvante recibieron de 1 a 2 medicamentos antiepilépticos concomitantes además de topiramato o placebo.

^b Los valores que representan el porcentaje de pacientes que reportaron una reacción adversa determinada. Es posible que los pacientes hayan reportado más

de una reacción adversa durante el estudio y pueden incluirse en más de una categoría de reacción adversa.

^c Las reacciones adversas reportadas por al menos 1% de los pacientes de los pacientes tratados con topiramato y ocurrió más frecuentemente en pacientes tratados con topiramato que en pacientes tratados con placebo.

Anomalías de laboratorio

El topiramato disminuye el bicarbonato sérico

El tratamiento con topiramato de liberación inmediata se asocia con cambios en varios analitos de laboratorio clínicos en estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo. Se deben anticipar efectos similares con el uso de Relivian XR®.

Los estudios controlados de tratamiento con topiramato adyuvante de adultos de las crisis epilépticas de inicio parcial mostraron una mayor incidencia de una franca disminución de fósforo sérico (6% con topiramato, 2% con placebo), un incremento notable de la fosfatasa alcalina sérica (3% con topiramato, 1% con placebo) y la disminución de potasio sérico (0.4% con topiramato, 0.1% con placebo). La significancia clínica de estas alteraciones no se ha establecido claramente.

Los cambios en los resultados clínicos de laboratorio (incremento de creatinina, BUN, fosfatasa alcalina, proteínas totales, recuento total de eosinófilos y disminución de potasio) se han observado en un programa investigacional clínico en pacientes pediátricos muy jóvenes (2 años y menores) que se han tratado con topiramato adyuvante para crisis epilépticas de inicio parcial (véase *Uso en poblaciones específicas*).

El tratamiento con topiramato produjo un cambio incrementado relacionado con la dosis de creatinina sérica de concentraciones normales en las determinaciones iniciales a concentraciones mayores al final de los 4 meses de tratamiento en pacientes adolescentes (de 12 años a 16 años) en un estudio doble ciego, controlado con placebo. La incidencia de estos cambios anormales fue del 4% para placebo, el 4% para 50 mg, y 18% para 100 mg.

El tratamiento con topiramato con o sin ácido valproico concomitante (VPA) puede causar hiperamonemia con o sin encefalopatía (ver *Advertencias y precauciones*).

Migraña

En cuatro estudios clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de grupos paralelos de profilaxis de la migraña, las reacciones adversas con topiramato de liberación inmediata fueron de intensidad leve o moderada. La mayoría de las reacciones adversas ocurrieron más frecuentemente durante el periodo de titulación que durante el periodo de mantenimiento.

Las reacciones adversas más comúnmente observadas con el uso de 100 mg de topiramato en los estudios controlados de profilaxis de migraña predominantemente en adultos que se observaron con una incidencia mayor ($\geq 5\%$) que en el grupo placebo fueron: parestesia, anorexia, disminución de peso, alteración del gusto, diarrea, dificultad con la memoria, hipoestesia y náusea (ver tabla 8). La tabla 8 incluye las reacciones adversas reportadas en los pacientes en estudios clínicos controlados con placebo en los que la incidencia en cualquier grupo de tratamiento con topiramato fue al menos del 2% y mayor que en los pacientes con placebo.

Tabla 8 Incidencia de las reacciones adversas que surgieron con el tratamiento en los estudios clínicos de migraña controlados con placebo en los que la incidencia fue $\geq 2\%$ en cualquier grupo de topiramato y mayor que la frecuencia en los pacientes tratados con placebo*^s

Sistema corporal/ Reacción adversa	Placebo (n=445)	Dosis de topiramato (mg/día)		
		50 (n=235)	100 (n=386)	200 (n=514)
Trastornos generales sistémicos				
Fatiga	11	14	15	19
Lesión	7	9	6	6
Astenia	1	<1	2	2
Fiebre	1	1	1	2
Síntomas semejantes a la influenza	<1	<1	<1	2
	<1	2	<1	<1
Alergia				

		Dosis de topiramato (mg/día)		
Sistema corporal/ Reacción adversa	Placebo (n=445)	50 (n=235)	100 (n=386)	200 (n=514)
Trastornos del sistema nervioso central y periférico				
Parestesias				
Mareo			51	
Hipoestesia	6	35	9	49
Problemas del lenguaje	10	8	7	12
Contracciones musculares involuntarias	2	6	6	8
Ataxia	2	7	2	7
Trastornos del habla/problemas relacionados al habla	1	2		4
Ataxia	<1	1	2	1
Trastornos del habla/problemas relacionados al habla	<1	1	<1	2
Trastornos del aparato digestivo				
Náusea	8	9	13	14
Diarrea	4	9	11	11
Dolor abdominal	5	6	6	7
Dispepsia	3	4	5	3
Boca seca	2	2	3	5
Vómito	2	1	2	3
Gastroenteritis	1	3	3	2
Trastornos de la audición y vestibulares				
Tinnitus	1	<1	1	

		Dosis de topiramato (mg/día)		
Sistema corporal/ Reacción adversa	Placebo (n=445)	50 (n=235)	100 (n=386)	200 (n=514)
Trastornos metabólicos y de la nutrición				
Disminución de peso	1	6	9	11
Sed	<1	2	2	1
Trastornos del sistema músculo esquelético				
Artralgia	2	7	3	1
Neoplasias				
Neoplasias	<1	2	<1	<1
Trastornos psiquiátricos				
Anorexia	6	9	15	14
Somnolencia	5	8	7	10
Dificultad con la memoria	2	7	7	11
Dificultad para concentrarse/poner	2	3	6	10
atención	5	6	7	6
Insomnio	3	4	5	6
Ansiedad	2	3	6	5
Problemas del ánimo	4	3	4	6
Depresión	2	4	4	4
Nerviosismo	2	2	3	4
Confusión	1	3	2	4
Lentitud	1	1	1	2

		Dosis de topiramato (mg/día)		
Sistema corporal/ Reacción adversa	Placebo (n=445)	50 (n=235)	100 (n=386)	200 (n=514)
psicomotora	1	2	2	1
Libido disminuido	1	<1	2	2
Depresión agravada				
Agitación				
Problemas cognitivos				
Trastornos reproductivos (femeninos)				
Trastornos menstruales	2	3	2	2
Trastornos reproductivos (masculinos)				
Eyacuación precoz	0	3	0	0
Trastornos de los mecanismos de resistencia				
Infección viral	3	4	4	3
Otitis media	<1	2	1	1
Trastornos del aparato respiratorio				
Infección de vías respiratorias	12	13	14	12
superiores	6	10	6	8
Sinusitis	4	5	6	2
Faringitis	2	2	4	3
Tos	2	3	3	3

		Dosis de topiramato (mg/día)		
Sistema corporal/ Reacción adversa	Placebo (n=445)	50 (n=235)	100 (n=386)	200 (n=514)
Bronquitis	2	1	3	2
Disnea	1	1	2	2
Rinitis				
Trastornos de la piel y anexos				
Prurito	2	4	2	2
Trastornos de los sentidos especiales (otros)				
Alteración del gusto	1	15	8	12
Pérdida del gusto	<1	1	1	2
Trastornos del sistema urinario				
Infección de vías urinarias	2	4	2	4
	0	0	1	2
Cálculo renal				
Trastornos de la visión				
Visión anormal	<1	1	2	3
Visión borrosa†	2	4	2	4
Conjuntivitis	1	1	2	1

* Los valores representan el porcentaje de pacientes que reportaron alguna reacción adversa dada. Los pacientes pudieron haber reportado más de una reacción adversa durante el estudio y pudieron haberse incluido en más de una categoría de reacción adversa.

§ Incluye 35 adolescentes de 12 a menos de 16 años de edad.

† La visión borrosa fue el término más común considerado como visión anormal. Se incluyó visión borrosa que fue responsable de >50% de las reacciones codificadas como visión anormal, un término preferido.

De los 1135 pacientes expuestos al topiramato en los estudios controlados con placebo, el 25% descontinuaron debido a reacciones adversas en comparación con el 10% de los 445 pacientes con placebo. Las reacciones adversas asociadas a la discontinuación del tratamiento en los pacientes tratados con topiramato incluyeron parestesias (7%), fatiga (4%), náusea (4%), dificultad para concentrarse/poner atención (3%), insomnio (3%), anorexia (2%) y mareo (2%).

Los pacientes tratados con topiramato presentaron reducciones medias porcentuales del peso corporal dependientes de la dosis. Este cambio no se observó en el grupo con placebo. Los cambios medios de 0%, -2%, -3% y -4% se observaron en el grupo placebo y en los grupos de 50, 100 y 200 mg de topiramato, respectivamente.

La tabla 9 muestra las reacciones adversas dependientes de la dosis. Varias reacciones adversas del sistema nervioso central, incluyendo algunas que representaron disfunción cognitiva, estuvieron relacionadas a la dosis. Las reacciones adversas relacionadas a las dosis más comunes fueron parestesias, fatiga, náusea, anorexia, mareo, dificultad con la memoria, diarrea, disminución de peso e hipoestesia.

Tabla 9. Incidencia (%) de las reacciones adversas relacionadas a la dosis de los estudios de migraña controlados con placebo*^S

Reacción adversa	Dosis de topiramato (mg/día)			
	Placebo (n=445)	50 (n=235)	100 (n=386)	200 (n=514)
Parestesias	6	35	51	49
Fatiga	11	14	15	19
Náusea	8	9	13	14
Anorexia	6	9	15	14
Mareo	10	8	9	12
Disminución de peso	1	6	9	11
Problemas con la memoria	2	7	7	11
Diarrea	4	9	11	12

Reacción adversa	Dosis de topiramato (mg/día)			
	Placebo (n=445)	50 (n=235)	100 (n=386)	200 (n=514)
Dificultad para concentrarse/poner atención	2	3	6	10
Somnolencia	5	8	7	10
Hipoestesia	2	6	7	8
Ansiedad	3	4	5	6
Depresión	4	3	4	6
Problemas del ánimo	2	3	6	5
Boca seca	2	2	3	5
Confusión	2	2	3	4
Contracciones musculares involuntarias	1	2	2	4
Visión anormal	<1	1	2	3
Cálculo renal	0	0	1	2

* La incidencia de reacciones adversas en el grupo de 200 mg/día fue $\geq 2\%$ que la incidencia en el grupo de placebo y de 50 mg/día.

§ Incluye 35 adolescentes de 12 a menos de 16 años de edad.

Adolescentes de 12 a 17 años de edad

En 5 estudios aleatorizados, doble ciego, controlado con placebo de grupo paralelos, de profilaxis de migraña, la mayoría de las reacciones adversas con topiramato fueron leves o moderadas. La mayoría de las reacciones adversas ocurrieron con más frecuencia durante el periodo de titulación que durante el periodo de mantenimiento. Entre las reacciones adversas de inicio durante la titulación, aproximadamente la mitad persistieron en el periodo de mantenimiento.

En 4 estudios de dosis fija, doble ciego de profilaxis de migraña en adolescentes tratados con topiramato, las reacciones adversas más comúnmente asociadas con el uso de 100 mg de topiramato que se observaron con una incidencia mayor ($\geq 5\%$) que en el grupo placebo fueron: parestesias, infección de vías respiratorias superiores, anorexia y dolor abdominal (ver la tabla 10). La tabla 10 muestra las reacciones adversas de los estudios fundamentales en adolescentes (estudio 3).

que demuestra la eficacia de topiramato, ver Estudios clínicos en la sección de Farmacocinética y farmacodinamia) en los que 103 pacientes adolescentes tratados con placebo, 50 mg ó 100 mg de topiramato y tres estudios realizados predominantemente en adultos en los que había 49 pacientes adolescentes (12 a 17 años) tratados con placebo, 50 mg, 100 mg ó 200 mg de topiramato. La tabla 9 también muestra las reacciones adversas en adolescentes en los estudios controlados de migraña cuando la incidencia en un grupo de dosis de topiramato fue de al menos 5% o más que la incidencia con el placebo. Muchas de las reacciones adversas mostradas en la tabla 10 tienen una relación dependiente de la dosis.

Tabla 10. Incidencia (%) de las reacciones adversas de aparición durante el tratamiento en al menos el 5% o más que la incidencia de los adolescentes (12-17 años) con placebo en cualquiera de los grupos de topiramato de liberación inmediata en los estudios acumulados y doble ciegos de migraña*^{§†}

Reacción adversa	Dosis de topiramato (mg/día)			
	Placebo			
	(n=45)	50 (n=46)	100 (n=48)	200 (n=13)
Trastornos generales				
Alergia	0	0	4	8
Fatiga	7	7	8	15
Fiebre	2	4	6	0
Dolor de pierna	0	2	2	8
Trastornos del sistema nervioso central y periférico				
Mareo	4	4	6	0
Dolor de cabeza	2	2	4	8
Problema de lenguaje	2	0	0	15
Contracciones musculares involuntarias	0	0	0	8
Parestesia	7	20	19	38

Reacción adversa	Dosis de topiramato (mg/día)			
	Placebo (n=45)	50	100	200
		(n=46)	(n=48)	(n=13)
Trastornos endocrinos				
Hipertiroidismo	0	0	0	8
Trastornos del sistema gastrointestinal				
Dolor abdominal	9	7	15	15
Diarrea	0	2	2	8
Náusea	4	4	8	0
Trastornos metabólicos y nutricionales				
Edema de faringe	0	0	0	8
Disminución de peso	2	7	4	31
Trastornos de las plaquetas, sangrado y de la coagulación				
Epistaxis	0	2	2	8
Trastornos psiquiátricos				
Anorexia	4	9	10	15
Ansiedad	0	0	0	8
Dificultad para la concentración/aten- ción	0	0	2	15
Dificultad con la memoria	2	0	0	8
Insomnio	2	9	2	0
	4	2	2	8

Reacción adversa	Dosis de topiramato (mg/día)			
	Placebo (n=45)	50	100	200
		(n=46)	(n=48)	(n=13)
Problemas del ánimo	0	2	0	8
Enlentecimiento psicomotor	2	2	6	15
Somnolencia				
Trastornos del mecanismo de resistencia				
Infección viral	4	4	8	15
Otitis media	0	0	0	8
Trastornos del sistema respiratorio				
Tos	0	7	2	0
Laringitis	0	0	0	8
Rinitis	2	7	6	8
Sinusitis	2	9	4	15
Infección de vías respiratorias superiores	11	26	23	23
Trastornos de la piel y anexos				
Erupción cutánea eritematosa	0	0	0	8
Trastornos de los sentidos y otros				
Alteración del gusto	2	2	6	8
Trastornos de la visión				

Reacción adversa	Dosis de topiramato (mg/día)			
	Placebo (n=45)	50 (n=46)	100 (n=48)	200 (n=13)
Conjuntivitis	4	7	4	0

* Se incluyeron también 35 pacientes adolescentes de 12 a menos de 16 años de edad en la evaluación de las reacciones adversas con los adultos (tablas 11 y 12).

§ La incidencia se basa en el número de sujetos que presentaron al menos 1 evento adverso, no en el número de eventos.

† Se incluyeron 3 estudios clínicos.

En los estudios clínicos doble ciego y controlados con placebo, las reacciones adversas causaron la discontinuación del tratamiento en 8% de los pacientes tratados con placebo en comparación con 6% de los pacientes tratados con topiramato de liberación inmediata. Las reacciones adversas asociadas con la discontinuación del tratamiento y que ocurrieron en más de uno de los pacientes tratados con topiramato fueron fatiga (1%), dolor de cabeza (1%) y somnolencia (1%).

Otras reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos de migraña con topiramato de liberación inmediata

Adultos

El topiramato se ha administrado a 1367 pacientes para la profilaxis de la migraña en todos los estudios clínicos (incluidos 33 pacientes adolescentes de 12 a <16 años de edad) en todos los estudios clínicos (incluyendo los doble ciego y de extensión abierta). Durante estos estudios, los investigadores clínicos registraron todas las reacciones adversas utilizando la terminología de su propia elección. Para proporcionar una estimación significativa de la proporción de individuos que tuvieron reacciones adversas, los tipos similares de reacciones se agruparon en números pequeños de categorías estandarizadas utilizando el diccionario WHO-ART modificado.

Las siguientes reacciones adversas que no se describieron anteriormente se reportaron en más del 1% de los 1367 pacientes tratados con topiramato en los estudios clínicos controlados:

Sistémicas: dolor, dolor torácico, reacción alérgica.

- Trastornos del sistema nervioso central y periférico: dolor de cabeza, vértigo, temblor, alteración sensorial, migraña agravada.
- Trastornos del aparato digestivo: estreñimiento, reflujo gastroesofágico.
- Trastornos del sistema músculo esquelético: mialgia.
- Trastornos de las plaquetas, sangrado y coagulación: epistaxis.
- Trastornos de la reproducción (femeninos): sangrado intermenstrual.
- Trastornos de los mecanismos de resistencia: infección, moniliasis genital.
- Trastornos del aparato respiratorio: neumonía, asma.
- Trastornos de la piel y anexos: erupción cutánea, alopecia.
- Trastornos de la visión: acomodación anormal, dolor de ojo.

Adolescentes de 12 a 17 años de edad

En dos estudios clínicos para la profilaxis de la migraña en pacientes pediátricos solamente, el topiramato se administró a 134 pacientes adolescentes (incluyendo estudios doble ciego y de extensión abierta). Durante estos estudios, los investigadores clínicos registraron todas las reacciones adversas utilizando la terminología de su propia elección. Para proporcionar una estimación significativa de la proporción de individuos que tuvieron reacciones adversas, los tipos similares de reacciones se agruparon en números pequeños de categorías estandarizadas utilizando el diccionario WHO-ART modificado.

Las siguientes reacciones adversas adicionales que no se describieron en la tabla 14 se reportaron en al menos el 2% de los 134 pacientes tratados con topiramato en los estudios clínicos controlados.

- Sistémicos: lesión, síntomas semejantes a la influenza, dolor de espalda, dolor.
- Trastornos del sistema gastrointestinal: gastroenteritis, vómito.
- Trastornos del sistema musculoesquelético: mialgia.

Trastornos psiquiátricos: nerviosismo.

- Trastornos del mecanismo de resistencia: infección.
- Trastornos del aparato respiratorio: faringitis, asma, bronquitis.
- Trastornos de la piel y anexos: prurito, erupción cutánea.
- Trastornos del aparato urinario: incontinencia urinaria, infección de vías urinarias.
- Trastornos de la visión: dolor de ojo, visión anormal.

Anomalías de laboratorio:

Migraña

En los estudios doble ciego en los pacientes pediátricos (6 a 17 años de edad), se observó un riesgo elevado de ciertas anomalías (valores fuera del intervalo normal de referencia) de ciertos análisis de laboratorio clínico medidos en sangre durante el tratamiento de pacientes pediátricos con topiramato de liberación inmediata en comparación con los pacientes tratados con placebo. En algunos casos, las anomalías también se observaron al final del estudio en la última visita y los cambios fueron considerablemente anormales.

En los pacientes de 12 a 17 años de edad, se observaron que los siguientes análisis estuvieron anormalmente elevados con mayor frecuencia con el topiramato de liberación inmediata que con el placebo: BUN, creatinina, ácido úrico, cloro, amonio, proteínas totales y plaquetas. Las siguientes anomalías estuvieron anormalmente disminuidas en algunos sujetos: fósforo, bicarbonato.

En los pacientes de 6 a 11 años de edad, las siguientes anomalías estuvieron anormalmente elevadas con mayor frecuencia con el topiramato de liberación inmediata que con el placebo: fosfatasa alcalina, creatinina y eosinófilos. Los análisis anormalmente disminuidos fueron leucocitos totales y neutrófilos. No se hicieron pruebas para la medición de bicarbonato, cloro, amonio y fósforo sérico en estos pacientes jóvenes.

Experiencia posterior a la comercialización:

Crisis epilépticas de inicio parcial y tónico-clónicas generalizadas y síndrome de Lennox-Gastaut

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso posterior a la aprobación de topiramato. Debido a que estas reacciones se reportaron

voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco. La lista está ordenada así: reacciones cutáneas ampollosas (incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica), falla hepática (incluyendo fallecimientos), hepatitis, maculopatía, pancreatitis y pénfigo.

Profilaxis de migraña en adultos

Además de las experiencias adversas reportadas durante los estudios clínicos de topiramato, se han reportado las siguientes experiencias adversas en todo el mundo en pacientes que han recibido topiramato después de la aprobación.

Estas experiencias adversas no se enlistaron anteriormente y la información es insuficiente para realizar un cálculo de la incidencia o para establecer la causalidad. La lista está en orden alfabético: hepatitis, insuficiencia hepática (incluyendo muertes), maculopatía, pancreatitis, pénfigo y reacciones cutáneas bulosas (incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica).

Interacciones:

Alcohol

El uso del alcohol está contraindicado 6 horas antes y 6 horas después de la administración de Relivian XR®

Anticonceptivos orales

La exposición a etinilestradiol disminuyó significativamente cuando el topiramato (en dosis superiores a 200 mg) se administró como tratamiento adyuvante en pacientes que toman ácido valproico. Sin embargo, la exposición de noretindrona no se vio afectada significativamente.

En otro estudio de interacción farmacocinética en voluntarios sanos en el que se administró topiramato de forma concomitante con un anticonceptivo oral que contenía 1 mg de noretindrona (NET) más 35 mcg de etinilestradiol (EE), topiramato, administrado en ausencia de otros medicamentos en dosis de 50 a 200 mg al día, el topiramato no se asoció con cambios estadísticamente significativos en la exposición media a cualquiera de los componentes del anticonceptivo oral.

La posibilidad de disminución de la eficacia anticonceptiva y el incremento de metrorragia intraterapéutica se debe considerar en las pacientes que tomen la combinación de productos anticonceptivos orales con Relivian XR®. Las pacientes que toman anticonceptivos que contienen estrógeno se les debe pedir que

reporten cualquier cambio en sus patrones de sangrado. La eficacia anticonceptiva puede disminuir incluso en ausencia de metrorragia intraterapéutica (ver Farmacología clínica).

Fármacos antiepilépticos

La administración concomitante de fenitoína o carbamazepina con topiramato disminuyó las concentraciones plasmáticas de topiramato (ver Farmacología clínica).

La administración concomitante de ácido valproico y topiramato se ha asociado con hiperamonemia con y sin encefalopatía. La administración concomitante de topiramato con ácido valproico también se ha asociado con la hipotermia, con y sin hiperamonemia) en pacientes que han tolerado cualquiera de los fármacos solos. Puede ser prudente examinar las concentraciones de amoníaco en la sangre en pacientes en los que se ha informado de la aparición de hipotermia

Numerosos fármacos antiepilépticos (FAE) son sustratos del sistema de la enzima CYP. Los estudios in vitro indican que topiramato no inhibe la actividad enzimática de las isoenzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5. Los estudios in vitro indican que topiramato de liberación inmediata es un inhibidor leve de CYP2C19 e inductor leve de CYP3A4. Las mismas interacciones farmacológicas se pueden esperar con el uso de Relivian XR®.

Depresores del SNC

El topiramato es un depresor del SNC. La administración concomitante de topiramato con otros fármacos depresores del SNC o alcohol puede resultar en una depresión significativa del SNC (ver Advertencias y precauciones).

Otros inhibidores de anhidrasa carbónica

El uso concomitante de topiramato, un inhibidor de anhidrasa carbónica, con cualquier otro inhibidor de anhidrasa carbónica (por ejemplo, zonisamida, acetazolamida o diclorfenamida), puede aumentar la gravedad de la acidosis metabólica y también puede aumentar el riesgo de formación de cálculos renales. El paciente debe vigilarse para detectar la aparición o empeoramiento de la acidosis metabólica cuando Relivian XR® se administra de forma concomitante con otro inhibidor de anhidrasa carbónica.

Metformina

El tratamiento con topiramato con frecuencia puede causar acidosis metabólica, una enfermedad para la que está contraindicado el uso de metformina. El uso concomitante de Relivian XR® y metformina está contraindicado en pacientes con acidosis metabólica.

Litio

En los pacientes, hubo un incremento observado en la exposición sistémica de litio después de dosis de topiramato de hasta 600 mg al día. Las concentraciones de litio deben monitorearse cuando se administra conjuntamente con una dosis alta Relivian XR®.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Uso como monoterapia

Pacientes adultos y pediátricos de 10 años de edad y mayores con crisis epilépticas de inicio parcial o tónico-clónicas generalizadas

La dosis recomendada para la monoterapia con topiramato en pacientes adultos y pediátricos de 10 años de edad y mayores es de 400 mg por vía oral una vez al día. Titular Relivian XR® según el siguiente programa:

Semana 1	50 mg una vez al día.
Semana 2	100 mg una vez al día.
Semana 3	150 mg una vez al día.
Semana 4	200 mg una vez al día.
Semana 5	300 mg una vez al día.
Semana 6	400 mg una vez al día.

Uso como tratamiento adyuvante

Adultos (de 17 años de edad y mayores) - Crisis epilépticas de inicio parcial, tónico-clónicas generalizadas o síndrome de Lennox-Gastaut

La dosis total diaria recomendada de Relivian XR® como terapia adyuvante en adultos con crisis epilépticas de inicio parcial o síndrome de Lennox-Gastaut es de 200 a 400 mg por vía oral una vez al día; con crisis epilépticas tónico-clónicas generalizadas es 400 mg por vía oral una vez al día.

Iniciar terapia con 25 mg a 50 mg una vez al día y ajustar hasta llegar a la dosis efectiva en incrementos de 25 mg a 50 mg cada semana. No se han estudiado las dosis diarias de topiramato mayores de 1600 mg.

En el estudio de crisis epilépticas tónico-clónicas generalizadas primarias con el uso de topiramato, la dosis asignada se alcanzó al finalizar 8 semanas (ver Estudios clínicos).

Pacientes pediátricos de 6 a 16 años de edad- crisis epilépticas de inicio parcial tónico-clónicas generalizadas o síndrome de Lennox- Gastaut

La dosis total diaria recomendada de Relivian XR® como tratamiento adyuvante para pacientes pediátricos con crisis epilépticas de inicio parcial, tónico-clónicas generalizadas primarias y con crisis epilépticas asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut es de aproximadamente 5 mg/kg a 9 mg/kg por vía oral una vez al día. Comenzar la titulación con 25 mg una vez al día (sobre la base del intervalo de 1 mg/kg/día a 3 mg/kg/día) administrado por la noche durante la primera semana. Posteriormente, aumentar la dosis con intervalos de 1 ó 2 semanas con incrementos de 1 mg/kg a 3 mg/kg para lograr una respuesta clínica óptima. La titulación de la dosis debe guiarse por el resultado clínico. En caso de ser necesario, se pueden utilizar intervalos más largos entre ajustes de dosis.

En el estudio de crisis epilépticas tónico-clónicas generalizadas primarias, la dosis asignada de 6 mg/kg una vez al día se alcanzó al finalizar 8 semanas (ver Estudios clínicos).

Migraña

La dosis recomendada de Relivian XR® como tratamiento profiláctico de la migraña en adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores es de 100 mg/día, administrada una vez al día.

La dosis debe incrementarse a intervalos semanales de 25 mg al día hasta alcanzar la dosis máxima recomendada. Si la respuesta clínica lo amerita, los intervalos entre aumento de dosis pueden ser mayores.

Titulación recomendada de dosis de topiramato

Semana	Dosis
1	25 mg
2	50 mg
3	75 mg
4	100 mg

La dosis y la velocidad de titulación deben guiarse por la respuesta clínica. Si se requiere, los intervalos entre los aumentos de dosis pueden ser mayores.

Administración con alcohol

Se debe evitar completamente el consumo de alcohol 6 horas antes y 6 horas después de la administración de Relivian XR® (ver Advertencias y precauciones).

Modificaciones a la dosis en pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal (depuración de creatinina menor de 70 mL/min/1.73 m²), se recomienda la mitad de la dosis usual para adultos. Estos pacientes requerirán mayor tiempo para alcanzar el estado de equilibrio en cada dosis.

Antes de la administración, se debe obtener un cálculo de la medida de la velocidad de filtración glomerular (VFG) en pacientes con riesgo alto de insuficiencia renal (por ejemplo, pacientes mayores o con diabetes mellitus, hipertensión o enfermedades autoinmunes).

Modificaciones a la dosificación en pacientes sometidos a hemodiálisis

El topiramato se elimina mediante hemodiálisis a una velocidad 4 ó 6 veces más rápida que en pacientes con función renal normal. En consecuencia, un período prolongado de diálisis puede causar que la concentración de topiramato caiga por debajo de lo requerido para mantener un efecto anticonvulsivo. Para evitar caídas rápidas en la concentración plasmática de topiramato durante la hemodiálisis, es posible que se requiera una dosis suplementaria de topiramato. El ajuste real debe tomar en cuenta lo siguiente:

La duración del período de diálisis.

La velocidad de depuración del sistema de diálisis que se está utilizando.

Depuración renal efectiva de topiramato en el paciente dializado.

Estudios de laboratorio previos al inicio del tratamiento

Se recomienda medir bicarbonato sérico basal y periódico durante el tratamiento con Relivian XR[®] (ver Advertencias y precauciones).

Modificación a la administración en pacientes que toman fenitoína y/o carbamazepina

Es posible que la coadministración de Relivian XR[®] con fenitoína requiera un ajuste de la dosis de fenitoína para alcanzar un resultado clínico óptimo. Probablemente la adición o suspensión de fenitoína y/o carbamazepina durante una terapia adyuvante con Relivian XR[®] requiera un ajuste en la dosis.

Monitoreo de concentraciones terapéuticas en sangre

No es necesario monitorear las concentraciones plasmáticas de topiramato para optimizar la terapia con Relivian XR[®].

Uso pediátrico

Crisis epilépticas en pacientes pediátricos de 6 años de edad y mayores

Debido a que la cápsula debe tragarse entera y no puede esparcirse sobre los alimentos, aplastarse o masticarse, Relivian XR® sólo se recomienda para niños de 6 años de edad y mayores.

La seguridad y efectividad de Relivian XR® en pacientes pediátricos se basa en estudios controlados con topiramato de liberación inmediata

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016015274 emitido mediante Acta No. 22 de 2016 numeral 3.1.5.1., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Estudios Farmacocinéticos
- Inserto versión: 1, Fecha de la versión: 11 Nov 2014, Revisión: 4, Fecha de la revisión: 29 Jun 2016.
- Información para prescribir versión: 2, Fecha de la versión: 26 Abr-2016, Núm. de revisión: 4, Fecha de la revisión: 29 Jun 2016

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 22 de 2016, numeral 3.1.5.1., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el estudio adjuntado en la respuesta del auto por cuanto no se allegó el estudio en ayunas y con comidas frente al producto de referencia con la misma liberación (liberación prolongada), por lo cual no se da cumplimiento a los lineamientos establecidos en la Resolución 1124 de 2016 para medicamentos de liberación prolongada.

3.1.5.8. IBUPROFENO 600 mg, TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 20109150
Radicado : 2016060965
Fecha : 06/05/2016
Interesado : Pfizer S.A.S
Fabricante : Pfizer Canadá INC.

Composición: Cada comprimido oblongo bicapa contiene ibuprofeno 600 mg (200 mg de liberación inmediata/400 mg de liberación prolongada).

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones: Analgésico y antipirético

Contraindicaciones:

No ingerir este producto si usted presenta: úlcera péptica recurrente o activa; sangrado gastrointestinal (GI), enfermedad intestinal inflamatoria activa (como enfermedad de Crohn o colitis), pólipos nasales (inflamación interna de la nariz) o manifestaciones alérgicas tales como asma, anafilaxia (reacción alérgica severa y repentina, potencialmente mortal), urticaria, rinitis (congestión nasal o goteo nasal posiblemente debido a alergias), erupción cutánea u otros síntomas alérgicos, deshidratación (pérdida importante de fluidos) debida a vómitos, diarrea o escasa ingesta de líquidos, diagnóstico de hipertensión arterial severa o padecimiento de arteriopatía coronaria severa; hepatopatía o nefropatía severa; lupus eritematoso sistémico o si está embarazada o lactando; si está consumiendo ácido acetilsalicílico (ASA) o cualquier otro medicamento antiinflamatorio no esteroideo (AINE), lo que incluye cualquier otro producto con ibuprofeno; si presenta o ha presentado alergia/hipersensibilidad a ASA, ibuprofeno, otros salicilatos, u otros medicamentos AINE o cualquiera de sus ingredientes

Precauciones y Advertencias:

Antes de ingerir este producto consulte a su médico si padece lo siguiente: úlcera péptica actual o previa, diabetes, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, cardiopatía o enfermedad tiroidea, asma, nefropatía o hepatopatía, glaucoma, trastorno de coagulación sanguínea (como la hemofilia), cualquier otra enfermedad seria, o si está recibiendo atención médica por cualquier afección seria, está embarazada o lactando, o está tomando cualquier otro medicamento, incluidos los medicamentos de venta libre.

Administrar con cuidado en adultos mayores. El uso continuo y a largo plazo puede aumentar el riesgo de sufrir infarto de miocardio o evento cerebro vascular. Los efectos secundarios pueden minimizarse administrando la dosis mínima durante el menor período de tiempo. Consulte a su médico si la fiebre persiste por más de 3 días o el dolor persiste por más de 5 días.

Manténgase fuera del alcance de los niños. Este empaque contiene suficiente medicamento como para causarle daño a un niño. En caso de sobredosis, contacte a su médico o al Centro de Control Toxicológico inmediatamente, incluso si no presenta síntomas

Reacciones adversas:

Dolor abdominal, acidez gástrica, náuseas Dolor abdominal, acidez gástrica, náuseas o vómitos, meteorismo, diarrea o estreñimiento, tinnitus o zumbido en los oídos, nerviosismo, insomnio, mareos o cualquier cambio en la visión, picazón, retención de líquidos, disnea, sibilancia, cualquier problema respiratorio u opresión en el pecho, urticaria, inflamación o picazón, erupciones cutáneas, enrojecimiento de la piel, ampollas, vómito con sangre, heces negras o con sangre, ictericia (ojos o piel de color amarillento a causa de problemas hepáticos).

Interacciones:

No ingerir este producto si está tomando:

- Dosis baja diaria de ASA (81 mg-325 mg) sin consultar a un médico. El ibuprofeno puede interferir con los beneficios preventivos del ASA.
- ASA u otro medicamento antiinflamatorio.

Consulte a su médico si está tomando otro medicamento (ya sea recetado o no) como cualquiera de los siguientes (NO es una lista completa):

Acetaminofén, anticoagulantes (diluyentes sanguíneos), digoxina, insulina y antidiabéticos orales, diuréticos, metotrexato, litio, medicamentos unidos proteínas que incluyen probenecid, tiroxina, antibióticos (como ciclosporina), fenitoína, corticosteroides o benzodiazepinas, otros medicamentos

AINE o medicamentos para la hipertensión arterial

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos ≥ 18 años: tomar 1 tableta cada 12 horas según necesidad. No ingerir más de 2 tabletas en 24 horas, a menos que el médico lo indique. No usar el medicamento durante más de 3 días para fiebre o más de 5 días para aliviar dolor. No consumir más de la dosis indicada ni más de 1 tableta a la vez. No triturar, masticar ni disolver la tableta.

NO debe suministrarse a pacientes menores de 18 años de edad ya que NO se ha determinado su efectividad y seguridad

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta Libre

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

- Evaluación farmacológica
- Información para prescribir según CDS 1.0 de Febrero 12 de 2015
- Aprobación de Bioequivalencia

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.

3.1.5.9 TADALAFILO

Expediente : 20095152
Radicado : 2015085658 / 2017046438
Fecha : 04/04/2017
Interesado : Tecnoquimicas S.A.

Composición: Cada Tableta Orodispersable contiene 20mg de Tadalafil

Forma Farmacéutica: Tableta Orodispersable

Indicaciones: Tratamiento de la disfunción eréctil.

Contraindicaciones: Alergia al Tadalafil o cualquiera de los componentes de la fórmula. Pacientes que estén utilizando medicamentos que contengan mononitratos o dinitrato de isosorbide o parches de nitroglicerina (o cualquier forma de nitrato orgánico). Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática.

Precauciones y advertencias:

No se deben utilizar en hombres con enfermedades cardíacas para los que la Actividad sexual no está aconsejada. Si se produce disminución o pérdida repentina de la visión se debe suspender el uso del medicamento. Hay un riesgo aumentado de neuropatía óptica isquémica no arterítica con su uso. Usar con precaución en pacientes con enfermedades que les puedan predisponer al priapismo o en pacientes con deformaciones anatómicas del pene. No se recomienda su uso con otros medicamentos indicados en la disfunción eréctil.

Se debe tener cuidado en pacientes que estén tomando bloqueadores alfa adrenérgicos, como la doxazosina, dado que una administración simultánea puede producir una hipotensión sintomática.

Riesgo potencial de pérdida súbita de la audición. Riesgo Potencial de generar disminución o pérdida repentina de la visión.

Reacciones adversas:

Los eventos adversos de los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 se pueden anticipar de acuerdo a la ubicación y función de la fosfodiesterasa afectada. El evento adverso más frecuente es cefalea y enrojecimiento facial. Entre los eventos adversos cardiovasculares han sido descritos angina de pecho, hipotensión, hipertensión arterial, infarto agudo del miocardio, hipotensión ortostática, palpitaciones, síncope y taquicardia. Entre los dermatológicos se han incluido la aparición de prurito, erupción cutánea y sudoración. Los eventos adversos relacionados con el sistema digestivo han incluido dispepsia, diarrea, boca seca, disfagia, esofagitis, reflujo gastroesofágico, gastritis, náuseas, dolor abdominal y vómito, alteraciones de la función hepática tales como aumento de los niveles séricos de la enzima γ -glutamilo transaminasa (GGT). En el sistema genitourinario se ha encontrado la aparición de erecciones súbitas y priapismo.

En el sistema musculoesquelético se han reportado mialgias, artralgias y cervicalgias. Los eventos adversos respiratorios han incluido congestión nasal, disnea, epistaxis, faringitis, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior y bronquitis. En el sistema nervioso se han incluido dolor de cabeza, mareo, hipoestesia, insomnio, parestesia, somnolencia, migraña y vértigo.

Los eventos adversos oftalmológicos incluyen visión borrosa, cambios en la visión a color, conjuntivitis (incluyendo hiperemia conjuntival), dolor ocular, aumento del lagrimeo e hinchazón de los párpados. Es de resaltar la relación que se ha encontrado en estudios postcomercialización entre los inhibidores de la fosfodiesterasa 5, incluyendo al tadalafilo, y la aparición de neuropatía óptica isquémica anterior, una causa de disminución de la visión que puede producir pérdida permanente de la visión. También han sido reportados la aparición de astenia, edema facial, fatiga, dolor en una extremidad, disminución o pérdida repentina de la audición y reacciones de hipersensibilidad que han incluido el síndrome de Stevens-Johnson y la dermatitis exfoliativa. La experiencia postcomercialización ha incluido la aparición de convulsiones y amnesia global transitoria.

Interacciones:

El Tadalafilo se metaboliza principalmente por el citocromo CYP3A4 lo que supone interacciones importantes con inhibidores o inductores enzimáticos de esta vía metabólica. A continuación se describen las interacciones más importantes.

Efectos aditivos hipotensores

Se pueden presentar efectos hipotensivos aditivos con el consume simultáneo de alcohol, amlodipino, diltiazem, metoprolol, clonidina, doxazosina, enalapril, otros inhibidores de la fosfodiesterasa 5 y diuréticos. El uso de donantes de óxido nítrico como el dinitrato de isosorbide y el mononitrato de isosorbide están absolutamente contraindicados; al ser administrados con Tadalafilo pueden tener un efecto aditivo vasodilatatorio potencialmente fatal. En caso de ser necesario el uso de estos fármacos, se recomienda esperar 72 horas desde la última dosis de Tadalafilo.

Interacciones con CYP3A4

Aumentan los niveles de Tadalafilo por inhibición del CYP3A4 el uso simultáneo con antiácidos, Antimicóticos azólicos como ketoconazol, carbamazepina, cimetidina, ciclosporina, dasatinib, dronedarona, fluvoxamina, inhibidores de la proteasa, inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósido, metronidazol, jugo de Uva, sertralina, zafirlukast, eritromicina. Disminuyen los niveles de Tadalafilo el consumo simultáneo con deferasirox, desipramina, dexametasona, fenitoína, fenobarbital, griseofulvina, rifampicina.

Vía de Administración: Oral.

Dosificación: Disfunción eréctil dosis única: La dosis inicial de Tadalafilo es de 5 mg previo a la relación sexual; puede llegar a utilizarse una dosis de hasta 20 mg dependiendo de la eficacia y la tolerancia. Se recomienda tomar la tableta con un mínimo de media hora de anticipación a la relación sexual.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017000708, emitido mediante Acta No. 19 de 2015, numeral 3.1.5.5, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación Farmacológica de la nueva forma farmacéutica.
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 2015085658

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.

3.1.5.10. INMUKEM

Expediente : 20109204
Radicado : 2016061573

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

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

Forma farmacéutica: Polvo oral para reconstituir a suspensión

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

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

Precauciones y Advertencias:

Toxicidad Embrifetal:

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

Prevención de la exposición en embarazo y planeación:

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

Linfoma y Malignidad:

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

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

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

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

Combinación con otros agentes Inmunosupresores:

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

Infecciones Graves:

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

Infecciones Virales Nuevas o Reactivadas:

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

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

LMP, que a veces es mortal, comúnmente se presenta con hemiparesia, apatía, confusión, deficiencias cognitivas, y ataxia. Los factores de riesgo para LMP incluyen el tratamiento con terapias inmunosupresoras y deterioro de la función

inmune. En pacientes inmunodeprimidos los médicos deben considerar la LMP

en el diagnóstico diferencial de pacientes que reportaron síntomas neurológicos y la consulta con un neurólogo debe ser considerada como clínicamente indicado.

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

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

Neutropenia:

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

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

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

Aplasia Pura de Células Rojas (APCR):

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

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

injerto en riesgo.

Embarazo:

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

La planificación del embarazo:

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

Desórdenes Gastrointestinales:

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

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

Pacientes con Insuficiencia Renal:

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

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

controlados de prevención del rechazo renal, hubo 298 de 1483 pacientes (20%) con función retardada del injerto.

Aunque los pacientes con función retardada del injerto tienen una mayor incidencia de ciertos eventos adversos (anemia, trombocitopenia, hiperpotasemia) que los pacientes sin retraso funcional del injerto, estos eventos no fueron más frecuentes en los pacientes que recibían micofenolato de mofetilo que en los que recibían azatioprina o placebo. No se recomienda el ajuste de la dosis para estos pacientes; sin embargo, deben ser observados cuidadosamente.

Infecciones en Pacientes con Trasplante Cardíaco:

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

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

Reacciones adversas:

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

Micofenolato de mofetilo oral:

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

Geriatría:

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

Los datos de seguridad son resumidos abajo para todas las pruebas controladas en pacientes de trasplante renal (2 pruebas), cardíaco (1 prueba, y hepático (1 prueba).

Aproximadamente 53% de los pacientes renales, 65% de los pacientes cardíacos, y 48% de los pacientes hepáticos han sido tratados por más de un año.

Interacciones:

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

Aciclovir:

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

Antiácidos con hidróxidos de magnesio y aluminio:

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

Inhibidores de la bomba de protones (PPIs):

Se ha reportado que la coadministración de PPIs (e.g., lansoprazol, pantoprazol) en dosis única a voluntarios sanos, y de múltiples dosis a pacientes de trasplantes que reciben micofenolato de mofetilo, reduce la exposición al ácido micofenólico (MPA). Una reducción aproximada de 30 a 70% en el C_{max} y de 25% a 35% en el AUC del MPA ha sido observada, posiblemente debido a la baja de la solubilidad del MPA en un pH gástrico mayor. El impacto clínico de la exposición reducida al

MPA en el rechazo de órganos no ha sido establecido en pacientes de trasplante que reciben PPIs y micofenolato de mofetilo. Puesto que la relevancia clínica no se ha establecido, los PPIs deben usarse con precaución cuando se coadministran a pacientes que estén siendo tratados con micofenolato de mofetilo.

Colestiramina:

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

Ciclosporina:

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

Ganciclovir:

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

insuficiencia renal, como sucede con las concentraciones de ganciclovir, los dos medicamentos competirán por secreción tubular lo que puede incrementar aún más las concentraciones de ambos medicamentos.

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

Contraceptivos orales:

Un estudio de coadministración de micofenolato de mofetilo (1 g dos veces al día) y contraceptivos orales combinados que contuvieran etinilestradiol (0.02 mg a 0.04 mg) y levonorgestrel (0.05 mg a 0.20 mg), desogestrel (0.15 mg) o gestodeno (0.05 mg a 0.10 mg) fue conducido en 18 mujeres con soriasis a lo largo de 3 ciclos menstruales consecutivos. El AUC (0-24h) promedio fue similar para el etinilestradiol y el 3-keto desogestrel; sin embargo, el AUC(0-24h) promedio de levonorgestrel decreció significativamente en alrededor de 15%. Existió una gran variabilidad entre pacientes (%CV en el rango de 60% a 70%) en los datos, especialmente para el etinilestradiol. Los niveles séricos promedio de LH, FSH y progesterona no fueron afectados significativamente. El micofenolato de mofetilo puede no tener ninguna influencia en la acción supresora de la ovulación de los contraceptivos orales estudiados. Se recomienda coadministrar micofenolato de mofetilo con contraceptivos hormonales (eg, píldora de control de maternidad, parche transdérmico, anillo vaginal, inyección, e implante) con cuidado y usar métodos contraceptivos de barrera adicionalmente.

Sevelamer:

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

Trimetoprima/sulfametoxazol:

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

Norfloxacin y metronidazol:

Después de la administración de una dosis única de micofenolato de mofetilo (1 g) a 11 pacientes voluntarios sanos en el día 4 de una serie de 5 días de una combinación de norfloxacin y metronidazol, el AUC(0-48h) del MPA promedio se redujo significativamente en 33% comparado con la administración de micofenolato de mofetilo únicamente ($p < 0.05$). Por lo tanto, no se recomienda que el micofenolato de mofetilo sea dado junto a la combinación de norfloxacin y metronidazol. No hubo efecto significativo en el AUC(0-48h) del MPA promedio cuando el micofenolato de mofetilo fue administrado concomitantemente con norfloxacin o metronidazol por separado. El AUC(0-48h) del MPA ($\pm$ SD) luego de la coadministración de micofenolato de mofetilo con norfloxacin o metronidazol por separado fue 48.3 ($\pm$ 24) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ y 42.7 ($\pm$ 23) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, respectivamente, en comparación con 56.2 ($\pm$ 24) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ luego de la administración de micofenolato de mofetilo únicamente.

Ciprofloxacina y amoxicilina más ácido clavulánico:

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

Rifampina:

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

Otras interacciones:

El valor medido para el aclaramiento renal del MPAG indica que la remoción ocurre por secreción tubular renal así como por filtración glomerular. En

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

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

Vacunas vivas:

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

Dosificación y Grupo Etario:

Transplante Renal:

Adultos:

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

Pediátricos (3 meses a 18 años de edad):

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

Trasplante Cardíaco:

Adultos

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

Trasplante Hepático:

Adultos:

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

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

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

Pacientes con insuficiencia hepática:

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

Geriátricos:

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

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016012834 emitido mediante Acta No. 22 de 2016, numeral 3.1.5.1 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

-Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica

-Inserto radicado bajo número 2016061573

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

3.1.6. EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA CONCENTRACIÓN

3.1.6.1. LOVIR R

Expediente : 20120811
Radicado : 2016182011 / 2017075488
Fecha : 30/05/2017
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 400 mg de lopinavir + 100 mg de ritonavir

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Idealmente, la selección de un régimen de terapia antirretroviral debe ser individualizado, de acuerdo a las necesidades de cada paciente, teniendo en cuenta factores como tolerabilidad, régimen de dosificación diaria y cantidad de tabletas a tomar, interacción con otros medicamentos, resistencia primaria a fármacos, comorbilidades asociadas, perspectiva futura de embarazo, y otros factores tales como la conservación de los medicamentos y su costo (1).

Los inhibidores de proteasa potenciados, como la combinación lopinavir/ritonavir, en combinación con otros antirretrovirales, usualmente dos inhibidores nucleótidos de la transcriptasa reversa (2), están indicados para el tratamiento de la infección por VIH-1 en adultos, adolescentes y niños (1,2,3), tanto en pacientes naïve como en pacientes con exposición previa a otros antirretrovirales (1,10).

En pacientes adultos naïve(2),lopinavir/ritonavir (q.d o b.i.d) en conjunción con tenofovir fumarato y emtricitabina o lamivudina es un tratamiento alternativo, así como en combinación con abacavir y lamivudina o emtricitabina (esta última combinación solo en pacientes con HLA-B5701 negativo) (2).

En pacientes pediátricos ≥ 14 días de vida postnatal, y menores de 3 años de edad, es tratamiento preferido de primera línea (11,12), independientemente del estado de exposición a los inhibidores no nucleótidos de la transcriptasa inversa

Lopinavir/ritonavir puede ser utilizado alternativamente, diario o dos veces al día como monoterapia en pacientes con intolerancia a los ITIAN, o resistencia a

TARGA (1), o ante documentada frecuente interrupción de esta terapia (13), y aun como terapia de mantenimiento (14), siempre y cuando no exista historia de falla virológica con inhibidores de proteasa, la carga viral haya permanecido al menos durante seis meses en nivel indetectable (13,14) (<50 copias/mm³) (13), y no tengan infección crónica con virus de hepatitis B (13).

Contraindicaciones:

Dado que lopinavir/ritonavir es un inhibidor de la CYP3A, no debe ser coadministrado con fármacos que dependan de esta vía enzimática para su eliminación, por el riesgo de incremento de sus niveles plasmáticos a niveles potencialmente nocivos y aun letales (1,3,4). Así mismo, está contraindicada su utilización con otros inhibidores de proteasa, por la potencial reducción en las concentraciones de lopinavir a niveles que comprometan su efectividad virológica, y conlleven aún resistencia directa y cruzada (1,3).

Lopinavir/ritonavir esta así mismo contraindicado en pacientes con hipersensibilidad demostrada (particularmente del tipo Stevens-Johnson o eritema multiforme) a sus componentes (1,2,3), y en pacientes con insuficiencia hepática severa (1,2).

Tabla 1. Medicamentos contraindicados en coadministración con lopinavir/ritonavir (2,3,4)

Clase	Producto	Efecto
Antagonistas de receptores alfa-1 adrenérgicos	Alfluzosina	Riesgo de hipotensión
Anitarrítmicos	Amiodarona	Riesgo de arritmias u otros EA serios
Antibióticos	Ácido fusídico	Incremento en niveles plasmáticos del antibiótico
Antihistamínicos	Astemizol, terfenadina	Riesgo de arritmias

Antipsicóticos/neurolépticos	Pimozida	Riesgo de eventos adversos hematológicos serios
	Quetiapina	Riesgo de coma
Alcaloides ergotamínicos	Dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina	Riesgo de vasoespasmos e isquemia en extremidades y otros tejidos
Procinéticos gastrointestinales	Cisaprida	Riesgo de arritmias
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	Lovastatina, Simvastatina	Riesgo de miopatía y rabdomiólisis
Inhibidores de la fosfodiesterasa	Avanafil	Aumento 13 veces de su ABC
	Sildenafil	Riesgo de hipotensión, síncope, anormalidades visuales y erección prolongada
	Vardenafil	Incremento en niveles plasmáticos

Hipnótico-sedantes	Midazolam oral, triazolam	Riesgo de sedación extrema y aún depresión respiratoria
Productos herbales	St. John's Worth	Reducción de las concentraciones plasmáticas de lopinavir/ritonavir

Precauciones y advertencias:

Con la administración de lopinavir/ritonavir se ha observado la aparición de pancreatitis, incluyendo la asociada a elevaciones marcadas de los triglicéridos como factor de riesgo (2,3,4), que per se está ya incrementado en pacientes con VIH avanzado. Así, síntomas como náuseas, vómitos, dolor abdominal o normalidades en los parámetros de laboratorio (lipasa, amilasa), deben llevar a considerar como diagnóstico pancreatitis y evaluar la suspensión del tratamiento con lopinavir/ritonavir (2,3,4).

En pacientes con hepatitis B o C concomitante, o elevación preexistente de las transaminasas, se incrementa el riesgo de descompensación hepática con lopinavir/ritonavir, presentándose reportes de disfunción hepática, incluso fatal (2,3,4), en especial en pacientes con VIH avanzado, polimedicados y en el contexto de hepatitis crónica o cirrosis, así como con evidencia de elevación de las transaminasas, con o sin elevación de la bilirrubina (2,3,4).

Por lo tanto, se debe realizar monitoreo de laboratorio de función hepática antes de iniciar la terapia y durante el tratamiento con lopinavir/ritonavir (2,3,4).

También se han reportado, en estudios posmercado, anomalías de la conducción cardíaca con lopinavir/ritonavir, con prolongación del intervalo QT y torsión de punta (2,3).

Por lo tanto, lopinavir/ritonavir no debe ser administrado en pacientes con anomalías congénitas del intervalo QT o condiciones (como hipokalemia) o medicaciones que propicien su prolongación (2,3).

Lopinavir/ritonavir debe ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedad estructural cardíaca, anormalidades de la conducción, enfermedad isquémica o cardiomiopatías, así como en coadministración con bloqueadores de los canales de calcio, beta bloqueadores, digoxina y atazanavir, dado que se ha reportado prolongación del intervalo PR en algunos pacientes (2,3,4), incluso reportes aislados de bloqueo aurículo ventricular de segundo y tercer grado(2,4).

En estudios posmercadeo, se han observado casos de diabetes mellitus de novo, exacerbación de diabetes preexistente, hiperglicemia, e incluso cetoacidosis, en pacientes con VIH recibiendo inhibidores de la proteasa (2,3), requiriendo aun iniciación o ajuste de insulina o agentes hipoglicemiantes orales (2,3), por lo cual es recomendable el monitoreo de parámetros glicémicos durante el tratamiento con lopinavir/ritonavir (2).

En asociación con la terapia antirretroviral, se ha reportado el síndrome de reconstitución inmune, desarrollando una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas residuales o indolentes (p.e Mycobacterium avium, citomegalovirus, neumonía por Pneumocystis jirovecii, o tuberculosis), con condiciones clínicamente serias que ameriten tratamiento, y que en general se desarrollan en las primeras semanas a meses de terapia, así como, de manera más variable, desórdenes autoinmunes como enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barré.

El tratamiento con lopinavir/ritonavir ha resultado en incremento en las concentraciones séricas de colesterol total y triglicéridos, razón por la cual se recomienda el monitoreo paraclínico de los parámetros lipídicos antes y durante la terapia, así como un manejo apropiado de las dislipidemias de estar presentes, teniendo en cuenta las interacciones con los fármacos inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

En pacientes con hemofilia A y B y VIH tratados con inhibidores de la proteasa, se ha reportado incremento del riesgo de sangrado, hematomas de piel espontáneos y aun hemartrosis, si bien una relación causal directa no ha sido establecida.

Dado que el clearance renal de lopinavir/ritonavir es insignificante, no se espera un incremento de sus concentraciones en pacientes con insuficiencia renal.

En pacientes con leve a moderada alteración de la función hepática, se ha observado un incremento en aproximadamente 30 % de la exposición a lopinavir, que sin embargo no se espera sea de relevancia clínica. Sin embargo, dado que lopinavir/ritonavir es principalmente metabolizado en el hígado, se debe tener precaución.

Embarazo y lactancia:

Es importante tener en cuenta el tratamiento antirretroviral en pacientes gestantes con VIH, para reducir consecuentemente el riesgo de transmisión vertical al feto, considerando tanto los estudios preclínicos en animales como los estudios observacionales desde la experiencia clínica(4).

Los datos disponibles en la vigilancia posmercado, desde la base de Registro de Antirretrovirales en el Embarazo, teniendo como base la información en 1000 pacientes expuestas a lopinavir/ritonavir, no han mostrado diferencia en el riesgo de defectos de nacimiento en comparación con el riesgo general de 2.7 % en la población de referencia, por lo cual en términos clínicos el riesgo de malformaciones en humanos se considera improbable.

Al decidir la iniciación de tratamiento con lopinavir/ritonavir en el embarazo, se debe considerar la apropiada dosis, y en particular, que la dosificación aunque die no está recomendada.

Con respecto a la lactancia, los estudios en animales han revelado que lopinavir se excreta en la leche; debe ser seguida la regla general de no recomendar la lactancia en madres con VIH por el riesgo de transmisión de la infección.

Reacciones adversas:

Desde estudios fase II y IV, en más de 2600 pacientes, en variados regímenes de tratamiento con lopinavir/ritonavir, algunos incluyendo ITIAN y ITINN, los eventos adversos más reportados fueron diarrea, náuseas y vómito, especialmente al inicio del tratamiento, así como posible redistribución grasa y anomalías de los lípidos, tales como hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia, que pueden presentarse en fases más avanzadas del tratamiento. Los eventos adversos reportados llevaron a la discontinuación en alrededor de 7 % de los sujetos en los distintos ensayos.

La incidencia de diarrea, en estudios evaluados a las 48 y a las 96 semanas, fue significativamente mayor en la dosificación una vez al día de lopinavir/ritonavir (16 %) en comparación con el esquema de dos veces al día (5 %) ($p < 0.05$).

A continuación se resumen los eventos adversos, de carácter al menos moderado a severo, reportados tanto en los estudios clínicos con lopinavir/ritonavir, como desde los estudios posmercado, y teniendo en cuenta los clasificados como muy comunes ($> 1/10$), y comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco comunes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) y de incidencia desconocida (no estimado desde los datos disponibles)(4).

con su respectiva frecuencia relativa reportada (que no representa el riesgo de la presentación del evento):

Tabla 2. Eventos adversos reportados para lopinavir/ritonavir (3,4)

Sistema	Evento adverso reportado	Clasificación ⁽⁴⁾	Frecuencia relativa ⁽³⁾
Gastrointestinal	Diarrea	Muy común	19.5 %
	Nausea	Muy común	10.3 %
	Dolor abdominal (epigástrico e hipogástrico)	Común	6.1 %
	Pancreatitis	Común	1.7 %
	Gastroenteritis y colitis	Común	2.5 %

	Distensión abdominal	Común	1.3 %
	Reflujo gastrointestinal	Común	1.5 %
	Dispepsia	Común	2.0 %
Infecciones	Infecciones del tracto respiratorio superior	Muy común	13.9 %
	Infecciones de piel (celulitis, foliculitis, forúnculos)	Común	3.3 %
	Infecciones del tracto respiratorio inferior	Común	7.7 %
Sistema hematopoyético y linfático	Anemia	Común	2.1 %
	Leucopenia o neutropenia	Común	1
	Linfadenopatía	Común	1.3 %
Sistema Inmunológico	Hipersensibilidad (urticaria y angioedema)	Común	2.7 %
	Síndrome de reactivación inmune	Poco común	0.1 %

Desordenes metabólicos y nutricionales	Desordenes de la glicemia (incluyendo diabetes mellitus)	Común	1.1 %
	Hipertrigliceridemia	Común	6.2 %
	Hipercolesterolemia	Común	7.4 %
	Disminución de peso	Común	2.3 %
	Disminución del apetito	Común	2.0 %
Sistema Nervioso Central	Cefalea (Incluida migraña)	Común	6.3 %
	Neuropatía (incluyendo periférica)	Común	2.0 %
	Mareo	Común	1.7 %
	Insomnio	Común	3.8 %
Sistema Cardiovascular	Hipertensión	Poco común	1.8 %
	Trombosis venosa profunda	Poco común	0.7 %
Desordenes hepatobiliares	Hepatitis (incluyendo aumento de enzimas hepáticas)	Común	3.5 %
	Esteatosis hepática	Poco común	0.1 %

Piel	Rash (incluyendo Maculopapular, dermatitis, eczema, prurito)	Común	3.8 %
	Sudores nocturnos	Común	1.6 %
	Lipodistrofia (incluyendo emaciación facial)	Sin dato	2.2 %
Sistema musculoesquelético y tejido conectivo	Mialgias	Común	1.8 %
	Dolor musculoesquelético (incluyendo artralgia y dolor lumbar)	Común	6.4 %
	Debilidad muscular	Común	1.3 %
Sistema genitourinario	Disminución de la depuración de creatinina	Poco común	1.2 %
	Nefritis	Poco común	0.1 %
Sistema reproductivo	Disfunción eréctil	Común	1.7 %
	Desordenes menstruales	Común	1.7 %

General	Fatiga (incluida astenia)	Común	7.6 %
Psiquiátricos	Ansiedad	Común	3.9 %

Interacciones:

Las interacciones de lopinavir/ritonavir son significativas en términos de su cantidad y magnitud, pudiendo resultar en reacciones adversas, aun potencialmente fatales, y en pérdida de la eficacia terapéutica y emergencia de resistencia (1), por lo cual se recomienda evaluación cuidadosa antes de iniciar el tratamiento y en la coadministración de otros medicamentos.

Es importante señalar que los estudios no demuestran una interacción clínicamente significativa entre lopinavir/ritonavir y desipramina, pitavastatina, pravastatina, estavudina, lamivudina, omeprazol, raltegravir o ranitidina, así como no se espera interacción con dapsona, trimetoprim/sulfametoxazol, azitromicina, eritromicina o fluconazol.

Tabla 3. Interacciones medicamentosas de lopinavir/ritonavir

Clase	Medicamento	Efecto farmacológico	Observaciones clínicas
Inhibidores de	Fosamprenavir/ ritonavir	↓ amprenavir ↓ lopinavir	Incremento en tasas de eventos adversos, dosis seguras y eficaces no establecidas en esta coadministración

Proteasa	Indinavir	↑ indinavir	Reducir indinavir a 600 mg b.i.d
	Nelfinavir	↑ nelfinavir ↓ lopinavir	No administrar LPV/r q.d con nelfinavir
	Saquinavir	↑ saquinavir	Dosis de saquinavir 1000 mg b.i.d en coadministración con LPV/r
Antagonista de CCR5	Maraviroc	↑ Maraviroc	Dosis de maraviroc 150 mg
Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa	Etravirina	↓ Etravirina	No requiere ajuste de dosis
	Efavirenz	↓ lopinavir	Incrementar dosis de LPV/r, b.i.d; no debe ser administrada q.d
	Nevirapina	↓ lopinavir	Incrementar dosis de LPV/r, b.i.d; no debe ser administrada q.d
	Delavirdina	↑ lopinavir	Dosis no establecida

	Rilpivirina	↑ rilpivirina	No requiere ajuste de dosis
Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa	Didanosina		Administrar sin los alimentos las tabletas de LPV/r
	Tenofovir	↑ tenofovir	Monitoreo para reacciones adversas con tenofovir
	Abacavir	↓ abacavir	Por inducción de la glucuronidación, significancia clínica desconocida
	Zidovudina	↓ zidovudina	Por inducción de la glucuronidación, significancia clínica desconocida
Antiarrítmicos	Amiodarona, lidocaina sistémica, quinidina	↑ antiarrítmicos	Precaución y de ser posible monitoreo de concentración de antiarrítmicos

Terapia contra el cáncer	Vincristina, vinblastina, dasatinib, nilotinib	↑ agentes anticáncer	Potencial aumento de eventos adversos de agentes anticáncer; con vincristina y vinblastina, considerar temporal suspensión de LVP/r ante efectos gastrointestinales o hematológicos
Anticoagulantes	Warfarina, rivaroxaban	↑ rivaroxaban	Monitorizar INR (International Normalized Ratio), evitar uso con rivaroxaban
Anticonvulsivantes	Lamotrigina	↑ lamotrigina	Puede requerirse aumento de dosis de lamotrigina y valproato; ideal monitorizar concentraciones
Antidepresivos	Bupropión	↓ bupropion y metabolitos activos	Monitorizar respuesta clínica a bupropión

	Trazodona	↑ trazodona	Vigilar efectos adversos tales como náusea, mareo, hipotensión y síncope, considerar reducir dosis de trazodona
Antibióticos	Claritromicina	↑ claritromicina	Ajuste de dosis en 50 % a 75 % en pacientes con alteración renal
Antifúngicos	Ketoconazol, itraconazol, voriconazol	↑ ketoconazol ↑ itraconazol ↓ voriconazol	No se recomienda sin embargo incrementar dosis de ketoconazol e itraconazol
Antigotosos	Colchicina	↑ colchicina	No se recomienda el uso de colchicina concomitantemente a LPV/r en insuficiencia renal. Ajuste de esquemas en profilaxis de gota
	Rifabutin	↑ rifabutin	Reducir dosis de rifabutin al menos en 75 %

Antimicobacteriales	Rifampicina	↓ lopinavir	Posible pérdida de respuesta virológica y emergencia de resistencia
Benzodiacepinas	Midazolam parenteral	↑ midazolam	Monitoreo estrecho de sedación y depresión respiratoria
Anticonceptivos	Etinilestradiol	↓ etinilestradiol	Recomendados métodos alternativos o complementarios de contracepción
Corticosteroides	Budesonina, dexametasona, prednisona	↓ lopinavir ↑ glucocorticoides	Reducción de efectividad de LPV/r, considerar mayor posibilidad de efectos sistémicos de glucocorticoides a largo plazo
Bloqueadores de los canales de calcio dihidropiridínicos	Felodipina, nifedipina, nicardipina	↑ bloqueadores de calcio dihidropiridínicos	Precaución y monitoreo clínico

Antagonistas de los receptores de endotelina	Bosentan	↑ bosentan	Iniciar bosentan una vez al día o interdiario según tolerabilidad; iniciar LPV/r tras discontinuación de bosentan al menos por 36 horas, reasumir bosentan a los 10 días
Inhibidores de la Proteasa de VHC	Boceprevir	↓ lopinavir ↓ boceprevir	No se recomienda su coadministración
	Simeprevir	↑ simeprevir	No se recomienda su coadministración
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	Atorvastatina, rosuvastatina	↑ atorvastatina ↑ rosuvastatina	Utilizar atorvastatina en la menor dosis necesaria; titular rosuvastatina cuidadosamente y hasta la mínima dosis necesaria (máx. 10 mg q.d)
Inmunosupresores	Ciclosporina, tacrolimus, sirolimus	↑ inmunosupresores	Monitorizar niveles terapéuticos de inmunosupresores

Esteroides nasales o inhalados	Fluticasona, budesonida	↑ glucocorticoides	No recomendado su uso a menos que el beneficio supere con mucho el riesgo de efectos sistémicos de glucocorticoides
Agonistas betadrenérgicos de acción prolongada	Salmeterol	↑ salmeterol	No se recomienda su coadministración; riesgo de eventos cardiovasculares, prolongación del QT, palpitaciones y taquicardia sinusal
Analgésicos narcóticos	Metadona, fentanyl	↑ fentanyl ↓ metadona	Aumentar dosis de metadona; monitoreo estrecho por efectos adversos incluyendo depresión respiratoria potencialmente fatal

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario: Lopinavir/ritonavir puede ser administrada con o sin las comidas. Las tabletas deben ser ingeridas, nunca masticadas o partidas.

La dosis estándar recomendada de lopinavir/ritonavir es de 400/100 mg dos veces al día. En pacientes con menos de 3 mutaciones asociadas a lopinavir(1,3,4), este

inhibidor de proteasa potencializado puede ser administrado, como monoterapia, con dos tabletas en una sola toma para alcanzar 800/200 mg al día.

Se debe tener en cuenta que el régimen diario no se recomienda en combinación con carbamazepina, fenobarbital, o fenitoína, ni en combinación con efavirenz, nevirapina o nelfinavir (en este caso la dosis sugerida es de 500/125 mg, dos tabletas 200/50 mg + 1 tableta 100/25 mg b.i.d), o en pacientes gestantes, en las que el régimen b.i.d es siempre el indicado.

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. 2017005911 emitido con base en el Acta No. 05 de 2017 numeral 3.1.6.1., con fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto versión 01-2016
- Información para prescribir versión 01-2016
- Plan de gestión del riesgo

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 05 de 2017, numeral 3.1.6.1., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica del producto de la referencia debido a que el interesado no justificó con estudios el paso de dos tabletas a una ni el uso en monoterapia, el interesado aporta información que justifica la dosificación pero no su forma farmacéutica ni su uso en monoterapia.

3.1.6.2 ACETAMINOFÉN 325 mg + CAFEÍNA 65 mg

Expediente : 20132948
Radicado : 2017126136
Fecha : 01/09/2017
Interesado : Procaps S.A.

Composición: Cada capsula blanda de gelatina contiene 325mg de acetaminofén + 65mg de cafeína

Forma farmacéutica: Cápsula Blanda de gelatina

Indicaciones: Analgésico, antipirético

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al acetaminofén, cafeína o a cualquiera de sus componentes

Precauciones y advertencias: Si tiene un diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal consulte a su médico antes de tomar el producto. El riesgo de sobredosis es mayor en alcohólicos con enfermedad hepática no cirrótica. El consumo excesivo de té o de café simultáneamente con este producto puede producir irritabilidad y tensión. La velocidad de absorción del acetaminofén puede ser incrementada por la metoclopramida o domperidona y reducida por la colestiramina. El uso regular diario y prolongado de acetaminofén puede potencializar el efecto anticoagulante de la warfarina y otras cumarinas, incrementando el riesgo de sangrado. Dosis ocasionales no tienen efectos significativos. No tome este producto por más de 10 días para el dolor o por más de 3 días para la fiebre a menos que sea indicado por el médico. Si el dolor o la fiebre persisten o empeoran, o si se presentan nuevos síntomas, como edema o enrojecimiento, consulte a su médico.

Reacciones adversas: Durante la terapia con acetaminofén, se han reportado los siguientes eventos adversos: Reacciones de hipersensibilidad como anafilaxia, angioedema, erupciones cutáneas y urticaria, hepatotoxicidad, trastornos renales, edema laríngeo, hemorragia gastrointestinal, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y depresión de la médula ósea.

Interacciones: Existe la posibilidad de interacciones medicamentosas con el cloranfenicol, la fenitoína, la carbamazepina, el acenocumarol, la warfarina sódica y la zidovudina. Metoclopramida y Domperidona pueden incrementar la velocidad de absorción del acetaminofén, mientras Colestiramina la reduce.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario: Dosis recomendada: Adultos y niños mayores de 12 años: 1 cápsula blanda cada 4 a 6 horas, sin exceder de 6 Cápsulas en 24 horas. El intervalo mínimo de administración es de 4 horas. No exceda la dosis máxima recomendada.

Poblaciones especiales: No emplear en menores de 12 años

Condición de venta: Venta Libre

Historial comercial: No informa

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 del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada capsula blanda de gelatina contiene 325 mg de acetaminofén + 65 mg de cafeína

Forma farmacéutica: Cápsula Blanda de gelatina

Indicaciones: Analgésico, antipirético

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al acetaminofén, cafeína o a cualquiera de sus componentes

Precauciones y advertencias: Si tiene un diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal consulte a su médico antes de tomar el producto. El riesgo de sobredosis es mayor en alcohólicos con enfermedad hepática no cirrótica. El consumo excesivo de té o de café simultáneamente con este producto puede producir irritabilidad y tensión. La velocidad de absorción del acetaminofén puede ser incrementada por la metoclopramida o domperidona y reducida por la colestiramina. El uso regular diario y prolongado de acetaminofén puede potencializar el efecto anticoagulante de la warfarina y otras cumarinas, incrementando el riesgo de sangrado. Dosis ocasionales no tienen efectos significativos. No tome este producto por más de 10 días para el dolor o por más de 3 días para la fiebre a menos que sea indicado por el médico. Si el dolor o la fiebre persisten o empeoran, o si se presentan nuevos síntomas, como edema o enrojecimiento, consulte a su médico.

Reacciones adversas: Durante la terapia con acetaminofén, se han reportado los siguientes eventos adversos: Reacciones de hipersensibilidad como anafilaxia, angioedema, erupciones cutáneas y urticaria, hepatotoxicidad, trastornos renales, edema laríngeo, hemorragia gastrointestinal, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y depresión de la médula ósea.

Interacciones: Existe la posibilidad de interacciones medicamentosas con el cloranfenicol, la fenitoína, la carbamazepina, el acenocumarol, la warfarina sódica y la zidovudina. Metoclopramida y Domperidona pueden incrementar

la velocidad de absorción del acetaminofén, mientras Colestiramina la reduce.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario: Dosis recomendada: Adultos y niños mayores de 12 años: 1 cápsula blanda cada 4 a 6 horas, sin exceder de 6 Cápsulas en 24 horas. El intervalo mínimo de administración es de 4 horas. No exceda la dosis máxima recomendada.

Poblaciones especiales: No emplear en menores de 12 años

Condición de venta: Venta Libre

Norma Farmacológica. 19.4.0.0.N40

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.

3.1.6.3 NEUROBION® 5000

Expediente : 20134084
Radicado : 2017137377
Fecha : 22/09/2017
Interesado : Merck S.A

Composición: Cada tableta recubierta contiene 100mg de Mononitrato de tiamina (B1) + 100mg de Clorhidrato de piridoxina (B6) + 5000mcg de Cianocobalamina (B12)

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: Tratamiento y prevención de la neuropatía periférica y deficiencia de vitaminas B1, B6 y B12.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes

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: 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 L-DOPA. 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 furosemda 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: 1 o 2 tabletas recubiertas al día adulto

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial: El producto se comercializa desde 1972, y se encuentra en los siguientes países: Brasil, Indonesia, Macao, Hong Kong, Perú, Filipinas.

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 debe allegar información clínica referente a la utilidad de la asociación en las concentraciones propuestas en las indicaciones solicitadas. Adicionalmente, como el mismo interesado indica que la neuropatía periférica es un síndrome clínico complejo de diversa etiología, por tanto la Sala considera que debe allegar información clínica adecuada para cada una de las causas conocidas.

Interacciones: No hay datos disponibles sobre la interacción con otros fármacos.

Se contraindica su uso concomitante con preservativos y diafragmas de látex por riesgo de ruptura de éstos. No se recomienda aplicar junto a espermicidas ya que sertaconazol tiene el potencial de inactivar los segundos

Vía de administración: Vaginal

Dosificación y Grupo etario: Administración y Posología: Aplicar un óvulo vaginal preferentemente por la noche, antes de acostarse, con el fin de favorecer la acción local y la absorción vaginal.

Grupo Etario: Mujeres adolescentes y mujeres adultas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial: Comercializado en España, Óvulo 500 mg, indicado en candidiasis vulvovaginal

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 allegada mediante radicado No. 2017148277

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

Composición: Cada ovulo contiene 500mg de Sertaconazol

Forma farmacéutica: Óvulos

Indicaciones: Tratamiento de la micosis vulvo-vaginal, en especial de la Candidiasis

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los antimicóticos del grupo Imidazol o a uno de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Precauciones y Recomendaciones:

- Se recomienda identificar y eliminar los factores predisponentes del surgimiento y desarrollo de los hongos en la vagina.
- Cuando existe infección simultánea en labios externos e internos, debe llevarse a cabo un tratamiento local adicional con un antifúngico crema.
- El tratamiento puede llevarse a cabo durante la menstruación.
- Durante el tratamiento, la paciente debe abstenerse de tener relaciones sexuales.
- Para evitar la reinfección urogenital, se debe considerar el tratamiento simultáneo de la pareja sexual.
- Su uso simultáneo con anticonceptivos de barrera aumenta el riesgo de falla de éstos (rotura del preservativo o diafragma).

Advertencias:

Producto de uso delicado que solo debe ser administrado bajo control facultativo.

Reacciones adversas: Se ordenan las frecuencias estimadas para reacciones adversas de acuerdo con el siguiente criterio: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy rara ($\geq 1/10.000$). Frecuentes: Sensación de quemazón uretral, cistitis, prurito vaginal, vaginitis. Raras: Hipersensibilidad, cefalea. Se debe suspender el tratamiento, en caso de que el paciente experimente algún episodio intenso de cefalea, irritación y/o hipersensibilidad.

No se han reportado eventos adversos serios con el uso de esta presentación.

Interacciones: No hay datos disponibles sobre la interacción con otros fármacos.

Se contraindica su uso concomitante con preservativos y diafragmas de látex por riesgo de ruptura de éstos. No se recomienda aplicar junto a espermicidas ya que sertaconazol tiene el potencial de inactivar los segundos

Vía de administración: Vaginal

Dosificación y Grupo etario: Administración y Posología: Aplicar un óvulo vaginal preferentemente por la noche, antes de acostarse, con el fin de favorecer la acción local y la absorción vaginal.

Grupo Etario: Mujeres adolescentes y mujeres adultas

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 13.3.1.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir allegada mediante radicado No. 2017148277 para el producto de la referencia

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

3.1.6.5 EXELRING®

Expediente : 20128300
Radicado : 2017077206
Fecha : 01/06/2017
Interesado : Exeltis S.A.S.
Fabricante : Laboratorios Leon Farma S.A

Composición:

Cada anillo vaginal contiene 11mg de Etonogestrel y 3.474mg de Etinilestradiol

Forma Farmacéutica: Anillo Vaginal

Indicaciones:

Anticonceptivo

Contraindicaciones:

No se deben utilizar anticonceptivos hormonales combinados (AHCs) en las siguientes condiciones. El tratamiento se debe interrumpir inmediatamente si aparece cualquiera de estas circunstancias durante el empleo de ExelRing.

- Presencia o riesgo de tromboembolismo venoso (TEV).
- Tromboembolismo venoso: TEV actual (con anticoagulantes) o antecedentes del mismo (p. ej., trombosis venosa profunda (TVP) o embolia pulmonar (EP)).
- Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo venoso, como resistencia a la proteína C activada (PCA) (incluyendo el factor V Leiden), deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S.

- Cirugía mayor con inmovilización prolongada
- Riesgo elevado de tromboembolismo venoso debido a la presencia de varios factores de riesgo.
- Presencia o riesgo de tromboembolismo arterial (TEA).
- Tromboembolismo arterial: tromboembolismo arterial actual, antecedentes del mismo (p. ej. infarto de miocardio) o afección prodrómica (p. ej. angina de pecho).
- Enfermedad cerebrovascular: ictus actual, antecedentes de ictus o afección prodrómica (p. ej. accidente isquémico transitorio, AIT).
- Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo arterial, tal como hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante del lupus).
- Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Riesgo elevado de tromboembolismo arterial debido a múltiples factores de riesgo o a la presencia de un factor de riesgo grave como: Diabetes mellitus con síntomas vasculares, hipertensión grave y dislipoproteinemia intensa
- Pancreatitis o antecedentes de la misma si asociada con hipertrigliceridemia grave.
- Existencia o antecedentes de hepatopatía grave, siempre que los parámetros de la función hepática no se hayan normalizado.
- Existencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Existencia o sospecha de neoplasias malignas en órganos genitales o mama si son dependientes de esteroides sexuales.
- Hemorragia vaginal sin diagnosticar.
- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes de ExelRing

ExelRing está contraindicado para uso concomitante con medicamentos que contengan ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and Dasabuvir

Precauciones y Advertencias:

Si alguna de las afecciones o factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente, se debe comentar con la mujer la idoneidad de ExelRing.

Si alguna de estas afecciones o de estos factores de riesgo se agrava o aparece por primera vez, se debe aconsejar a la mujer que consulte con su médico para determinar si se debe interrumpir el uso de ExelRing.

1. Alteraciones de la circulación

Riesgo de Tromboembolismo venoso (TEV)

- El uso de cualquier anticonceptivo hormonal combinado (AHC) aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), comparado con la no utilización. Los

medicamentos que contienen levonorgestrel, norgestimato o noretisterona se asocian con el riesgo más bajo de TEV. Otros medicamentos como ExelRing pueden tener hasta el doble de este nivel de riesgo. La decisión de utilizar cualquier medicamento diferente del que tiene el menor riesgo de TEV se debe tomar solamente después de comentarlo con la mujer para garantizar que comprende el riesgo de TEV con ExelRing, cómo afectan sus actuales factores de riesgo a este riesgo y que su riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso. También existen ciertas evidencias de que el riesgo aumenta cuando se reinicia el AHC después de una interrupción del uso de 4 semanas o más.

- Entre las mujeres que no utilizan un AHC y que no están embarazadas, aproximadamente 2 de cada 10.000 presentarán un TEV en el plazo de un año. No obstante, el riesgo puede ser mucho mayor en cada mujer en particular, en función de sus factores de riesgo subyacentes.
- Se estima que de cada 10.000 mujeres que utilizan un AHC de dosis baja que contiene levonorgestrel, unas 6 presentarán un TEV en un año. Se han hallado resultados contradictorios sobre el riesgo de TEV con el anillo que contiene Etonogestrel / Etinilestradiol en comparación con los AHCs que contienen levonorgestrel (con estimaciones del riesgo relativo que oscilaban entre ausencia de aumento, $RR = 0,96$, hasta casi una duplicación, $RR = 1,90$). Esto corresponde a entre unos 6 y 12 TEVs en un año entre 10.000 mujeres que utilizan el anillo de Etonogestrel / Etinilestradiol.
- En ambos casos, el número de TEVs por año es inferior al número esperado en mujeres durante el embarazo o en el período de posparto.
- El TEV puede ser mortal en el 1-2 % de los casos.
- De forma extremadamente rara, se han notificado casos de trombosis en otros vasos sanguíneos, p. ej., en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o retinianas, en usuarias de AHCs.

Factores de riesgo de TEV

El riesgo de complicaciones tromboembólicas venosas en usuarias de AHCs puede aumentar sustancialmente en una mujer con factores de riesgo adicionales, en particular si existen varios factores de riesgo.

ExelRing está contraindicado si una mujer tiene varios factores de riesgo que le ponen en una situación de alto riesgo de trombosis venosa. Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la

suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total de TEV. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC.

Tabla: factores de riesgo TEV

Factor de riesgo	Comentario
Obesidad (índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m ²).	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Inmovilización prolongada, la cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica de las piernas o pelvis, neurocirugía o traumatismo importante. Nota: La inmovilización temporal, incluyendo los viajes en avión >4 horas, también puede ser un factor de riesgo de TEV, en especial en mujeres con otros factores de riesgo.	En estas circunstancias es aconsejable interrumpir el uso del parche/comprimido/anillo (en caso de intervención quirúrgica programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad. Se debe utilizar otro método anticonceptivo para evitar un embarazo involuntario. Se debe considerar un tratamiento antitrombótico si no se ha interrumpido con antelación el uso de ExelRing.
Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo venoso en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. antes de los 50 años).	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer se debe derivar a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC.

Otras enfermedades asociadas al TEV.	Cáncer, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia de células falciformes.
Aumento de la edad.	En especial por encima de los 35 años.

No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en la aparición o progresión de la trombosis venosa.

Es preciso tener en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolismo en el embarazo, y en particular en el período de 6 semanas del puerperio (para obtener información sobre “Embarazo y lactancia”, ver sección

Síntomas de TEV (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar)

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario de que está tomando un AHC.

Los síntomas de trombosis venosa profunda (TVP) pueden incluir:

Hinchazón unilateral de la pierna y/o pie o a lo largo de una vena de la pierna.

Dolor o sensibilidad en la pierna, que tal vez se advierta sólo al ponerse de pie o al caminar.

Aumento de la temperatura en la pierna afectada; enrojecimiento o decoloración de la piel de la pierna.

Los síntomas de embolia pulmonar (EP) pueden incluir:

- Aparición repentina de falta de aliento o respiración rápida injustificadas.
- Tos repentina que puede estar asociada a hemoptisis.
- Dolor torácico agudo.
- Aturdimiento intenso o mareo.
- Latidos cardíacos acelerados o irregulares.

Algunos de estos síntomas (p. ej. falta de aliento, tos) son inespecíficos y se pueden confundir con acontecimientos más frecuentes o menos graves (p. ej. infecciones del tracto respiratorio).

Otros signos de oclusión vascular pueden incluir: dolor repentino, hinchazón y ligera coloración azul de una extremidad.

Si la oclusión se produce en el ojo, los síntomas pueden variar desde visión borrosa indolora, que puede evolucionar hasta pérdida de la visión. A veces la pérdida de la visión se puede producir casi de inmediato.

Riesgo de tromboembolismo arterial (TEA)

Estudios epidemiológicos han asociado el uso de los AHCs con un aumento del riesgo de tromboembolismo arterial (infarto de miocardio) o de accidente cerebrovascular (p. ej. accidente isquémico transitorio, ictus). Los episodios tromboembólicos arteriales pueden ser mortales.

Factores de riesgo de TEA

El riesgo de que se produzcan complicaciones tromboembólicas arteriales o un accidente cerebrovascular en usuarias de AHCs aumenta en mujeres con factores de riesgo (ver tabla). ExelRing está contraindicado si una mujer presenta varios factores de riesgo de TEA o uno grave que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis arterial (ver sección 4.3). Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC

Tabla: Factores de riesgo de TEA

Factor de riesgo	Comentario
Aumento de la edad.	En especial por encima de los 35 años.
Tabaquismo.	Se debe aconsejar a las mujeres que no fumen si desean utilizar un AHC. Se debe aconsejar encarecidamente a las mujeres de más de 35 años que continúan fumando que utilicen un método anticonceptivo diferente.
Hipertensión arterial.	
Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m ²).	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo arterial en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. menos de 50 años).	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser derivada a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC
Migraña.	Un aumento de la frecuencia o la intensidad de las migrañas durante el uso de AHCs (que puede ser prodromico de un acontecimiento cerebrovascular) puede motivar su interrupción inmediata.

Otras enfermedades asociadas a acontecimientos vasculares adversos.	Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, valvulopatía y fibrilación auricular, dislipoproteinemia y lupus eritematoso sistémico.
---	--

Síntomas de TEA

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario de que está tomando un AHC.

Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir:

- Entumecimiento o debilidad repentinos de la cara, brazo o pierna, especialmente en un lado del cuerpo.
- Dificultad repentina para caminar, mareo, pérdida del equilibrio o de la coordinación.
- Confusión repentina, dificultad para hablar o para comprender.
- Dificultad repentina de visión en un ojo o en ambos.
- Cefalea repentina, intensa o prolongada sin causa conocida.
- Pérdida del conocimiento o desmayo, con o sin convulsiones.

Los síntomas temporales sugieren que el episodio es un accidente isquémico transitorio (AIT).

Los síntomas de infarto de miocardio (IM) pueden incluir:

- Dolor, molestias, presión, pesadez, sensación de opresión o plenitud en el tórax, brazo o debajo del esternón.
- Malestar que irradia a la espalda, la mandíbula, la garganta, el brazo o el estómago.
- Sensación de plenitud, indigestión o ahogo.
- Sudoración, náuseas, vómitos o mareo.
- Debilidad extrema, ansiedad o falta de aliento.
- Latidos cardíacos acelerados o irregulares.

En caso de sospecha o confirmación de TEV o de TEA, se suspenderá el anticonceptivo hormonal combinado. Deberá instaurarse anticoncepción adecuada a causa de la teratogenicidad de la terapia anticoagulante (cumarinas).

2. Tumores

Estudios epidemiológicos indican que el uso a largo plazo de anticonceptivos orales supone un factor de riesgo de desarrollo de cáncer del cuello uterino en mujeres infectadas con el virus del papiloma humano (VPH). Sin embargo, todavía es incierto el grado en que estos resultados son atribuibles a factores de

confusión, por ejemplo, diferencias en el número de parejas sexuales o el uso de anticonceptivos de barrera. No hay datos epidemiológicos sobre el riesgo de cáncer del cuello uterino en usuarias de ExelRing.

En un metanálisis realizado sobre 54 estudios epidemiológicos se ha observado que existe un ligero incremento del riesgo relativo ($RR=1,24$) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que están empleando anticonceptivos orales combinados. Este incremento desaparece gradualmente

durante los 10 años posteriores a haber dejado de emplear anticonceptivos orales combinados. El cáncer de mama es raro entre mujeres de menos de 40 años, por lo que el aumento en el número de cánceres de mama diagnosticados entre mujeres usuarias actuales o recientes de anticonceptivos orales combinados es pequeño en relación con el riesgo global de padecer cáncer de mama. Los cánceres de mama diagnosticados entre usuarias de anticonceptivos orales combinados tienden a ser menos avanzados clínicamente que los cánceres diagnosticados entre las mujeres que no los han empleado nunca. El incremento de riesgo observado puede ser debido a un diagnóstico más precoz de cáncer de mama entre las usuarias de anticonceptivos orales combinados, al efecto biológico de los anticonceptivos orales o a una combinación de ambos factores.

En raros casos se han observado tumores hepáticos benignos y aún más raramente malignos en usuarias de anticonceptivos orales combinados. En casos aislados, estos tumores han originado hemorragia intra-abdominal que supone una amenaza para la vida.

Por tanto, si en usuarias de ExelRing se presentase dolor epigástrico intenso, aumento del tamaño hepático o signos de hemorragia intra-abdominal, el diagnóstico diferencial debe contemplar la posibilidad de existencia de un tumor hepático.

Alanina Aminotransferasa elevada

Durante los ensayos clínicos en pacientes tratados por infecciones de virus de la hepatitis C (VHC) con medicamentos que contienen ombitasvir /paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, se produjeron elevaciones significativas de más de 5 veces el límite superior de alanina aminotransferasa, más frecuentes en mujeres que utilizaban medicamentos con etinilestradiol combinado como en los anticonceptivos hormonales combinados (AHC)

Otras patologías

En las mujeres con hipertrigliceridemia o antecedentes familiares de la misma puede existir un aumento del riesgo de padecer pancreatitis durante el empleo de anticonceptivos hormonales.

Durante el empleo de anticonceptivos hormonales se ha observado que muchas usuarias presentan pequeños aumentos de la tensión arterial, aunque raramente son clínicamente relevantes. No se ha establecido una relación definitiva entre el empleo de anticonceptivos hormonales y el desarrollo de hipertensión arterial clínica. Sin embargo, si durante el empleo de ExelRing se desarrolla hipertensión clínicamente relevante, es prudente que el médico recomiende suspender el uso del anillo y tratar la hipertensión. Cuando se considere apropiado se puede reanudar el empleo de ExelRing si se consiguen valores de tensión arterial normales con el tratamiento antihipertensivo.

Los siguientes procesos pueden aparecer o agravarse en el curso del embarazo y durante el empleo de anticonceptivos hormonales, pero la evidencia de que exista una asociación con su uso no es concluyente: ictericia y/o prurito por colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico hemolítico; corea de Sydenham; herpes gestacional; pérdida de audición por otosclerosis; angioedema (hereditario).

Las alteraciones agudas o crónicas de la función hepática pueden requerir la interrupción del empleo de ExelRing hasta que los marcadores de la función hepática se normalicen. La reaparición de una ictericia colestática y/o prurito relacionados con colestasis, que se presentaron por primera vez durante un embarazo o coincidiendo con el empleo previo de esteroides sexuales requiere la suspensión del anillo.

Aunque los estrógenos y progestágenos pueden alterar la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no existe evidencia de que sea necesario alterar el régimen terapéutico de las mujeres diabéticas que emplean anticoncepción hormonal. No obstante, estas mujeres requieren una cuidadosa supervisión médica durante el empleo de ExelRing, especialmente durante los primeros meses de uso.

Se ha notificado la primera aparición o agravamiento de la enfermedad de Crohn y de la colitis ulcerosa con el empleo de anticonceptivos hormonales, pero la evidencia de una asociación con su uso no es concluyente.

Ocasionalmente, se puede presentar cloasma sobre todo en las mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia a presentar cloasma deben evitar la exposición al sol o a las radiaciones ultravioleta mientras estén empleando ExelRing.

En los siguientes casos, puede ocurrir que la mujer no se pueda insertar ExelRing correctamente o que expulse el anillo: prolapso uterino, cistocele y/o proctoceles, estreñimiento crónico o grave.

En casos muy raros, se ha notificado que ExelRing ha sido insertado de forma inadvertida en la uretra, posiblemente alcanzando la vejiga. Por ello, debe tenerse en cuenta en diagnósticos diferenciales la posibilidad de una colocación incorrecta cuando hay síntomas de cistitis.

Durante el uso de ExelRing, la mujer puede experimentar ocasionalmente vaginitis. No hay indicios de que la eficacia de ExelRing se vea afectada por el tratamiento de la vaginitis o a la inversa.

En raras ocasiones, se han notificado casos de adhesión del anillo al tejido vaginal, siendo necesaria la intervención de un profesional sanitario para su extracción.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas que se han citado más frecuentemente en los ensayos clínicos con Etonogestrel / Etinilestradiol fueron cefalea, infecciones vaginales y flujo vaginal, cada una mencionada por un 5-6% de las mujeres.

Descripción de ciertas reacciones adversas

Se ha observado un aumento del riesgo de episodios trombóticos y tromboembólicos arteriales y venosos, entre ellos infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, accidentes isquémicos transitorios, trombosis venosa y embolia pulmonar, en mujeres que utilizan AHCs, que se comentan con más detalle en la sección 4.4.

Se han notificado también otras reacciones adversas en mujeres que utilizan AHCs, las cuales se comentan con más detalle en la sección 4.4.

Las reacciones adversas que han sido notificadas en ensayos clínicos, estudios observacionales o durante el uso posterior a la comercialización del anillo de Etonogestrel / Etinilestradiol se listan en la tabla siguiente.

Se relacionan los términos MedDRA más apropiados para describir una determinada reacción adversa.

Todas las reacciones adversas se enumeran por la clasificación de órganos y sistemas y la frecuencia: frecuentes (= 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (= 1/1.000 a < 1/100), raras (= 1/10.000 a < 1/1.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema orgánico	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida ¹
Infecciones e infestaciones	Infección vaginal	Cervicitis, Cistitis, Infección del tracto urinario		
Trastornos del sistema inmunológico				Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Aumento de apetito		
Trastornos psiquiátricos	Depresión, Libido disminuida	Labilidad afectiva, Alteración del humor, Cambios del estado de ánimo		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, Migraña	Mareo, Hipoestesia		
Trastornos oculares		Alteración visual		
Trastornos vasculares		Sofoco	Tromboembolismo venoso Tromboembolismo arterial	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, Náuseas	Distensión abdominal, Diarrea, Vómitos, Estreñimiento		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné	Alopecia, Eczema, Prurito, Erupción cutánea		Cloasma Urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda, Espasmos musculares, Dolor en una extremidad		
Trastornos renales y urinarios		Disuria, Tenesmo vesical, Polaquiuria		
Trastornos del aparato reproductor y de la genital	Mastalgia, Prurito genital	Amenorrea, Molestias en las mamas, Aumento de tamaño de las	Galactorrea	Trastorno de pene

mama	femenino, Dismenorrea , Dolor pélvico, Flujo vaginal	mamas,Tumor de mama, Pólipo cervical, Sangrado coital, Dispareunia, Ectropión de cérvix,Enfermedad fibroquística de mama, Menorragia, Metrorragia,Molestias pélvicas, Síndrome premenstrual, Espasmo uterino,Sensación de escozor vaginal, Olor vaginal, Dolor vaginal,Molestias vulvovaginales,Sequed ad vulvovaginal		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga, Irritabilidad, Malestar general, Edema, Sensación de cuerpo extraño		
Exploraciones complementarias	Aumento de peso	Aumento de la presión arterial		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Molestia por un dispositivo médico, Expulsión de un dispositivo anticonceptiv o vaginal	Complicación relativa a un dispositivo contraceptivo, Rotura de dispositivo		

1) Listado de reacciones adversas basado en notificaciones espontáneas.

Se han notificado tumores dependientes de hormonas (por ejemplo tumores hepáticos, cáncer de mama) asociados con el uso de AHCs.

Interacciones:

Efectos de otros medicamentos sobre ExelRing:

Pueden producirse interacciones con medicamentos o plantas medicinales que induzcan las enzimas microsomales, las cuales pueden causar un aumento del aclaramiento de las hormonas sexuales y pueden dar lugar a que se presente sangrado intermenstrual y/o fallo del anticonceptivo.

Medidas a tomar

La inducción enzimática ya se puede observar al cabo de unos pocos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima se observa generalmente en unas pocas semanas. Tras la suspensión del tratamiento farmacológico, la inducción enzimática puede continuar durante unas 4 semanas.

Tratamiento a corto plazo

Las mujeres tratadas con medicamentos o plantas medicinales que sean inductores enzimáticos deben utilizar temporalmente un método de barrera u otro método anticonceptivo además de ExelRing. Nota: ExelRing no debe utilizarse junto con un preservativo femenino. El método de barrera debe utilizarse durante todo el tiempo del tratamiento farmacológico concomitante y durante los 28 días siguientes a su suspensión. Si la administración del fármaco concomitante continuara después de las 3 semanas del ciclo con anillo, se debe insertar inmediatamente el siguiente anillo sin dejar el intervalo habitual de descanso sin anillo.

Tratamiento de larga duración

En mujeres en tratamiento de larga duración con principios activos inductores de las enzimas hepáticas, se recomienda usar otro método fiable de anticoncepción no hormonal.

Las siguientes interacciones han sido publicadas en la literatura científica.

Sustancias que aumentan el aclaramiento de los anticonceptivos hormonales combinados

Pueden producirse interacciones con medicamentos o plantas medicinales que induzcan las enzimas microsomales, concretamente las enzimas del citocromo P450 (CYP), las cuales pueden causar un aumento del aclaramiento, reduciendo las concentraciones plasmáticas de las hormonas sexuales, lo que puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos hormonales combinados, incluyendo ExelRing. Estos medicamentos incluyen fenitoína, fenobarbital, primidona, bosentan, carbamazepina, rifampicina, y posiblemente también oxcarbamazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina, algunos inhibidores de

la proteasa del VIH (por ejemplo ritonavir) e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (por ejemplo efavirenz), y productos que contengan la planta medicinal Hierba de San Juan.

Sustancias con efectos variables sobre el aclaramiento de los anticonceptivos hormonales combinados

Cuando se administran conjuntamente con anticonceptivos hormonales, muchas de las combinaciones de los inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo nelfinavir) e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (por ejemplo nevirapina), y/o combinaciones de medicamentos indicados para el tratamiento del virus (VHC) (por ejemplo boceprevir, telaprevir), pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de los progestágenos, incluyendo etonogestrel, o estrógenos. En algunos casos el efecto neto de estos cambios puede ser clínicamente relevante.

Sustancias que disminuyen el aclaramiento de los anticonceptivos hormonales combinados

La relevancia clínica de las interacciones potenciales con los inhibidores enzimáticos es aún desconocida. La administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo ketoconazol, itraconazol, claritromicina) o moderados (por ejemplo fluconazol, diltiazem, eritromicina) puede aumentar las concentraciones séricas de estrógenos o progestágenos, incluyendo etonogestrel.

En base a datos de farmacocinética, es improbable que los antimicóticos administrados por vía vaginal y los espermicidas afecten la eficacia anticonceptiva y la seguridad de ExelRing. Durante el uso concomitante de óvulos antimicóticos, la posibilidad de que el anillo se abra es ligeramente mayor.

Los anticonceptivos hormonales pueden interferir en el metabolismo de otros medicamentos, por lo que las concentraciones plasmáticas y tisulares podrían incrementar (p. ej. ciclosporina) o disminuir (p. ej. lamotrigina).

Interacciones Farmacodinámicas

El uso concomitante con medicamentos que contengan ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir, con o sin ribavirina puede aumentar el riesgo de elevaciones de ALT

Por tanto, las mujeres que tomen ExelRing deben cambiar a un método anticonceptivo alternativo (por ejemplo, los métodos anticonceptivos de progestágeno solo o métodos no hormonales) antes de iniciar el tratamiento con esta combinación de medicamentos. ExelRing puede utilizarse 2 semanas después de la finalización del tratamiento con esta combinación de medicamentos.

Pruebas de laboratorio

La utilización de anticonceptivos esteroideos puede afectar los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, como son los parámetros bioquímicos de función, hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de proteínas transportadoras, (p. ej., globulina fijadora de corticosteroides y globulina fijadora de hormonas sexuales) fracciones lipídicas/lipoprotéicas; los parámetros del metabolismo de los carbohidratos y parámetros de coagulación y fibrinólisis. Por lo general, los cambios permanecen dentro de los límites normales de laboratorio

Interacción Con Tampones Higiénicos

Los datos farmacocinéticos muestran que el uso de tampones no presenta ningún efecto sobre la absorción sistémica de las hormonas liberadas por ExelRing. En raras ocasiones ExelRing puede expulsarse al extraerse un tampón.

Dosificación y Grupo Etario:

ExelRing contiene 11,0 mg de etonogestrel y 3,474 mg de etinilestradiol. El anillo libera etonogestrel y etinilestradiol con un promedio de 0,120 mg de etonogestrel y 0,015 mg de etinilestradiol respectivamente, cada 24 horas, durante un periodo de 3 semanas.

Una vez insertado ExelRing se deja en la vagina durante 3 semanas seguidas. Es recomendable que la mujer revise regularmente la presencia de ExelRing en la vagina (por ejemplo, antes y después de mantener relaciones sexuales)

ExelRing debe extraerse después de 3 semanas de uso, en el mismo día de la semana en que fue insertado. Después de una semana de descanso se inserta un nuevo anillo (por ejemplo, si ExelRing se inserta en un miércoles aproximadamente a las 22.00 h, el anillo debe extraerse también en miércoles 3 semanas más tarde, aproximadamente a las 22.00 h. El miércoles siguiente se insertará un nuevo anillo).

El sangrado por privación normalmente se inicia 2-3 días después de la extracción de ExelRing y puede no haber finalizado completamente en el momento de insertar el siguiente anillo.

ExelRing está indicado para mujeres en edad fértil. La seguridad y eficacia se ha establecido en mujeres entre 18 y 40 años de edad.

Vía de Administración: Intravaginal

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inclusión en normas farmacológicas
- Estudios de biodisponibilidad comparativa in vivo
- Inserto e Información Para Prescribir Versión del 24-05-2017

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.

3.1.6.6 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 Poco frecuente
<u>Trastornos cardíacos</u> Fibrilación auricular Taquicardia supraventricular Taquicardia Palpitaciones	Poco frecuente Rara Rara Poco frecuente
<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 Poco frecuente Poco 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 parálítico 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 Zephir, 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.

3.1.7 ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

3.1.7.1 LEFLUNOMIDA 20 MG TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 20132018
Radicado : 2017116484
Fecha : 15/08/2017
Interesado : Clínicos y Hospitalarios de Colombia

Composición:

Cada tableta contiene 10mg de Leflunomida

Cada tableta contiene 20mg de Leflunomida

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de bioequivalencia para el producto Leflunomida 20mg y aprobación de los perfiles de disolución para Leflunomida 10mg.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

-Allegar el formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) código ASS-RSA-FM079 en Word correctamente diligenciado dado que se evidencia que en algunos de los folios consignados en dicho formato no se encuentra la información solicitada por Invima.

-Aclarar la discrepancia presentada en la matriz biológica analizada en el estudio de Biodisponibilidad, dado que en el formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) código ASS-RSA-FM079, en el ítem 5. Información estudio in vivo, se indica que la matriz utilizada “sangre” y en el ítem 5.3. Etapa analítica se indica que la matriz utilizada “EDTA Plasma humano”.

-Aclarar si se utilizó o no anticoagulante, dado que en el formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) código ASS-RSA-FM079, en el ítem 5, Uso de anticoagulante se señala que No, y en la validación se habla de Plasma EDTA K3.

-Allegar los certificados de calidad del producto test y de referencia utilizados en el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia.

-Allegar nuevamente los cromatogramas obtenidos en la validación de la metodología analítica para la determinación del metabolito de Leflunomida (A771726) en muestras de plasma, pues en los allegados la información primaria no es legible.

-Aclarar la solicitud por cuanto se indica en el formato la evaluación de los perfiles de disolución del producto Leflunomida 10 mg y allegan los perfiles para la concentración de 20 mg. En caso de que la solicitud sea para la concentración de 10 mg, allegar los perfiles de disolución a los pH 1,2, 4,5 y 6,8 frente al producto Leflunomida 20 mg fabricado por Haupt Pharma Münster GmbH con el que se realizó el estudio in vivo (biolote). Adicionalmente allegar el soporte que demuestre que el centro que realizó dichos perfiles 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 los perfiles de disolución dando cumplimiento a lo establecido en la Resolución 1124 de 2016 y en el ítem 6. Estudios in vitro del formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) código ASS-RSA-FM079.

Se recuerda que una bioexención basada en la proporcionalidad de dosis se podrá conceder cuando el estudio de bioequivalencia in vivo ha sido realizado y aprobado para la mayor concentración de la formulación (Numeral 10.3.2.1 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016).

3.1.7.2 EVISTA 60 MG TABLETA

Expediente : 226962
Radicado : 2015161815
Fecha : 03/12/2015
Interesado : Eli Lilly and Company

Composición: Clorhidrato de raloxifeno 60 mg tableta

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: El raloxifeno está indicado en la prevención y el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. Evista está indicado para la reducción del riesgo de cáncer invasivo de mama en mujeres posmenopáusicas con

osteoporosis. Evista está indicado para la reducción del riesgo de cáncer invasivo de mama en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de cáncer de mama.

Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad al medicamento, no administrar durante el embarazo y la lactancia. Pacientes con riesgo de eventos tromboembólicos venosos de cualquier causa. No se debe usar en la premenopausia. Debe ser suspendido en caso de cualquier enfermedad o condición que lleve a un periodo de inmovilización prolongada. La magnitud del riesgo parece ser similar al riesgo reportado con el uso de terapia de reemplazo hormonal, uso concomitante con terapia de reemplazo hormonal sistémica, disfunción hepática, no es efectivo para disminuir la vasodilatación (bochornos y calores) asociados con la deficiencia de estrógeno.

Solicitud: El grupo técnico de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos (SEMPB) de la Comisión Revisora conceptuar acerca de los argumentos técnicos presentados como parte del recurso de reposición en contra de la Resolución No. 2017005648 de 14/02/2017, negación que fue soportada de acuerdo a lo conceptuado en Acta No. 28 de 2016, numeral 3.2.1., en la cual se recomendó negar la adición del fabricante solicitado, por cuanto los perfiles de disolución comparativos fueron realizados a un solo pH, no se allegó validación de la metodología analítica, certificado del producto terminado para lotes provenientes de las dos plantas, ni el soporte del proceso de transferencia tecnológica.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que no se considera justificable los argumentos presentados por el interesado no se aceptan los perfiles de disolución a un solo pH, sin embargo el Grupo de Registro sanitario puede continuar con la evaluación del trámite solicitado por el interesado.

Que mediante radicado 2017192377 del 29/12/2017 el interesado presenta desistimiento del recurso de reposición en contra de la resolución 2017005648 del 14 de febrero de 2017, por lo cual se trasfiere al grupo de registro.

3.1.7.3 CORRETAL

Expediente : 20132905
Radicado : 2017125772
Fecha : 01/09/2017
Interesado : Eurofarma Colombia S.A.S.

Composición:

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

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 del 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 la estabilidad) junto con los datos primarios, el protocolo y los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema.

-Justificar cual es la razón para un mismo voluntario y con el mismo medicamento en los periodos correspondientes se obtiene resultados dispersos. (Folios 2954 -2966).

-Aclarar y justificar por qué utiliza un solvente con tiempo de retención cercano al del analito como se evidencia en cromatogramas de selectividad (folios 3044, 3073, 3199, 3200); Aclarar y justificar por qué se presenta diferencia en las señales de los estándar a las mismas concentraciones.

-Aclarar por qué allegan cromatogramas de corridas realizadas con fecha enero 2011, los cuales presentan diferencias con las realizadas en 2013. (folios 3364-3391).

-Allegar los resultados obtenidos para cada individuo (datos primarios y resultados), junto con los soportes cromatográficos (mínimo 20%)

-Allegar una tabla de resultados en las cuales se incluya el Cmax, Tmax, AUC entre el producto de referencia y el producto test.

-Allegar el CVL del producto.

-Tenga en cuenta que la documentación de soporte debe ser en idioma español o inglés.

3.1.7.4 CORRETAL

Expediente : 20132906
Radicado : 2017125775
Fecha : 01/09/2017
Interesado : Eurofarma Colombia S.A.S.

Composición:

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

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, 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:

-Aclarar las inconsistencias entre la solicitud (concentración de 500mg) y lo allegado en los soportes (concentración de 150mg y 500mg) y allegar nuevamente el formulario AS-RSA-FM079 con la información correspondiente a la concentración que está solicitando.

-Allegar el estudio in vivo con la concentración de 500mg, con su respectivo protocolo y validación, por cuanto el estudio in vivo que allega es con la concentración de 150mg, tenga en cuenta que el estudio in vivo debe ser realizado con la concentración mayor y los perfiles de disolución para concentraciones menores una vez aprobado el estudio in vivo con la concentración mayor.

-Allegar la validación de la metodología analítica completa, (incluyendo la estabilidad) junto con los datos primarios, el protocolo y los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema.

-Justificar cual es la razón para un mismo voluntario y con el mismo medicamento en los periodos correspondientes se obtiene resultados dispersos. (Folios 2954 -2966).

-Aclarar y justificar por qué utiliza un solvente con tiempo de retención cercano al del analito como se evidencia en cromatogramas de selectividad (folios 3044, 3142, 3180, 3073, 3189); Aclarar y justificar por qué se presenta diferencia en las señales de los estándar a las mismas concentraciones.

-Allegar los resultados obtenidos para cada individuo (datos primarios y resultados), junto con los soportes cromatográficos (mínimo 20%)

-Allegar una tabla de resultados en las cuales se incluya el Cmax, Tmax, AUC entre el producto de referencia y el producto test.

-Allegar el CVL del producto.

-Tenga en cuenta que la documentación de soporte debe ser en idioma español o inglés.

3.1.7.5 LAMIVUDINA 150 mg - ZIDOVUDINA 300 mg - ABACAVIR 300 mg

Expediente : 19980212
Radicado : 2017130349
Fecha : 11/09/2017
Interesado : Humax Pharmaceutical S.A

Composición: Cada tableta recubierta contiene 150mg de Lamivudina + 300mg de Zidovudina + 351.330mg de Abacavir Sulfato

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud:

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio in vitro para renovación de registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

-Allegar los datos de la prueba de solubilidad, en los términos establecidos en la Resolución 1124 de 2016.

-De acuerdo al sistema de BCS los principios activos del producto en estudio, son clase III, por lo cual todos los excipientes en la formulación del producto propuesto debe ser cualitativamente iguales y cuantitativamente similares a los del producto de comparación, según lo establecido en el numeral 10.2 del anexo técnico II de la resolución 1124 de 2016, lo cual no se cumple en este caso. De acuerdo a lo anterior se debe allegar documentación que soporte que la Lamivudina y Zidovudina y Abacavir pertenecen al grupo I, de lo contrario presentar un estudio de bioequivalencia in vivo dando cumplimiento a la resolución 1124 de 2016.

-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.

-Allegar la validación de la metodología analítica de la disolución a los pHs 1,2 - 4,5 y 6,8 ya que sólo se adjuntó la de la técnica analítica de cuantificación.

-Allegar el certificado analítico incluyendo la prueba de potencia para el producto de referencia.

3.1.7.6 SUMIROL® 10mg

Expediente : 20133287
Radicado : 2017130134
Fecha : 11/09/2017
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada tableta contiene 10mg de Everolimus

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 Everolimus 10mg tabletas versus el producto de referencia Afinitor® Everolimus 10mg tabletas realizado en condiciones pre-prandiales y post-prandiales y los perfiles de disolución para Everolimus 2,5mg tabletas y Everolimus 5mg tabletas.

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.

-Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia tanto para el producto en estudio como para el de la referencia. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos es de 5%.

-Aclarar cómo se integró el área de los cromatogramas de las siguientes muestras: Muestra 17, fase 2, sujeto 02, batch B08; Muestra 02, fase 2, sujeto 07, batch B08; Muestra 2, fase 2, sujeto 32 batch B033. Allegar los parámetros de integración y el System Suitability tanto para las muestras y los estándares con un ejemplo; dado que se evidencia que los picos no cumplen los parámetros de simetría.

-Aclarar porque el peso molecular reportado en los cromatogramas es de 980.810 si el PM de Everolimus es de 958.224.

3.1.7.7 SUMIROL® 5mg

Expediente : 20133286
Radicado : 2017130127
Fecha : 11/09/2017
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición:
Cada tableta contiene 5mg de Everolimus

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 Everolimus 10mg tabletas versus el producto de referencia Afinitor® Everolimus 10mg tabletas realizado en condiciones pre-prandiales y post-prandiales y los perfiles de disolución para Everolimus 2,5mg tabletas y Everolimus 5mg tabletas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

-Con fines de bioequivalencia la validación de la metodología analítica debe presentarse completa y con los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema (Allegar la validación del método de disolución a los 3 pH.)

-Allegar los certificados de análisis de las diferentes concentraciones de Everolimus 10 mg, y Everolimus 5 mg y Everolimus 2,5mg.

-Allegar nuevamente las tablas de los datos primarios en el formato del estudio y en Excel ya que las presentadas no son claras ni permiten identificar a que pH corresponden los resultados presentados.

-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.

Tenga en cuenta que este trámite está vinculado al pronunciamiento final del radicado: 2017130134. Una bioexención basada en la proporcionalidad de dosis se podrá conceder cuando: Un estudio de equivalencia in vivo ha sido realizado y aprobado para al menos una de las concentraciones de la formulación.

3.1.7.8 ESCITALOPRAM OXALATO TABLETAS 20 mg

Expediente : 20126381
Radicado : 2017056586
Fecha : 25/04/2017
Interesado : Clínicos y Hospitalarios de Colombia

Composición:
Cada tableta contiene 10mg de Escitalopram
Cada tableta contiene 20mg de Escitalopram

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud:

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio de bio-equivalencia para el producto Escitalopram tabletas 20 mg, con el fin de continuar con el proceso de registro sanitario de los productos: Escitalopram 10 mg y Escitalopram 20 mg

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

-Allegar el 20% de los cromatogramas totales obtenidos de la validación de la metodología analítica empleada para el análisis de las muestras. Los allegados dentro de la documentación no son legibles.

-Aclarar por qué en el resumen del estudio se habla de un estudio de Bioequivalencia de 28 sujetos adultos sanos, cuando en el estudio de Bioequivalencia se especifica que se planearon 28, se reclutaron 25, pero el estudio completo se desarrolló con 21 sujetos.

-Justificar y allegar los soportes analíticos que demuestren que las muestras de los voluntarios no sufrieron degradación durante el periodo transcurrido entre la toma de la muestra y el análisis de la misma (4 meses) toda vez que en la estabilidad de las muestras en la validación analítica no se contempla la estabilidad de almacenamiento a 4 meses.

-Presentar en un diagrama de flujo los cambios que ha sufrido el proceso de fabricación desde que fue hecho el estudio en 2009 hasta la fecha.

3.1.7.9 METOPROLOL TARTRATO 50 mg TABLETAS METOPROLOL TARTRATO 100 mg TABLETAS

Expediente : 19961415
Radicado : 2015166996 / 2016081040
Fecha : 17/06/2016
Interesado : Memphis Products S.A.
Fabricante : Colompack S.A.

Composición:
Cada tableta contiene 50mg de Metoprolol Tartrato.
Cada tableta contiene 100mg de Metoprolol Tartrato.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Antianginoso, antiarrítmico, antihipertensor.

Contraindicaciones: Asma bronquial o broncoespasmo, hipoglicemia, acidosis metabólica, bradicardia sinusal ó bloqueo cardiaco parcial, embarazo, lactancia, insuficiencia cardiaca incipiente o manifiesta a menos que el paciente haya sido previamente digitalizado.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No 2016004588 emitido mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.2.8 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los estudios farmacocinéticos para Renovación de Registro Sanitario de los productos Metoprolol Tartrato 50 mg Tabletas y Metoprolol Tartrato 100 mg Tabletas

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar los Estudios Farmacocinéticos para Renovación de Registro Sanitario de los productos: METOPROLOL TARTRATO 50 mg TABLETAS y METOPROLOL TARTRATO 100 mg TABLETAS, dado que el interesado no dió respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 05, numeral 3.2.8 del año 2016, pues no allega los perfiles de disolución comparativos frente a Betalol de Astrazeneca ni allega la validación respectiva. Tenga en cuenta que si el producto de referencia no se encuentra comercializado en Colombia, el interesado debió surtir el trámite de importación según lo exige la Resolución 1124 de 2016 numeral 7.3.2.

3.1.7.10 IMPRUVIA® 1 mg TABLETAS

Expediente : 20122269
Radicado : 2017008090
Fecha : 25/01/2017
Interesado : Axon Pharma Colombia S.A.S.
Fabricante : Lacer S.A.

Composición: Cada tableta contiene 1mg de Rasagilina

Forma farmacéutica: Tabletas

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Bioequivalencia 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 formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) código ASS-RSA-FM079 correctamente diligenciado dado que se evidencia que en algunos de los

folios consignados en dicho formato no se encuentra la información solicitada por Invima.

-Allegar el soporte que demuestre que los centros donde se realizó la etapa clínica y la etapa analítica se encuentran certificados o reconocidos por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.

-Allegar la validación completa del ensayo de los perfiles de disolución a los tres pH exigidos por la norma, incluyendo el protocolo de validación y el 20 % de las respuestas instrumentales obtenidas.

3.1.7.11 FRAMEBIN 1 mg

Expediente : 20108598
Radicado : 2017139784
Fecha : 27/09/2017
Interesado : Pisa Farmaceutica de Colombia S.A

Composición: Cada capsula contiene 1mg de Tacrolimus

Forma farmacéutica: Capsula

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de bioequivalencia in vitro 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 procedimiento analítico completo con el que se realizaron las disoluciones presentadas, en las que se incluya por ejemplo (aparato utilizado, revoluciones, preparación del medio de disolución, volumen del medio de disolución, método de lectura de las muestras, etc).

-Allegar la validación completa de los perfiles de disolución a los tres pH exigidos por la norma, siguiendo lo establecido en la resolución 1124 de 2016, incluyendo el protocolo de validación. Allegar el 20% de las respuestas instrumentales obtenidas.

3.1.7.12 ABIREX® 250mg TABLETAS

Expediente : 20128309
Radicado : 2017077260
Fecha : 01/06/2017
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
Fabricante : Laboratorios Legrand S.A.

Composición:
Cada tableta contiene 250mg de Acetato de abiraterona

Forma Farmacéutica: Tableta

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio de Bioequivalencia del producto Abiraterona Acetato 250mg tabletas versus el producto de referencia Zytiga® 250mg tabletas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

Indicar a que corresponde la señal que se evidencia con tiempo 1,92 minutos en los cromatograma . (Folios 1836-1854; 1893-1897; 1902-1907; 1924-1931)

Cuál fue el seguimiento que realizaron una vez se retiró del estudio el participante 44, ya que reportan que presento fiebre.

Aclarar la modificación mencionada con el anticuagulante en el sentido de explicar que función cumple en el tratamiento de la muestra e indique el folio en el cual se validó este cambio.

Describir detalladamente los cambios realizados al protocolo inicial, por cuanto la información presentada es general y especificar el tratamiento que le realizaron a las muestras.

Aclarar si los resultados analíticos utilizados para el análisis estadístico, fueron procesados y analizadas con el último protocolo allegado. Allegar todos los datos primarios de las muestras y estándar.y soporte cromatografico (20%) .Adjuntar soporte del system suitability de estándares y muestras ; técnica de análisis y los cálculos realizados.

Allegar la estabilidad donde se evidencie que las muestras no sufrieron degradación en el periodo almacenamiento y condiciones.

Allegar los certificados de análisis del producto test y referencia, deben incluir la prueba de potencia.

Allegar el appendix 16.2.5.3 no se encontró en la documentación allegada.

3.1.7.13 RIVAROXABÁN TABLETAS 20 mg

Expediente : 20129724
Radicado : 2017092418
Fecha : 30/06/2017
Interesado : Dr. Reddy'S Laboratories S.A.S.
Fabricante : Dr. Reddy'S Laboratories S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 20mg de Rivaroxaban

Forma Farmacéutica: Tabletas Recubiertas

El interesado solicita ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de estudios farmacocinéticos (incluyendo estudios in-vivo y estudios in-vitro).

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 la fase analítica del 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.

3.1.7.14 KEPERTAN

Expediente : 20025588
Radicado : 2016047684 / 2016171406 / 2017064913
Fecha : 10/05/2017
Interesado : A-H Robins S.A.S
Fabricante : Colompack S.A.

Composición: Cada tableta contiene 1000mg de Levetiracetam

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

- Como monoterapia en el tratamiento de crisis parciales con o sin generalización secundaria en paciente epilépticos desde los 16 años de edad recientemente diagnosticada.
- Como terapia coadyuvante en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes epilépticos adultos y niños desde los 4 años de edad.
- En el tratamiento de crisis mioclónicas en adultos y adolescentes desde los 12 años de edad con epilepsia mioclónica juvenil.
- El tratamiento de crisis tónico clónicas en adultos y niños desde los 4 años de edad con epilepsia generalizada idiopática.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al levetiracetam y otros derivados de la pirrolidona o alguno de los excipientes. Se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con función renal comprometida. Niños menores de 4 años. Embarazo y lactancia. Se han notificado casos de suicidio, intento de suicidio, pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos. Por tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de depresión y/o pensamientos y comportamientos suicidas y debe considerarse el tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que consulten con su médico si aparecen signos de depresión y/o pensamientos suicidas.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la resolución No. 2017017065, con el fin de continuar con el proceso de aprobación del estudio de bioequivalencia (in vitro), para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda no aceptar los argumentos del recurso de reposición, por cuanto no desvirtúan las razones por las cuales se recomendó negar los perfiles comparativos de disolución del Acta No. 20 de 2016, numeral 3.2.19: No se allegó la validación a los 3 pHs; El parámetro de linealidad enviada en la respuesta a auto se realizó posterior a los perfiles de disolución, lo cual no permitiría la confiabilidad de los resultados obtenidos; La justificación enviada en relación a las diferencias encontradas en el estudio de disolución para la concentración de 1000mg (Radicado 2016047684) y la de 500mg (Radicado 2016053708), no es clara, por cuanto ambos estudios fueron realizados bajo las mismas condiciones.

3.1.7.15. GLUCOPHAGE XR TABLTEAS DE LIBERACIÓN PRLONGADA

Expediente : 19941292
Radicado : 2015129003 / 2017002152
Fecha : 11/01/2017
Interesado : Merck S.A.

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene 500mg de Metformina Clorhidrato

Forma Farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016012049 con el fin de continuar con el proceso de aprobación

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera adecuados los perfiles de disolución comparativos, sin embargo se recomienda al Grupo de Registros Sanitarios la verificación de los demás requisitos para la aprobación de la modificación solicitada.

3.1.7.16. DUOVIRAL® TABLETAS

Expediente : 19928205
Radicado : 2017050324
Fecha : 11/04/2017
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada tableta contiene 150mg de Lamivudina + 300mg de Zidovudina

Forma Farmacéutica: Tabletas

El interesado solicita ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio de Bioequivalencia del producto Duoviral® tabletas (Lamivudina 150mg+ Zidovudina 300mg tabletas recubiertas) versus el producto de referencia Combivir® de Laboratorios GlaxoSmithKline.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

Dado que la curva de calibración debe cubrir el rango de concentraciones de todas las muestras, no es posible tener en cuenta *“Muestra con concentración fuera del límite superior de la curva de calibración”*, dado que no permitiría la confiabilidad de dichos resultados, por cuanto no es posible inferir que sobre el límite superior de cuantificación se conserve un comportamiento lineal en la respuesta, más aún cuando corresponden a muestras de $C_{máx}$. Allegar soporte analítico.

Allegar metodología analítica completa empleada en el análisis de las muestras y en la validación (fase móvil, proporción fase móvil, flujo, columna, entre otros).

Allegar los datos primarios obtenidos para cada individuo (áreas vs. tiempo).

Allegar el soporte que demuestre que el centro en el periodo que se desarrolló el estudio (etapa clínica), 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 el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia para el producto en estudio (test).

Aclarar si se presentaron eventos adversos con el medicamento test y con el de referencia, cuáles fueron y el procedimiento llevado a cabo.

Se aclara que el medicamento en estudio no cumple con los requisitos para clase III, y no puede optar a bioexención por el BCS, dado que no se da cumplimiento al numeral 10.2 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016, que para optar a una bioexención los productos que contienen un IFA clase 3 todos los excipientes en la formulación del producto propuesto deben ser cualitativamente iguales y cuantitativamente similares a los del producto de comparación.

3.1.7.17. VENLAFAXINA HCL 150 MG CAPSULA DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 20126736
Radicado : 2017060141
Fecha : 02/05/2017
Interesado : Clínicos y Hospitalarios de Colombia

Composición:

Cada capsula contiene 75mg de Venlafaxina
Cada capsula contiene 150mg de Venlafaxina

Forma Farmacéutica: Capsula

El interesado solicita ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio de bio-equivalencia para el producto Venlafaxina HCl 150 mg, con el fin de continuar con el proceso de registro sanitario de los productos: Venlafaxina HCl 75 mg capsulas de liberación programada y Venlafaxina HCl 150 mg capsulas de liberación programada

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

Allegar el estudio en condiciones de ayuno, según lo recomendado en el numeral 7.4.3.2. de la Resolución 1124 de 2016.

Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia tanto para el producto en estudio como para el de la referencia. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos es de 5%.

Aclarar el número de lote utilizado en el estudio ya que en el formulario se indica el Lote: DC08003B y en el estudio se referencia Lote: BVH203A.

Aclarar por qué en el numeral 5.2.3. y 5.3 del formulario se habla del principio activo Exemestano que no corresponde al principio activo en estudio.

**3.1.7.18. LEFLUNEX 10mg
LEFLUNEX 20mg
LEFLUNEX 100mg**

Expediente : 20107854
Radicado : 2016045539 / 2016190067 / 2017137618
Fecha : 22/09/2017
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
Fabricante : Sanofi-Aventis

Composición:

Cada tableta contiene 10mg de Leflunomida.

Cada tableta contiene 20mg de Leflunomida

Cada tableta contiene 100mg de Leflunomida

Forma farmacéutica: Tableta

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

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

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora revocatoria directa de la resolución No. 2017023370, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los estudios de Bioequivalencia de los Productos Leflunex 10mg, 20mg y 100mg, los cuales demuestran la Bioequivalencia con el producto de Referencia Arava* de Aventis.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora reitera el concepto del Acta No. 08 de 2017, numeral 3.2.3, en el sentido de negar los perfiles de disolución para bioequivalencia el producto Leflunex de 10mg, 20mg y 100mg por cuanto los resultados a los tres pH sin tensoactivo no cumplen con F2 adicionalmente no se allego en la respuesta a auto la validación sin tensoactivo, ni los certificados de análisis solicitados en el auto.

**3.1.7.19. ADALAT® Oros 20 mg
ADALAT® Oros 30 mg
ADALAT® Oros 60 mg**

Expediente : 41212
Radicado : 2017125098
Fecha : 31/08/2017
Interesado : Bayer S.A.

Composición:

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 20 mg de Nifedipino.

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 30 mg de Nifedipino.

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 60 mg de Nifedipino.

Forma farmacéutica: tabletas de liberación osmótica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de biodisponibilidad, para los productos 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.

3.1.7.20. PENTASA

Expediente : 19979281
Radicado : 2017118559
Fecha : 18/08/2017
Interesado : Laboratorios Biopas S.A

Composición: Cada sachet de 2g contiene 2g de Mesalazina

Forma farmacéutica: Gránulos de liberación prolongada

Solicitud:

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudio In vivo / in vitro 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.

3.1.7.21. AZIBLEN 0,5 mg

Expediente : 20131948
Radicado : 2017115676
Fecha : 14/08/2017
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 0,780 mg de Rasagilina Mesilato equivalente a 0,5 mg de Rasagilina base

Forma farmacéutica: Tableta

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la 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 aplaza la emisión de éste concepto por cuanto la concentración mayor está siendo evaluada

3.1.7.22. CLORHIDRATO DE TAMSULOSINA

Expediente : 19984678
Radicado : 2017132910
Fecha : 14/09/2017
Interesado : Winthrop Pharmaceuticals de Colombia S.A

Composición: Cada capsula de gelatina contiene 333.333mg de Tamsulosin Clorhidrato

Forma farmacéutica: Cápsulas de liberación prolongada

Solicitud:

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio in vivo, para la modificación al registro sanitario – Cambio formula cuali cuantitativa con bioequivalencia, 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.

3.1.7.23. TOPIRAMATO

Expediente : 20133564
Radicado : 2017132801
Fecha : 14/09/2017
Interesado : Tecnoquimicas S.A.

Composición: Cada tableta contiene 100mg de Topiramato

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud:

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio in vivo / in vitro 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.

3.1.7.24. TOXTREX

Expediente : 20130424
Radicado : 2017099477
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 aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.1.7.25. TIOTROPIO

Expediente : 20130290
Radicado : 2017098494
Fecha : 13/07/2017
Interesado : Novamed S.A.

Composición: Cada capsula contiene 15.6mcg de bromuro de tiotropio equivalente a 13mcg de tiotropio

Forma farmacéutica: Polvo seco contenido en cápsula dura

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio de bioequivalencia 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.

3.1.7.26. DOMIDE® 25mg

Expediente : 20130202
Radicado : 2017097370
Fecha : 12/07/2017
Interesado : Laboratorios Legrand S.A

Composición:
Cada cápsula contiene 25mg de Lenalidomida

Forma farmacéutica: Cápsula

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio de Bioequivalencia del producto Lenalidomida 25mg cápsula dura versus el producto de referencia Revlimid 25mg cápsulas dura y los perfiles de disolución comparativos realizados con Lenalidomida 15mg cápsula dura, Lenalidomida 10mg cápsula dura y Lenalidomida 5mg cápsula dura

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.

3.1.7.27. DOMIDE® 15mg

Expediente : 20130203
Radicado : 2017097387
Fecha : 12/07/2017
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada cápsula contiene 15mg de Lenalidomida

Forma farmacéutica: Cápsula

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio de Bioequivalencia del producto Lenalidomida 25mg cápsula dura versus el producto de referencia Revlimid 25mg cápsulas dura y los perfiles de disolución comparativos realizados con Lenalidomida 15mg cápsula dura, Lenalidomida 10mg cápsula dura y Lenalidomida 5mg cápsula dura

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.

3.1.7.28. DOMIDE® 10mg cápsulas

Expediente : 20130206
Radicado : 2017097395
Fecha : 12/07/2017
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada cápsula contiene 10mg de Lenalidomida

Forma farmacéutica: Cápsula

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio de Bioequivalencia del producto Lenalidomida 25mg cápsula dura versus el producto de referencia Revlimid 25mg cápsulas dura y los perfiles de disolución comparativos realizados con Lenalidomida 15mg cápsula dura, Lenalidomida 10mg cápsula dura y Lenalidomida 5mg cápsula dura

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.

3.1.7.29. EUTIROX® 175 µg EUTIROX® 200 µg

Expediente : 20030796 / 20030795
Radicado : 2016176943 / 2017093440 / 2017080865
Fecha : 05/07/2017
Interesado : Merck S.A.
Fabricante : Merck KGaA

Composición:

Cada tableta contiene 175mcg de Levotiroxina Sodica
Cada tableta contiene 200mcg de Levotiroxina Sodica

Forma farmacéutica: Tableta

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017007057 emitido mediante Acta No. 08 de 2017, numeral 3.2.9 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la de la composición del producto terminado (Excipientes) el cual se soporta con estudio de Bioequivalencia. Con esta modificación se incluyen ajustes en el proceso de manufactura, controles de proceso, metodología y especificaciones de producto terminado por alineación a monografía USP.

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.

3.1.7.30. OXICODAL 300mg TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 19952972
Radicado : 2017077566
Fecha : 02/06/2017
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S
Fabricante : Laboratorios Synthesis S.A.S

Composición:
Cada tableta contiene 300mg de Oxcarbazepina

Forma Farmacéutica: Tabletas

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la 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 considera que la información allegada trata de estudios de bioexención por proporcionalidad de dosis, debido a que el estudio In vivo para la concentración mayor está siendo evaluado es necesario aplazar el concepto.

3.1.7.31. NORMODIGEST®

Expediente : 20090680
Radicado : 2015114830/2017060400
Fecha : 03/05/2017
Interesado : BCN Medical S.A.
Fabricante : Reyoung Pharmaceutical Co., Ltd. - China

Composición:
Cada tableta contiene 40mg de Otilonio Bromuro

Forma Farmacéutica: Tableta

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evaluar la información allegada con la solicitud mediante radicados 2015114830 del 02/09/2015 y 2017060400 del 03/05/2017, en el sentido de incluir en Normas Farmacológicas la Forma farmacéutica Tabletas Dispersables para el principio activo Bromuro de Otilonio - 40 mg, conforme la formulación allegada. Como soporte de la solicitud el interesado en folios 1-30 del radicado 2017060400 del 03/05/2017 allegó estudios de Bioequivalencia, en donde se emplea como referencia el producto SPASMOMEN demostrando su equivalencia terapéutica.

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.

3.1.7.32. XELODA TABLETAS

Expediente : 229745
Radicado : 2017029710 / 2017175006
Fecha : 06/03/2017
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 500mg de Capecitabina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios in vitro para la adición de fabricante para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 03 de 2017, numeral 3.1.7.11, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aceptar los perfiles de disolución comparativos para el fabricante Roche Shanghai Pharmaceutical Ltd. con domicilio en N° 110 Longdong Avenue, Pudong New Area, Shanghai 20123 para el producto Xeloda tabletas 500mg.

3.1.7.33. CAPECITABINA 500 mg

Expediente : 20113698
Radicado : 2016114473/2017049531/2017177226
Fecha : 10/04/2017
Interesado : Procaps S.A.
Fabricante : Intas Pharmaceuticals LTD.

Composición: Cada tableta contiene 500mg de Capecitabina

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Cáncer de mama. La biterapia con docetaxel está indicada en el tratamiento de cáncer de mama localmente avanzado o metastásico. La terapia previa debería haber incluido una antraciclina. Está indicado, además como monoterapia en el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzada o metastásico resistente a una pauta antineoplásica con un taxano y una antraciclina, o cuando no está indicado proseguir el tratamiento antraciclínico.

Cáncer colorrectal: Está indicado como tratamiento adyuvante en el cáncer de colon. Indicado como tratamiento de primera línea en el cáncer colorrectal metastásico.

Cáncer gástrico: Está indicado como tratamiento de primera línea en el cáncer gástrico avanzado.

Contraindicaciones: Contraindicada en pacientes alérgicos a la capecitabina o cualquier otro de sus componentes. Está contraindicada en pacientes con antecedentes de reacciones graves o inesperadas a las fluoropirimidinas o alérgicos al fluorouracilo. Al igual que sucede con otras fluoropirimidinas, está contraindicada en los pacientes con deficiencia conocida de dihidropirimidina-deshidrogenasa (DPD). Capecitabina no debe administrarse con la sorivudina o sus análogos químicamente afines, como brivudina. Capecitabina está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave. Las contraindicaciones del docetaxel se aplican también a la biterapia con este medicamento y docetaxel.

Precauciones y advertencias:

Deficiencia de la dihidropirimidina-deshidrogenasa (DPD): en raras ocasiones, efectos secundarios graves e imprevistos (como estomatitis, diarrea, inflamación de las mucosas, neutropenia y neurotoxicidad) asociados al 5-fluorouracilo se han atribuido a una deficiencia de dihidropirimidina-deshidrogenasa (DPD). Los pacientes con actividad baja o nula de DPD, una enzima que interviene en la degradación del fluorouracilo, tienen riesgo elevado de sufrir reacciones graves, potencialmente mortales causadas por el fluorouracilo. Los pacientes con mutaciones heterocigotas compuestas del locus del gen DPYD que ocasionan la ausencia completa de actividad de la DPD tienen mayor riesgo de sufrir estas reacciones adversas; no se debe tratar tales pacientes con Capecitabina. Ninguna dosis ha demostrado ser segura en pacientes con ausencia completa de la actividad de la DPD. En pacientes con deficiencia parcial de la DPD en los que se considere que los beneficios del tratamiento con Capecitabina superan a los riesgos (teniendo en cuenta la idoneidad de un régimen alternativo de quimioterapia que no contenga una fluoropirimidina), se administrará el tratamiento con la máxima precaución, comenzando con una dosis sustancialmente reducida, vigilancia frecuente del paciente y ajustando la dosis según las reacciones adversas. En pacientes con deficiencia de la DPD no diagnosticada tratados con Capecitabina, pueden producirse reacciones adversas potencialmente mortales que se manifiestan como una sobredosis aguda. El tratamiento se suspenderá inmediatamente si se producen eventos adversos agudos de grado 2-4. La retirada permanente se planteará en función de la evaluación clínica del inicio, la duración y la gravedad de las reacciones observadas.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No.2017000723 emitido mediante Acta No. 28 de 2016, numeral 3.2.3 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Estudios farmacocinéticos.
- Información para prescribir allegada mediante Radicado No. 2016114473

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 28 de 2016, numeral 3.2.3., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Capecitabina 500 mg tabletas fabricado por Intas Pharmaceuticals Ltd frente al producto de referencia Xeloda 500 mg Tabletas fabricado por Roche Pharma AG.

3.1.9 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN

3.1.9.1 EXCEDRIN TABLETAS 250 MG

Expediente : 227643
Radicado : 2017128225
Fecha : 06/09/2017
Interesado : Glaxosmithkline Consumer Healthcare Colombia S.A.S

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

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Analgésico, antipirético.

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

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

Solicitud: El interesado 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 sobredosis y reacciones adversas
- Inserto versión Julio, 2017 (PIL versión 21 Oct 2010/02-S del 5/Nov/2010)

Nueva dosificación:

Como tomar excedrin tabletas:

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

Consumir un vaso de agua lleno con cada dosis.

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

Niños menores de 12 años: No recomendado.

Si se consume más Excedrin tabletas de lo que debería:

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

Si los síntomas de sobredosis aparecen, ellos pueden incluir:

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

Nuevas precauciones y advertencias:

Antes de tomar excedrin tabletas

NO tome Excedrin Tabletadas si:

- Si es alérgico o hipersensible al acetaminofén, ácido acetilsalicílico, cafeína o a cualquiera de los componentes
- Si tiene insuficiencia renal o hepática, broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.
- Si ha presentado reacciones alérgicas al ácido acetilsalicílico o AINEs. Antecedentes de reacción alérgica a cualquier otro analgésico/antipirético (reductor de la fiebre)
- Evitar tomar este producto con el consumo excesivo de alcohol.
- No administrar concomitantemente con anticoagulantes.

No administrar concomitantemente con cualquier otro tipo de producto que contenga acetaminofén.

- Tercer semestre de embarazo o lactancia.
- Úlcera péptica, úlcera gástrica, sangrado gastrointestinal y antecedentes de enfermedad ácido péptica y disfunción hepática severa

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

Tomar especial cuidado con Excedrin Tabletas:

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

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

- Síndrome de Reye: Los niños y adolescentes que se encuentren en recuperación de varicela o síntomas similares a la gripe. Si al usar este producto se experimentan cambios en el comportamiento, con náuseas y vómito, consulte al médico, ya que pueden corresponder a síntomas tempranos del Síndrome de Reye una rara, pero sería enfermedad.
- El ácido acetilsalicílico puede causar una severa reacción alérgica, la cual incluye erupciones, inflamación facial, asma (dificultad para respirar) o shock.
- Si usted sufre de asma, úlceras, problemas estomacales como acidez, molestia estomacal o dolor de estómago que no cede o recurre, presión arterial alta, insuficiencia cardíaca, está tomando un diurético o tiene alguna otra condición seria que requiere monitoreo especial.
- Si planea someterse a una cirugía (incluyendo cirugías menores, por ejemplo, extracciones dentales) porque este producto puede llevar a una mayor tendencia al sangrado.
- Advertencia hepática: Este producto contiene Acetaminofén. Puede ocurrir daño hepático severo si:
 - ☐ Se consume más de 8 tabletas en 24 horas, la cual es la cantidad máxima diaria.
 - ☐ Se consume con otros medicamentos que contengan acetaminofén.
 - ☐ Toma 3 o más bebidas alcohólicas al día mientras está usando este producto
- Advertencia sobre sangrado estomacal: Este producto contiene un AINE, el cual puede causar sangrado estomacal grave. La probabilidad es mayor si usted:
 - ☐ es anciano,
 - ☐ tiene úlceras o problemas gástricos
 - ☐ toma adelgazantes de la sangre o un medicamento esteroide.
- El uso concomitante con el ácido acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. En el caso del ácido acetilsalicílico (ASA) debe evitarse su uso en niños con enfermedades virales agudas.

Tomar por un período de tiempo mayor al indicado

- Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30mL/min).

- Insuficiencia hepática moderada.
- Se recomienda que debe iniciar el tratamiento con las dosis más bajas.
- Si el paciente presenta fiebre y rigidez en el cuello, cefaleas que iniciaron después o a causa de una lesión en la cabeza, esfuerzo, tos o flexión, su primera cefalea ocurre después de los 50 años de edad, la peor cefalea de su vida, cefaleas diarias, problemas o efectos secundarios al tomar un analgésico/antipirético (reductor de la fiebre).
- Mantener fuera del alcance de los niños.

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

Tomar Excedrin Tabletas con Alimentos y bebidas:

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

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

Tomar Excedrin Tabletas con otros medicamentos:

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

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

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

Embarazo y Lactancia:

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

Nueva sobredosis y reacciones adversas:

Posibles eventos adversos

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

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

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

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

Tomar Excedrin Tabletas con otros medicamentos:

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

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustarse en la posología del Acta No. 03 de 2014, numeral 3.6.1., ya que el producto de la referencia sobrepasa la dosis máxima recomendada.

3.1.9.2 XARELTO® 15 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20029236
Radicado : 2017136817
Fecha : 21/09/2017
Interesado : Bayer S.A.

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 15mg de Rivaroxabán Micronizado

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto

Indicaciones: Xarelto está indicado para la prevención de accidente cerebrovascular y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular.

Xarelto está indicado para el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y embolismo pulmonar (EP), y para la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP) recurrentes.

Contraindicaciones: El rivaroxabán está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad al rivaroxabán o a cualquier excipiente del comprimido; en los pacientes con hemorragia activa, clínicamente significativa (p.ej., hemorragia intracraneal, hemorragia digestiva); en los pacientes con enfermedad hepática significativa que se asocie a coagulopatía que lleve a un riesgo clínicamente relevante de hemorragia. No se dispone de datos en seres humanos en cuanto al uso del rivaroxabán en las embarazadas. Los datos en animales demuestran que el rivaroxabán atraviesa la barrera placentaria; por lo tanto, el uso del rivaroxabán está contraindicado durante el embarazo y la lactancia. Menores de 18 años

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 precauciones y advertencias
- Modificación de eventos adversos
- Inserto basado en CCDS Versiones 11.1 y 8.1 / 22-Febrero- 2017
- Información para prescribir basada en CCDS Versión 11.1

Nueva dosificación:

Prevención de ACV en FA: Pacientes que se sometieron a una PCI (intervención coronaria percutánea) con colocación del stent.

Los pacientes con fibrilación auricular no valvular que se someten a una PCI con colocación de stent deben recibir una dosis reducida de Xarelto 15 mg una vez al día (o Xarelto 10 mg una vez al día para pacientes con insuficiencia renal moderada [CrCl : $<50\text{-}30\text{ mL/min}$]) además de un inhibidor de P2Y₁₂. Este régimen de tratamiento es recomendado durante un máximo de 12 meses después de una PCI con colocación de stent (ver sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”, “Propiedades farmacodinámicas”). Después de la finalización de la terapia antiplaquetaria, la dosis de rivaroxabán debe ser incrementada a la dosis estándar para pacientes con fibrilación auricular no valvular.

Tratamiento y prevención de la TVP y del EP recurrentes:

Dosis habitual recomendada

La dosis recomendada para el tratamiento inicial de la TVP y del EP agudos es de 15 mg de Xarelto dos veces al día durante las primeras tres semanas, seguidos de 20 mg de Xarelto una vez al día para el tratamiento continuado y la prevención de TVP y EP recurrentes.

Después de la finalización de al menos 6 meses de tratamiento para TVP o EP, se recomienda Xarelto 10mg una vez al día o Xarelto 20 mg una vez al día con base en una evaluación individual del riesgo de TVP o EP recurrentes en comparación con el riesgo de sangrado.

Tratamiento y prevención de la TVP y del EP recurrentes:

Método y frecuencia de administración

Durante las 3 semanas iniciales de tratamiento agudo deben tomarse 15 mg de Xarelto dos veces al día.

Después de las 3 semanas iniciales, el tratamiento con Xarelto debe continuarse con 20 mg una vez al día.

Después de al menos 6 meses de tratamiento deben tomarse a 10 mg de Xarelto una vez al día o 20 mg una vez al día.

Los comprimidos de Xarelto de 15 mg y 20 mg deben tomarse con alimentos.

Los comprimidos de Xarelto de 10 mg pueden tomarse con o sin alimentos.

Nuevas precauciones y advertencias:

Pacientes con válvulas protésicas

La seguridad y eficacia de Xarelto no se ha estudiado en pacientes con válvulas protésicas cardíacas; por tanto, no hay datos que apoyen que Xarelto 20 mg (15 mg en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave) proporciona anticoagulación adecuada en esta población de pacientes.

Medicación concomitante

Xarelto no está recomendado en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (por ejemplo, ketoconazol) o inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo, ritonavir). Estos fármacos son potentes

inhibidores de CYP3A4 y gp-P. Por tanto, estos fármacos pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán hasta un grado clínicamente

relevante (en promedio 2.6 veces) lo cual puede ocasionar un riesgo aumentado de sangrado.

Sin embargo, el antimicótico azólico fluconazol, un inhibidor moderado del CYP 3A4, tiene menos efecto sobre la exposición a rivaroxabán y puede coadministrarse.

Tratamiento y prevención de la TVP y del EP recurrentes: Insuficiencia renal
Xarelto se ha de usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal que reciben comedición causante de un aumento en las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán.

ACV en FA, tratamiento y prevención de TVP y del EP recurrentes:

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal severa, las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán pueden aumentar significativamente (en promedio 1.6 veces) y ocasionar un riesgo aumentado de sangrado.

Debido a datos clínicos limitados, Xarelto debe usarse con precaución en pacientes con CrC < 30 a 15 mL/min.

No se dispone de datos clínicos en los pacientes con insuficiencia renal severa. Por tanto, no se recomienda el uso de Xarelto en estos pacientes.

Los pacientes con insuficiencia renal grave o riesgo hemorrágico aumentado y los pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos o inhibidores de la proteasa del VIH se han de monitorizar cuidadosamente en cuanto a signos de complicaciones hemorrágicas después de la iniciación del tratamiento

Samente en cuanto a signos de complicaciones hemorrágicas después de la iniciación del tratamiento

Riesgo de sangrado

Xarelto, al igual que otros antitrombóticos, deberá emplearse con precaución en los pacientes con un riesgo aumentado de sangrado, por ejemplo:

- ☐ Trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos
- ☐ Hipertensión arterial grave y no controlada
- ☐ Enfermedad gastrointestinal ulcerosa activa
- ☐ Ulceraciones gastrointestinales recientes
- ☐ Retinopatía vascular
- ☐ Sangrado intracraneal o intracerebral reciente
- ☐ Anormalidades vasculares intracerebrales o intrarraquídeas
- ☐ Cirugía reciente cerebral, espinal u oftalmológica
- ☐ Bronquiectasia o antecedentes de sangrado pulmonar

Debe tenerse precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con fármacos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroides (AINE), los inhibidores de la agregación plaquetaria u otros antitrombóticos o inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina (ISRS) e inhibidores de la reabsorción de serotonina y norepinefrina (IRSN).

Puede considerarse un tratamiento profiláctico adecuado en aquellos pacientes que presenten riesgo de sufrir enfermedad ulcerosa gastrointestinal

Cualquier descenso inexplicable de la hemoglobina o de la presión arterial deberá llevar a una búsqueda de un sitio de sangrado.

Cirugía e intervenciones

Si se requiere un procedimiento invasivo o una intervención quirúrgica, Xarelto debe interrumpirse al menos 24 horas antes de la intervención, si es posible y con base en la valoración clínica del médico.

Si el procedimiento no puede retrasarse, se debe evaluar el aumento del riesgo de sangrado frente a la urgencia de la intervención.

Xarelto debe reiniciarse lo antes posible, después del procedimiento invasivo o de la intervención quirúrgica, siempre que lo permita la situación clínica y se haya establecido una hemostasia adecuada.

Anestesia neuroaxial (epidural/espinal)

Cuando se realiza una anestesia neuroaxial (epidural/espinal) o una punción lumbar, los pacientes tratados con anti-trombóticos para prevenir complicaciones tromboembólicas corren el riesgo de desarrollar un hematoma epidural o espinal, que puede tener como resultado una parálisis a largo plazo.

El riesgo de estos eventos aumenta más aún con el empleo de catéteres epidurales permanentes o del uso concomitante de fármacos que afectan la hemostasia. El riesgo también puede aumentar a causa de punciones epidurales o lumbares traumáticas o repetidas.

Los pacientes deben ser controlados con frecuencia para detectar signos y síntomas de deterioro neurológico (por ejemplo, entumecimiento o debilidad de los miembros inferiores, disfunción intestinal o de la vejiga urinaria). Si se observan déficit neurológicos, es necesario un diagnóstico y tratamiento urgente.

El médico debe considerar el beneficio potencial en comparación con el riesgo antes de una intervención neuroaxial en pacientes anticoagulados o que serán anticoagulados con fines de trombopprofilaxis.

No se dispone de experiencia clínica con el uso de 15 mg y 20 mg de rivaroxabán en estos casos.

Para extraer un catéter epidural, y en base a las características farmacocinéticas generales de rivaroxabán, debe transcurrir al menos 2 veces la vida media, es decir, al menos 18 horas en los pacientes jóvenes y 26 horas en pacientes de edad avanzada luego de la última administración de

Xarelto.

Xarelto debe administrarse inmediatamente después de pasadas 6 horas del retiro del catéter.

Si ocurre una punción traumática, la administración de Xarelto debe postergarse por 24 horas.

Mujeres en edad fértil

Xarelto deberá utilizarse en las mujeres en edad fértil sólo con medidas anticonceptivas efectivas.

Tratamiento y prevención de la TVP y EP recurrentes:

Pacientes con EP que están hemodinámicamente inestables o pacientes que requieren trombólisis o embolectomía pulmonar

No se recomienda Xarelto como una alternativa de la heparina no fraccionada en pacientes con embolismo pulmonar que están hemodinámicamente inestables o que podrían ser sometidos a trombólisis o embolectomía pulmonar, ya que no se han establecido la seguridad y eficacia de Xarelto en estas situaciones clínicas.

Modificación de reacciones adversas:

Eventos Adversos

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de rivaroxabán ha sido evaluada en doce estudios de fase III incluyendo a 34, 859 pacientes expuestos al rivaroxabán, como se enlista en la siguiente tabla:

El número de pacientes estudiado, dosis diaria total y la duración de tratamiento máxima en

los estudios de fase III de Xarelto se establecen a continuación:

Indicación	Número de pacientes*	Dosis diaria total	Duración del tratamiento máxima
Prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos que se someten a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.	6,097	10 mg	39 días
Prevención de tromboembolismo venoso en pacientes no quirúrgicos médicamente enfermos	3,997	10 mg	39 días
Tratamiento de TVP, EP y prevención de TVP y EP recurrentes	6,790	Día 1 - 21: 30 mg Día 22 y en adelante: 20 mg Después de al menos 6 meses: 10 mg o 20 mg	21 meses
Prevención de accidente cerebrovascular y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular	7,750	20 mg	41 meses
Prevención de un evento aterotrombótico en pacientes después de un SCA.	10,225	5 mg o 10 mg respectivamente, coadministrado ya sea con ASA o ASA más clopidogrel o ticlopidina	31 meses

*Pacientes expuestos a al menos una dosis de rivaroxabán

Debido al modo de acción farmacológico, Xarelto podría estar asociado con un riesgo incrementado de sangrando oculto o abieto de cualquier tejido y órgano.

que podría resultar en anemia post hemorrágica. El riesgo de sangrados podría incrementarse en algunos grupos de pacientes, por ejemplo, pacientes con hipertensión arterial severa y/o con medicamento concomitante que afecta la hemostasis.

Los signos, síntomas y severidad (incluyendo resultados fatales) variarán de acuerdo con la ubicación y grado o extensión del sangrado y/o anemia.

Las complicaciones hemorrágicas podrían presentarse como debilidad, palidez, mareo, cefalea o inflamación inexplicada, disnea y choque inexplicado. En algunos casos como una consecuencia de la anemia, los síntomas de isquemia cardíaca como dolor torácico o angina de pecho han sido observados.

Las complicaciones conocidas secundarias al sangrado severo como el síndrome compartimental e insuficiencia renal debido a hipoperfusión han sido reportadas para Xarelto. Por lo tanto, la posibilidad de un sangrado debe ser considerada al evaluar la condición en cualquier paciente anticoagulado.

Resumen tabulado de eventos adversos

Las frecuencias de los EA reportados con Xarelto se resumen en la tabla siguiente. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$),

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$),

Poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$),

Raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$)

Tabla 1: Todos los eventos adversos relacionados al medicamento, emergentes del tratamiento, reportados en pacientes en estudios en fase III (RECORD 1-4 combinados, ROCKET, J—ROCKET, MAGELLAN, ATLAS y EINSTEIN (TVP/EP/Extension)

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia (incl. parámetros de laboratorio respectivos)	Trombocitosis (incl. aumento del recuento de plaquetas) ^A	
Trastornos cardíacos		Taquicardia	
Trastornos oculares	Sangrado ocular (incl. sangrado conjuntival)		

Tabla 1: Todos los eventos adversos relacionados al medicamento, emergentes del tratamiento, reportados en pacientes en estudios en fase III (RECORD 1-4 combinados, ROCKET, J—ROCKET, MAGELLAN, ATLAS y EINSTEIN (TVP/EP/Extension)



Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Trastornos gastrointestinales	Sangrado gingival Sangrado del tracto gastrointestinal (incl. sangrado rectal) Dolores gastrointestinales y abdominales Dispepsia Náuseas Estreñimiento ^A Diarrea Vómitos ^A	Sequedad de boca	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre ^A Edema periférico Disminución general de energía y fuerza (incl. fatiga y astenia)	Sensación de malestar	Edema localizado ^A
Trastornos hepatobiliares		Disfunción hepática	Ictericia
Trastornos del sistema inmunológico		Reacción alérgica Dermatitis alérgica	

Tabla 1: Todos los eventos adversos relacionados al medicamento, emergentes del tratamiento, reportados en pacientes en estudios en fase III (RECORD 1-4 combinados, ROCKET, J—ROCKET, MAGELLAN, ATLAS y EINSTEIN (TVP/EP/Extension))



Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones tras procedimientos terapéuticos	Sangrado después de la intervención (incl. anemia postoperatoria y sangrado de la herida) Contusión	Secreción por la herida ^A	Pseudoaneurisma vascular ^C
Exploraciones complementarias	Aumento de las transaminasas	Aumento de la bilirrubina Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre ^A Aumento de la LDH ^A Aumento de la lipasa ^A Aumento de la amilasa ^A Aumento de la GGT ^A	Aumento de la bilirrubina conjugada (con o sin aumento concomitante de la ALT)
Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conjuntivo	Dolor en las extremidades ^A	Hemartrosis	Sangrado muscular
Trastornos del sistema nervioso	Mareos Cefalea	Sangrado cerebral e intracraneal Síncope	

Tabla 1: Todos los eventos adversos relacionados al medicamento, emergentes del tratamiento, reportados en pacientes en estudios en fase III (RECORD 1-4 combinados, ROCKET, J—ROCKET, MAGELLAN, ATLAS y EINSTEIN (TVP/EP/Extension))

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Trastornos renales y urinarios	Sangrado del tracto urogenital (incl. hematuria y menorragia ^B) Insuficiencia renal (incl. aumento de la creatinina en sangre, aumento de la urea en sangre) ^A		
Trastornos del tracto respiratorio	Epistaxis Hemoptisis		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito (incl. casos poco frecuentes de prurito generalizado) Exantema Equimosis Sangrado cutáneo y subcutáneo	Urticaria	
Trastornos vasculares	Hipotensión Hematoma		

- ^A observado después de cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores
- ^B observado en el tratamiento de TEV como muy frecuente en mujeres < 55 años
- ^C observado como poco frecuente en la terapia preventiva de SCA (después de una intervención percutánea)

Observaciones posteriores a la comercialización

Los siguientes eventos adversos han sido reportados después de la comercialización en relación temporal con el uso de Xarelto.

Trastornos del sistema inmunológico: Angioedema y edema alérgico.

Trastornos hepato biliares: colestasis, hepatitis (incl. lesión hepatocelular)

Trastornos hematológicos y del sistema linfático: trombocitopenia

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

Nueva dosificación:

Prevención de ACV en FA: Pacientes que se sometieron a una PCI (intervención coronaria percutánea) con colocación del stent.

Los pacientes con fibrilación auricular no valvular que se someten a una PCI con colocación de stent deben recibir una dosis reducida de Xarelto 15 mg una vez al día (o Xarelto 10 mg una vez al día para pacientes con insuficiencia renal moderada [CrCl: <50-30 mL/min]) además de un inhibidor de P2Y12. Este régimen de tratamiento es recomendado durante un máximo de 12 meses después de una PCI con colocación de stent (ver sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”, “Propiedades farmacodinámicas”). Después de la finalización de la terapia antiplaquetaria, la dosis de rivaroxabán debe ser incrementada a la dosis estándar para pacientes con fibrilación auricular no valvular.

Tratamiento y prevención de la TVP y del EP recurrentes:

Dosis habitual recomendada

La dosis recomendada para el tratamiento inicial de la TVP y del EP agudos es de 15 mg de Xarelto dos veces al día durante las primeras tres semanas, seguidos de 20 mg de Xarelto una vez al día para el tratamiento continuado y la prevención de TVP y EP recurrentes.

Después de la finalización de al menos 6 meses de tratamiento para TVP o EP, se recomienda Xarelto 10mg una vez al día o Xarelto 20 mg una vez al día con base en una evaluación individual del riesgo de TVP o EP recurrentes en comparación con el riesgo de sangrado.

Tratamiento y prevención de la TVP y del EP recurrentes:

Método y frecuencia de administración

Durante las 3 semanas iniciales de tratamiento agudo deben tomarse 15 mg de Xarelto dos veces al día.

Después de las 3 semanas iniciales, el tratamiento con Xarelto debe continuarse con 20 mg una vez al día.

Después de al menos 6 meses de tratamiento deben tomarse a 10 mg de Xarelto una vez al día o 20 mg una vez al día.

Los comprimidos de Xarelto de 15 mg y 20 mg deben tomarse con alimentos.

Los comprimidos de Xarelto de 10 mg pueden tomarse con o sin alimentos.

Nuevas precauciones y advertencias:

Pacientes con válvulas protésicas

La seguridad y eficacia de Xarelto no se ha estudiado en pacientes con válvulas protésicas cardíacas; por tanto, no hay datos que apoyen que Xarelto 20 mg (15 mg en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave) proporciona anticoagulación adecuada en esta población de pacientes.

Medicación concomitante

Xarelto no está recomendado en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (por ejemplo, ketoconazol) o inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo, ritonavir). Estos fármacos son potentes inhibidores de CYP3A4 y gp-P. Por tanto, estos fármacos pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán hasta un grado clínicamente relevante (en promedio 2.6 veces) lo cual puede ocasionar un riesgo aumentado de sangrado.

Sin embargo, el antimicótico azólico fluconazol, un inhibidor moderado del CYP 3A4, tiene menos efecto sobre la exposición a rivaroxabán y puede coadministrarse.

Tratamiento y prevención de la TVP y del EP recurrentes: Insuficiencia renal
Xarelto se ha de usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal que reciben comedición causante de un aumento en las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán.

ACV en FA, tratamiento y prevención de TVP y del EP recurrentes:
Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal severa, las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán pueden aumentar significativamente (en promedio 1.6 veces) y ocasionar un riesgo aumentado de sangrado. Debido a datos clínicos limitados, Xarelto debe usarse con precaución en pacientes con CrC < 30 a 15 mL/min.

No se dispone de datos clínicos en los pacientes con insuficiencia renal severa. Por tanto, no se recomienda el uso de Xarelto en estos pacientes.

Los pacientes con insuficiencia renal grave o riesgo hemorrágico aumentado y los pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos o inhibidores de la proteasa del VIH se han de **monitorizar cuidadosamente en cuanto a signos de complicaciones hemorrágicas después de la iniciación del tratamiento**.

Riesgo de sangrado

Xarelto, al igual que otros antitrombóticos, deberá emplearse con precaución en los pacientes con un riesgo aumentado de sangrado, por ejemplo:

- ☐ Trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos
- ☐ Hipertensión arterial grave y no controlada
- ☐ Enfermedad gastrointestinal ulcerosa activa
- ☐ Ulceraciones gastrointestinales recientes
- ☐ Retinopatía vascular
- ☐ Sangrado intracraneal o intracerebral reciente
- ☐ Anormalidades vasculares intracerebrales o intrarraquídeas
- ☐ Cirugía reciente cerebral, espinal u oftalmológica
- ☐ Bronquiectasia o antecedentes de sangrado pulmonar

Debe tenerse precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con fármacos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroides (AINE), los inhibidores de la agregación plaquetaria u otros antitrombóticos o inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina (ISRS) e inhibidores de la reabsorción de serotonina y norepinefrina (IRSN). Puede considerarse un tratamiento profiláctico adecuado en aquellos pacientes que presenten riesgo de sufrir enfermedad ulcerosa gastrointestinal

Cualquier descenso inexplicado de la hemoglobina o de la presión arterial deberá llevar a una búsqueda de un sitio de sangrado.

Cirugía e intervenciones

Si se requiere un procedimiento invasivo o una intervención quirúrgica, Xarelto debe interrumpirse al menos 24 horas antes de la intervención, si es posible y con base en la valoración clínica del médico.

Si el procedimiento no puede retrasarse, se debe evaluar el aumento del riesgo de sangrado frente a la urgencia de la intervención.

Xarelto debe reiniciarse lo antes posible, después del procedimiento invasivo o de la intervención quirúrgica, siempre que lo permita la situación clínica y se haya establecido una hemostasia adecuada.

Anestesia neuroaxial (epidural/espinal)

Cuando se realiza una anestesia neuroaxial (epidural/espinal) o una punción lumbar, los pacientes tratados con antitrombóticos para prevenir complicaciones tromboembólicas corren el riesgo de desarrollar un

hematoma epidural o espinal, que puede tener como resultado una parálisis a largo plazo.

El riesgo de estos eventos aumenta más aún con el empleo de catéteres epidurales permanentes o del uso concomitante de fármacos que afectan la hemostasia. El riesgo también puede aumentar a causa de punciones epidurales o lumbares traumáticas o repetidas.

Los pacientes deben ser controlados con frecuencia para detectar signos y síntomas de deterioro neurológico (por ejemplo, entumecimiento o debilidad de los miembros inferiores, disfunción intestinal o de la vejiga urinaria). Si se observan déficit neurológicos, es necesario un diagnóstico y tratamiento urgente.

El médico debe considerar el beneficio potencial en comparación con el riesgo antes de una intervención neuroaxial en pacientes anticoagulados o que serán anticoagulados con fines de tromboprofilaxis. No se dispone de experiencia clínica con el uso de 15 mg y 20 mg de rivaroxabán en estos casos.

Para extraer un catéter epidural, y en base a las características farmacocinéticas generales de rivaroxabán, debe transcurrir al menos 2 veces la vida media, es decir, al menos 18 horas en los pacientes jóvenes y 26 horas en pacientes de edad avanzada luego de la última administración de Xarelto.

Xarelto debe administrarse inmediatamente después de pasadas 6 horas del retiro del catéter.

Si ocurre una punción traumática, la administración de Xarelto debe postergarse por 24 horas.

Mujeres en edad fértil

Xarelto deberá utilizarse en las mujeres en edad fértil sólo con medidas anticonceptivas efectivas.

Tratamiento y prevención de la TVP y EP recurrentes:

Pacientes con EP que están hemodinámicamente inestables o pacientes que requieren trombólisis o embolectomía pulmonar

No se recomienda Xarelto como una alternativa de la heparina no fraccionada en pacientes con embolismo pulmonar que están

hemodinámicamente inestables o que podrían ser sometidos a trombólisis o embolectomía pulmonar, ya que no se han establecido la seguridad y eficacia de Xarelto en estas situaciones clínicas.
 Modificación de reacciones adversas:

Eventos Adversos

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de rivaroxabán ha sido evaluada en doce estudios de fase III incluyendo a 34, 859 pacientes expuestos al rivaroxabán, como se enlista en la siguiente tabla:

El número de pacientes estudiado, dosis diaria total y la duración de tratamiento máxima en los estudios de fase III de Xarelto se establecen a continuación:

Indicación	Número de pacientes*	Dosis diaria total	Duración del tratamiento máxima
Prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos que se someten a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.	6,097	10 mg	39 días
Prevención de tromboembolismo venoso en pacientes no quirúrgicos médicamente enfermos	3,997	10 mg	39 días
Tratamiento de TVP, EP y prevención de TVP y EP recurrentes	6,790	Día 1 - 21: 30 mg Día 22 y en adelante: 20 mg Después de al menos 6 meses: 10 mg o 20 mg	21 meses
Prevención de accidente cerebrovascular y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular	7,750	20 mg	41 meses
Prevención de un evento aterotrombótico en pacientes después de un SCA.	10,225	5 mg o 10 mg respectivamente, coadministrado ya sea con ASA o ASA más clopidogrel o ticlopidina	31 meses

*Pacientes expuestos a al menos una dosis de rivaroxabán

Debido al modo de acción farmacológico, Xarelto podría estar asociado con un riesgo incrementado de sangrando oculto o abierto de cualquier tejido y órgano que podría resultar en anemia post hemorrágica. El riesgo de

sangrados podría incrementarse en algunos grupos de pacientes, por ejemplo, pacientes con hipertensión arterial severa y/o con medicamento concomitante que afecta la hemostasis.

Los signos, síntomas y severidad (incluyendo resultados fatales) variarán de acuerdo con la ubicación y grado o extensión del sangrado y/o anemia.

Las complicaciones hemorrágicas podrían presentarse como debilidad, palidez, mareo, cefalea o inflamación inexplicada, disnea y choque inexplicado. En algunos casos como una consecuencia de la anemia, los síntomas de isquemia cardíaca como dolor torácico o angina de pecho han sido observados.

Las complicaciones conocidas secundarias al sangrado severo como el síndrome compartimental e insuficiencia renal debido a hipoperfusión han sido reportadas para Xarelto. Por lo tanto, la posibilidad de un sangrado debe ser considerada al evaluar la condición en cualquier paciente anticoagulado.

Resumen tabulado de eventos adversos

Las frecuencias de los EA reportados con Xarelto se resumen en la tabla siguiente. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$),

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$),

Poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$),

Raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$)

Tabla 1: Todos los eventos adversos relacionados al medicamento, emergentes del tratamiento, reportados en pacientes en estudios en fase III (RECORD 1-4 combinados, ROCKET, J—ROCKET, MAGELLAN, ATLAS y EINSTEIN (TVP/EP/Extension))

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia (incl. parámetros de laboratorio respectivos)	Trombocitosis (incl. aumento del recuento de plaquetas) ^A	
Trastornos cardíacos		Taquicardia	
Trastornos oculares	Sangrado ocular (incl. sangrado conjuntival)		

Tabla 1: Todos los eventos adversos relacionados al medicamento, emergentes del tratamiento, reportados en pacientes en estudios en fase III.

(RECORD 1-4 combinados, ROCKET, J—ROCKET, MAGELLAN, ATLAS y EINSTEIN (TVP/EP/Extension))

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Trastornos gastrointestinales	Sangrado gingival Sangrado del tracto gastrointestinal (incl. sangrado rectal) Dolores gastrointestinales y abdominales Dispepsia Náuseas Estreñimiento ^A Diarrea Vómitos ^A	Sequedad de boca	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre ^A Edema periférico Disminución general de energía y fuerza (incl. fatiga y astenia)	Sensación de malestar	Edema localizado ^A
Trastornos hepatobiliares		Disfunción hepática	Ictericia
Trastornos del sistema inmunológico		Reacción alérgica Dermatitis alérgica	

Tabla 1: Todos los eventos adversos relacionados al medicamento, emergentes del tratamiento, reportados en pacientes en estudios en fase III (RECORD 1-4 combinados, ROCKET, J—ROCKET, MAGELLAN, ATLAS y EINSTEIN (TVP/EP/Extension))

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones tras procedimientos terapéuticos	Sangrado después de la intervención (incl. anemia postoperatoria y sangrado de la herida) Contusión	Secreción por la herida ^A	Pseudoaneurisma vascular ^C
Exploraciones complementarias	Aumento de las transaminasas	Aumento de la bilirrubina Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre ^A Aumento de la LDH ^A Aumento de la lipasa ^A Aumento de la amilasa ^A Aumento de la GGT ^A	Aumento de la bilirrubina conjugada (con o sin aumento concomitante de la ALT)
Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conjuntivo	Dolor en las extremidades ^A	Hemartrosis	Sangrado muscular
Trastornos del sistema nervioso	Mareos Cefalea	Sangrado cerebral e intracraneal Síncope	

Tabla 1: Todos los eventos adversos relacionados al medicamento, emergentes del tratamiento, reportados en pacientes en estudios en fase III (RECORD 1-4 combinados, ROCKET, J—ROCKET, MAGELLAN, ATLAS y EINSTEIN (TVP/EP/Extension))

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Trastornos renales y urinarios	Sangrado del tracto urogenital (incl. hematuria y menorragia ^B) Insuficiencia renal (incl. aumento de la creatinina en sangre, aumento de la urea en sangre) ^A		
Trastornos del tracto respiratorio	Epistaxis Hemoptisis		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito (incl. casos poco frecuentes de prurito generalizado) Exantema Equimosis Sangrado cutáneo y subcutáneo	Urticaria	
Trastornos vasculares	Hipotensión Hematoma		

- ^A observado después de cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores
- ^B observado en el tratamiento de TEV como muy frecuente en mujeres < 55 años
- ^C observado como poco frecuente en la terapia preventiva de SCA (después de una intervención percutánea)

Observaciones posteriores a la comercialización

Los siguientes eventos adversos han sido reportados después de la comercialización en relación temporal con el uso de Xarelto.

Trastornos del sistema inmunológico: Angioedema y edema alérgico.
Trastornos hepatobiliares: colestasis, hepatitis (incl. lesión hepatocelular)
Trastornos hematológicos y del sistema linfático: trombocitopenia

Potenciales reacciones adversas con frecuencia desconocida: riesgo de presentar Síndrome de Stevens-Johnson y agranulocitosis.

Adicionalmente, el interesado debe presentar inserto e información para prescribir completamente en idioma español, y ajustarse en las reacciones adversas en el sentido de incluir: Potenciales reacciones adversas con frecuencia desconocida: riesgo de presentar Síndrome de Stevens-Johnson y agranulocitosis, de acuerdo al concepto emitido mediante Acta No. 07 de 2017, numeral 3.6.2.

3.1.9.3 XARELTO® 20 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20029235
Radicado : 2017136811
Fecha : 21/09/2017
Interesado : Bayer S.A.

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 20mg de Rivaroxaban

Forma farmacéutica: Comprimido Recubierto

Indicaciones: Xarelto está indicado para la prevención de accidente cerebrovascular y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular.

Xarelto está indicado para el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y embolismo pulmonar (EP), y para la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP) recurrentes.

Contraindicaciones: El rivaroxabán está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad al rivaroxabán o a cualquier excipiente del comprimido; en los pacientes con hemorragia activa, clínicamente significativa (p.ej., hemorragia intracraneal, hemorragia digestiva); en los pacientes con enfermedad hepática significativa que se asocie a coagulopatía que lleve a un riesgo clínicamente relevante de hemorragia. No se dispone de datos en seres humanos en cuanto al uso del rivaroxabán en las embarazadas. Los datos en animales demuestran que el rivaroxabán atraviesa la barrera placentaria; por lo tanto, el uso del rivaroxabán está contraindicado durante el embarazo y la lactancia. Menores de 18 años

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 eventos adversos
- basado en CCDS Versiones 11.1 y 8.1 / 22-Febrero- 2017
- Información para prescribir basada en CCDS versión 11.1

Nueva dosificación:

Prevención de ACV en FA: Pacientes que se sometieron a una PCI (intervención coronaria percutánea) con colocación del stent.

Los pacientes con fibrilación auricular no valvular que se someten a una PCI con colocación de stent deben recibir una dosis reducida de Xarelto 15 mg una vez al día (o Xarelto 10 mg una vez al día para pacientes con insuficiencia renal moderada [CrCl: <50-30 mL/min]) además de un inhibidor de P2Y12. Este régimen de tratamiento es recomendado durante un máximo de 12 meses después de una PCI con colocación de stent (ver sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”, “Propiedades farmacodinámicas”). Después de la finalización de la terapia antiplaquetaria, la dosis de rivaroxabán debe ser incrementada a la dosis estándar para pacientes con fibrilación auricular no valvular.

Tratamiento y prevención de la TVP y del EP recurrentes:

Dosis habitual recomendada

La dosis recomendada para el tratamiento inicial de la TVP y del EP agudos es de 15 mg de Xarelto dos veces al día durante las primeras tres semanas, seguidos de 20 mg de Xarelto una vez al día para el tratamiento continuado y la prevención de TVP y EP recurrentes.

Después de la finalización de al menos 6 meses de tratamiento para TVP o EP, se recomienda Xarelto 10mg una vez al día o Xarelto 20 mg una vez al día con base en una evaluación individual del riesgo de TVP o EP recurrentes en comparación con el riesgo de sangrado.

Tratamiento y prevención de la TVP y del EP recurrentes:

Método y frecuencia de administración

Durante las 3 semanas iniciales de tratamiento agudo deben tomarse 15 mg de Xarelto dos veces al día.

Después de las 3 semanas iniciales, el tratamiento con Xarelto debe continuarse con 20 mg una vez al día.

Después de al menos 6 meses de tratamiento deben tomarse a 10 mg de Xarelto una vez al día o 20 mg una vez al día.

Los comprimidos de Xarelto de 15 mg y 20 mg deben tomarse con alimentos.

Los comprimidos de Xarelto de 10 mg pueden tomarse con o sin alimentos.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Pacientes con válvulas protésicas

La seguridad y eficacia de Xarelto no se ha estudiado en pacientes con válvulas protésicas cardíacas; por tanto, no hay datos que apoyen que Xarelto 20 mg (15 mg en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave) proporciona anticoagulación adecuada en esta población de pacientes.

Medicación concomitante

Xarelto no está recomendado en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (por ejemplo, ketoconazol) o inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo, ritonavir). Estos fármacos son potentes inhibidores de CYP3A4 y gp-P. Por tanto, estos fármacos pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán hasta un grado clínicamente relevante (en promedio 2.6 veces) lo cual puede ocasionar un riesgo aumentado de sangrado.

Sin embargo, el antimicótico azólico fluconazol, un inhibidor moderado del CYP 3A4, tiene menos efecto sobre la exposición a rivaroxabán y puede coadministrarse.

Tratamiento y prevención de la TVP y del EP recurrentes: Insuficiencia renal

Xarelto se ha de usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal que reciben comedición causante de un aumento en las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán

ACV en FA, tratamiento y prevención de TVP y del EP recurrentes:

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal severa, las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán pueden aumentar significativamente (en promedio 1.6 veces) y ocasionar un riesgo aumentado de sangrado.

Debido a datos clínicos limitados, Xarelto debe usarse con precaución en pacientes con CrC < 30 a 15 mL/min.

No se dispone de datos clínicos en los pacientes con insuficiencia renal severa. Por tanto, no se recomienda el uso de Xarelto en estos pacientes.

Los pacientes con insuficiencia renal grave o riesgo hemorrágico aumentado y los pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos.

azólicos o inhibidores de la proteasa del VIH se han de monitorizar cuidadosamente en cuanto a signos de complicaciones hemorrágicas después de la iniciación del tratamiento

Riesgo de sangrado

Xarelto, al igual que otros antitrombóticos, deberá emplearse con precaución en los pacientes con un riesgo aumentado de sangrado, por ejemplo:

- ☐ Trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos
- ☐ Hipertensión arterial grave y no controlada
- ☐ Enfermedad gastrointestinal ulcerosa activa
- ☐ Ulceraciones gastrointestinales recientes
- ☐ Retinopatía vascular
- ☐ Sangrado intracraneal o intracerebral reciente
- ☐ Anormalidades vasculares intracerebrales o intrarraquídeas
- ☐ Cirugía reciente cerebral, espinal u oftalmológica
- ☐ Bronquiectasia o antecedentes de sangrado pulmonar

Debe tenerse precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con fármacos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroides (AINE), los inhibidores de la agregación plaquetaria u otros antitrombóticos o inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina (ISRS) e inhibidores de la reabsorción de serotonina y norepinefrina (IRSN).

Puede considerarse un tratamiento profiláctico adecuado en aquellos pacientes que presenten riesgo de sufrir enfermedad ulcerosa gastrointestinal.

Cualquier descenso inexplicado de la hemoglobina o de la presión arterial deberá llevar a una búsqueda de un sitio de sangrado.

Cirugía e intervenciones

Si se requiere un procedimiento invasivo o una intervención quirúrgica, Xarelto debe interrumpirse al menos 24 horas antes de la intervención, si es posible y con base en la valoración clínica del médico.

Si el procedimiento no puede retrasarse, se debe evaluar el aumento del riesgo de sangrado frente a la urgencia de la intervención.

Xarelto debe reiniciarse lo antes posible, después del procedimiento invasivo o de la intervención quirúrgica, siempre que lo permita la situación clínica y se haya establecido una hemostasia adecuada.

Anestesia neuroaxial (epidural/espinal)

Cuando se realiza una anestesia neuroaxial (epidural/espinal) o una punción lumbar, los pacientes tratados con antitrombóticos para prevenir complicaciones.

tromboembólicas corren el riesgo de desarrollar un hematoma epidural o espinal, que puede tener como resultado una parálisis a largo plazo.

El riesgo de estos eventos aumenta más aún con el empleo de catéteres epidurales permanentes o del uso concomitante de fármacos que afectan la hemostasia. El riesgo también puede aumentar a causa de punciones epidurales o lumbares traumáticas o repetidas.

Los pacientes deben ser controlados con frecuencia para detectar signos y síntomas de deterioro neurológico (por ejemplo, entumecimiento o debilidad de los miembros inferiores, disfunción intestinal o de la vejiga urinaria). Si se observan déficit neurológicos, es necesario un diagnóstico y tratamiento urgente.

El médico debe considerar el beneficio potencial en comparación con el riesgo antes de una intervención neuroaxial en pacientes anticoagulados o que serán anticoagulados con fines de tromboprofilaxis.

No se dispone de experiencia clínica con el uso de 15 mg y 20 mg de rivaroxabán en estos casos.

Para extraer un catéter epidural, y en base a las características farmacocinéticas generales de rivaroxabán, debe transcurrir al menos 2 veces la vida media, es decir, al menos 18 horas en los pacientes jóvenes y 26 horas en pacientes de edad avanzada luego de la última administración de Xarelto.

Xarelto debe administrarse inmediatamente después de pasadas 6 horas del retiro del catéter.

Si ocurre una punción traumática, la administración de Xarelto debe postergarse por 24 horas.

Mujeres en edad fértil

Xarelto deberá utilizarse en las mujeres en edad fértil sólo con medidas anticonceptivas efectivas.

Tratamiento y prevención de la TVP y EP recurrentes:

Pacientes con EP que están hemodinámicamente inestables o pacientes que requieren trombólisis o embolectomía pulmonar

No se recomienda Xarelto como una alternativa de la heparina no fraccionada en pacientes con embolismo pulmonar que están hemodinámicamente inestables o que podrían ser sometidos a trombólisis o embolectomía pulmonar, ya que no se han establecido la seguridad y eficacia de Xarelto en estas situaciones clínicas.

Nuevos eventos adversos:

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de rivaroxabán ha sido evaluada en doce estudios de fase III incluyendo a 34, 859 pacientes expuestos al rivaroxabán, como se enlista en la siguiente tabla:

El número de pacientes estudiado, dosis diaria total y la duración de tratamiento máxima en los estudios de fase III de Xarelto se establecen a continuación:

Indicación	Número de pacientes*	Dosis diaria total	Duración del tratamiento máxima
Prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos que se someten a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.	6,097	10 mg	39 días
Prevención de tromboembolismo venoso en pacientes no quirúrgicos médicamente enfermos	3,997	10 mg	39 días
Tratamiento de TVP, EP y prevención de TVP y EP recurrentes	6,790	Día 1 - 21: 30 mg Día 22 y en adelante: 20 mg Después de al menos 6 meses: 10 mg o 20 mg	21 meses
Prevención de accidente cerebrovascular y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular	7,750	20 mg	41 meses
Prevención de un evento aterotrombótico en pacientes después de un SCA.	10,225	5 mg o 10 mg respectivamente, coadministrado ya sea con ASA o ASA más clopidogrel o ticlopidina	31 meses

*Pacientes expuestos a al menos una dosis de rivaroxabán

Debido al modo de acción farmacológico, Xarelto podría estar asociado con un riesgo incrementado de sangrando oculto o abierto de cualquier tejido y órgano que podría resultar en anemia post hemorrágica. El riesgo de sangrados podría incrementarse en algunos grupos de pacientes, por ejemplo, pacientes con hipertensión arterial severa y/o con medicamento concomitante que afecta la hemostasis.

Los signos, síntomas y severidad (incluyendo resultados fatales) variarán de acuerdo con la ubicación y grado o extensión del sangrado y/o anemia.

Las complicaciones hemorrágicas podrían presentarse como debilidad, palidez, mareo, cefalea o inflamación inexplicada, disnea y choque inexplicado. En algunos

casos como una consecuencia de la anemia, los síntomas de isquemia cardíaca como dolor torácico o angina de pecho han sido observados.

Las complicaciones conocidas secundarias al sangrado severo como el síndrome compartimental e insuficiencia renal debido a hipoperfusión han sido reportadas para Xarelto. Por lo tanto, la posibilidad de un sangrado debe ser considerada al evaluar la condición en cualquier paciente anticoagulado.

3.7.2 Resumen tabulado de eventos adversos

Las frecuencias de los EA reportados con Xarelto se resumen en la tabla siguiente. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$),
 Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$),
 Poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$),
 Raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$)

Tabla 1: Todos los eventos adversos relacionados al medicamento, emergentes del tratamiento, reportados en pacientes en estudios en fase III (RECORD 1-4 combinados, ROCKET, J—ROCKET, MAGELLAN, ATLAS y EINSTEIN (TVP/EP/Extension)

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia (incl. parámetros de laboratorio respectivos)	Trombocitosis (incl. aumento del recuento de plaquetas) ^A	
Trastornos cardíacos		Taquicardia	
Trastornos oculares	Sangrado ocular (incl. sangrado conjuntival)		

Tabla 1: Todos los eventos adversos relacionados al medicamento, emergentes del tratamiento, reportados en pacientes en estudios en fase III (RECORD 1-4 combinados, ROCKET, J—ROCKET, MAGELLAN, ATLAS y EINSTEIN (TVP/EP/Extension)

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Trastornos gastrointestinales	Sangrado gingival Sangrado del tracto gastrointestinal (incl. sangrado rectal) Dolores gastrointestinales y abdominales Dispepsia Náuseas Estreñimiento ^A Diarrea Vómitos ^A	Sequedad de boca	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre ^A Edema periférico Disminución general de energía y fuerza (incl. fatiga y astenia)	Sensación de malestar	Edema localizado ^A
Trastornos hepatobiliares		Disfunción hepática	Ictericia
Trastornos del sistema inmunológico		Reacción alérgica Dermatitis alérgica	

Tabla 1: Todos los eventos adversos relacionados al medicamento, emergentes del tratamiento, reportados en pacientes en estudios en fase III (RECORD 1-4 combinados, ROCKET, J—ROCKET, MAGELLAN, ATLAS y EINSTEIN (TVP/EP/Extension)

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones tras procedimientos terapéuticos	Sangrado después de la intervención (incl. anemia postoperatoria y sangrado de la herida) Confusión	Secreción por la herida ^A	Pseudoaneurisma vascular ^C
Exploraciones complementarias	Aumento de las transaminasas	Aumento de la bilirrubina Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre ^A Aumento de la LDH ^A Aumento de la lipasa ^A Aumento de la amilasa ^A Aumento de la GGT ^A	Aumento de la bilirrubina conjugada (con o sin aumento concomitante de la ALT)
Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conjuntivo	Dolor en las extremidades ^A	Hemartrosis	Sangrado muscular
Trastornos del sistema nervioso	Mareos Cefalea	Sangrado cerebral e intracraneal Síncope	

Tabla 1: Todos los eventos adversos relacionados al medicamento, emergentes del tratamiento, reportados en pacientes en estudios en fase III (RECORD 1-4 combinados, ROCKET, J—ROCKET, MAGELLAN, ATLAS y EINSTEIN (TVP/EP/Extension)

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Trastornos renales y urinarios	Sangrado del tracto urogenital (incl. hematuria y menorragia ^B) Insuficiencia renal (incl. aumento de la creatinina en sangre, aumento de la urea en sangre) ^A		
Trastornos del tracto respiratorio	Epistaxis Hemoptisis		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito (incl. casos poco frecuentes de prurito generalizado) Exantema Equimosis Sangrado cutáneo y subcutáneo	Urticaria	
Trastornos vasculares	Hipotensión Hematoma		

^A observado después de cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores

^B observado en el tratamiento de TEV como muy frecuente en mujeres < 55 años

^C observado como poco frecuente en la terapia preventiva de SCA (después de una intervención percutánea)

Observaciones posteriores a la comercialización

Los siguientes eventos adversos han sido reportados después de la comercialización en relación temporal con el uso de Xarelto.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Bogotá

Principal: Cra 10 N° 64 - 28

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(1) 2948700

www.invima.gov.co



Trastornos del sistema inmunológico: Angioedema y edema alérgico.
Trastornos hepatobiliares: colestasis, hepatitis (incl. lesión hepatocelular)
Trastornos hematológicos y del sistema linfático: trombocitopenia

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

Nueva dosificación:

Prevención de ACV en FA: Pacientes que se sometieron a una PCI (intervención coronaria percutánea) con colocación del stent.

Los pacientes con fibrilación auricular no valvular que se someten a una PCI con colocación de stent deben recibir una dosis reducida de Xarelto 15 mg una vez al día (o Xarelto 10 mg una vez al día para pacientes con insuficiencia renal moderada [CrCl: <50-30 mL/min]) además de un inhibidor de P2Y12. Este régimen de tratamiento es recomendado durante un máximo de 12 meses después de una PCI con colocación de stent (ver sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”, “Propiedades farmacodinámicas”). Después de la finalización de la terapia antiplaquetaria, la dosis de rivaroxabán debe ser incrementada a la dosis estándar para pacientes con fibrilación auricular no valvular.

Tratamiento y prevención de la TVP y del EP recurrentes:

Dosis habitual recomendada

La dosis recomendada para el tratamiento inicial de la TVP y del EP agudos es de 15 mg de Xarelto dos veces al día durante las primeras tres semanas, seguidos de 20 mg de Xarelto una vez al día para el tratamiento continuado y la prevención de TVP y EP recurrentes.

Después de la finalización de al menos 6 meses de tratamiento para TVP o EP, se recomienda Xarelto 10mg una vez al día o Xarelto 20 mg una vez al día con base en una evaluación individual del riesgo de TVP o EP recurrentes en comparación con el riesgo de sangrado.

Tratamiento y prevención de la TVP y del EP recurrentes:

Método y frecuencia de administración

Durante las 3 semanas iniciales de tratamiento agudo deben tomarse 15 mg de Xarelto dos veces al día.

Después de las 3 semanas iniciales, el tratamiento con Xarelto debe continuarse con 20 mg una vez al día.

Después de al menos 6 meses de tratamiento deben tomarse a 10 mg de Xarelto una vez al día o 20 mg una vez al día.

Los comprimidos de Xarelto de 15 mg y 20 mg deben tomarse con alimentos.

Los comprimidos de Xarelto de 10 mg pueden tomarse con o sin alimentos.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Pacientes con válvulas protésicas

La seguridad y eficacia de Xarelto no se ha estudiado en pacientes con válvulas protésicas cardíacas; por tanto, no hay datos que apoyen que Xarelto 20 mg (15 mg en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave) proporciona anticoagulación adecuada en esta población de pacientes.

Medicación concomitante

Xarelto no está recomendado en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (por ejemplo, ketoconazol) o inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo, ritonavir). Estos fármacos son potentes inhibidores de CYP3A4 y gp-P. Por tanto, estos fármacos pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán hasta un grado clínicamente relevante (en promedio 2.6 veces) lo cual puede ocasionar un riesgo aumentado de sangrado.

Sin embargo, el antimicótico azólico fluconazol, un inhibidor moderado del CYP 3A4, tiene menos efecto sobre la exposición a rivaroxabán y puede coadministrarse.

Tratamiento y prevención de la TVP y del EP recurrentes: Insuficiencia renal
Xarelto se ha de usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal que reciben comedificación causante de un aumento en las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán

ACV en FA, tratamiento y prevención de TVP y del EP recurrentes: Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal severa, las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán pueden aumentar significativamente (en promedio 1.6 veces) y ocasionar un riesgo aumentado de sangrado.

Debido a datos clínicos limitados, Xarelto debe usarse con precaución en pacientes con CrC < 30 a 15 mL/min.

No se dispone de datos clínicos en los pacientes con insuficiencia renal severa. Por tanto, no se recomienda el uso de Xarelto en estos pacientes.

Los pacientes con insuficiencia renal grave o riesgo hemorrágico aumentado y los pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos o inhibidores de la proteasa del VIH se han de monitorizar cuidadosamente en cuanto a signos de complicaciones hemorrágicas después de la iniciación del tratamiento

Riesgo de sangrado

Xarelto, al igual que otros antitrombóticos, deberá emplearse con precaución en los pacientes con un riesgo aumentado de sangrado, por ejemplo:

- ☐ Trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos
- ☐ Hipertensión arterial grave y no controlada
- ☐ Enfermedad gastrointestinal ulcerosa activa
- ☐ Ulceraciones gastrointestinales recientes
- ☐ Retinopatía vascular
- ☐ Sangrado intracraneal o intracerebral reciente
- ☐ Anormalidades vasculares intracerebrales o intrarraquídeas
- ☐ Cirugía reciente cerebral, espinal u oftalmológica
- ☐ Bronquiectasia o antecedentes de sangrado pulmonar

Debe tenerse precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con fármacos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroides (AINE), los inhibidores de la agregación plaquetaria u otros antitrombóticos o inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina (ISRS) e inhibidores de la reabsorción de serotonina y norepinefrina (IRSN).

Puede considerarse un tratamiento profiláctico adecuado en aquellos pacientes que presenten riesgo de sufrir enfermedad ulcerosa gastrointestinal.

Cualquier descenso inexplicado de la hemoglobina o de la presión arterial deberá llevar a una búsqueda de un sitio de sangrado.

Cirugía e intervenciones

Si se requiere un procedimiento invasivo o una intervención quirúrgica, Xarelto debe interrumpirse al menos 24 horas antes de la intervención, si es posible y con base en la valoración clínica del médico.

Si el procedimiento no puede retrasarse, se debe evaluar el aumento del riesgo de sangrado frente a la urgencia de la intervención.

Xarelto debe reiniciarse lo antes posible, después del procedimiento invasivo o de la intervención quirúrgica, siempre que lo permita la situación clínica y se haya establecido una hemostasia adecuada.

Anestesia neuroaxial (epidural/espinal)

Cuando se realiza una anestesia neuroaxial (epidural/espinal) o una punción lumbar, los pacientes tratados con antitrombóticos para prevenir complicaciones tromboembólicas corren el riesgo de desarrollar un hematoma epidural o espinal, que puede tener como resultado una parálisis a largo plazo.

El riesgo de estos eventos aumenta más aún con el empleo de catéteres epidurales permanentes o del uso concomitante de fármacos que afectan la hemostasia. El riesgo también puede aumentar a causa de punciones epidurales o lumbares traumáticas o repetidas.

Los pacientes deben ser controlados con frecuencia para detectar signos y síntomas de deterioro neurológico (por ejemplo, entumecimiento o debilidad de los miembros inferiores, disfunción intestinal o de la vejiga urinaria). Si se observan déficit neurológicos, es necesario un diagnóstico y tratamiento urgente.

El médico debe considerar el beneficio potencial en comparación con el riesgo antes de una intervención neuroaxial en pacientes anticoagulados o que serán anticoagulados con fines de trombopprofilaxis.

No se dispone de experiencia clínica con el uso de 15 mg y 20 mg de rivaroxabán en estos casos.

Para extraer un catéter epidural, y en base a las características farmacocinéticas generales de rivaroxabán, debe transcurrir al menos 2 veces la vida media, es decir, al menos 18 horas en los pacientes jóvenes y 26 horas en pacientes de edad avanzada luego de la última administración de Xarelto.

Xarelto debe administrarse inmediatamente después de pasadas 6 horas del retiro del catéter.

Si ocurre una punción traumática, la administración de Xarelto debe postergarse por 24 horas.

Mujeres en edad fértil

Xarelto deberá utilizarse en las mujeres en edad fértil sólo con medidas anticonceptivas efectivas.

Tratamiento y prevención de la TVP y EP recurrentes:

Pacientes con EP que están hemodinámicamente inestables o pacientes que requieren trombólisis o embolectomía pulmonar

No se recomienda Xarelto como una alternativa de la heparina no fraccionada en pacientes con embolismo pulmonar que están hemodinámicamente inestables o que podrían ser sometidos a trombólisis o embolectomía pulmonar, ya que no se han establecido la seguridad y eficacia de Xarelto en estas situaciones clínicas.

Nuevos eventos adversos:

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de rivaroxabán ha sido evaluada en doce estudios de fase III incluyendo a 34, 859 pacientes expuestos al rivaroxabán, como se enlista en la siguiente tabla:

El número de pacientes estudiado, dosis diaria total y la duración de tratamiento máxima en los estudios de fase III de Xarelto se establecen a continuación:

Indicación	Número de pacientes*	Dosis diaria total	Duración del tratamiento máxima
Prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos que se someten a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.	6,097	10 mg	39 días
Prevención de tromboembolismo venoso en pacientes no quirúrgicos médicamente enfermos	3,997	10 mg	39 días
Tratamiento de TVP, EP y prevención de TVP y EP recurrentes	6,790	Día 1 - 21: 30 mg Día 22 y en adelante: 20 mg Después de al menos 6 meses: 10 mg o 20 mg	21 meses
Prevención de accidente cerebrovascular y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular	7,750	20 mg	41 meses
Prevención de un evento aterotrombótico en pacientes después de un SCA.	10,225	5 mg o 10 mg respectivamente, coadministrado ya sea con ASA o ASA más clopidogrel o ticlopidina	31 meses

*Pacientes expuestos a al menos una dosis de rivaroxabán

Debido al modo de acción farmacológico, Xarelto podría estar asociado con un riesgo incrementado de sangrando oculto o abierto de cualquier tejido y órgano que podría resultar en anemia post hemorrágica. El riesgo de sangrados podría incrementarse en algunos grupos de pacientes, por ejemplo, pacientes con hipertensión arterial severa y/o con medicamento concomitante que afecta la hemostasis.

Los signos, síntomas y severidad (incluyendo resultados fatales) variarán de acuerdo con la ubicación y grado o extensión del sangrado y/o anemia.

Las complicaciones hemorrágicas podrían presentarse como debilidad, palidez, mareo, cefalea o inflamación inexplicada, disnea y choque inexplicado. En algunos casos como una consecuencia de la anemia, los síntomas de isquemia cardíaca como dolor torácico o angina de pecho han sido observados.

Las complicaciones conocidas secundarias al sangrado severo como el síndrome compartimental e insuficiencia renal debido a hipoperfusión han sido reportadas para Xarelto. Por lo tanto, la posibilidad de un sangrado debe ser considerada al evaluar la condición en cualquier paciente anticoagulado.

3.7.2 Resumen tabulado de eventos adversos

Las frecuencias de los EA reportados con Xarelto se resumen en la tabla siguiente. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$),
Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$),
Poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$),
Raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$)

Tabla 1: Todos los eventos adversos relacionados al medicamento, emergentes del tratamiento, reportados en pacientes en estudios en fase III (RECORD 1-4 combinados, ROCKET, J—ROCKET, MAGELLAN, ATLAS y EINSTEIN (TVP/EP/Extension)

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia (incl. parámetros de laboratorio respectivos)	Trombocitosis (incl. aumento del recuento de plaquetas) ^A	
Trastornos cardíacos		Taquicardia	
Trastornos oculares	Sangrado ocular (incl. sangrado conjuntival)		

Tabla 1: Todos los eventos adversos relacionados al medicamento, emergentes del tratamiento, reportados en pacientes en estudios en fase III (RECORD 1-4 combinados, ROCKET, J—ROCKET, MAGELLAN, ATLAS y EINSTEIN

(TVP/EP/Extension)

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Trastornos gastrointestinales	Sangrado gingival Sangrado del tracto gastrointestinal (incl. sangrado rectal) Dolores gastrointestinales y abdominales Dispepsia Náuseas Estreñimiento ^A Diarrea Vómitos ^A	Sequedad de boca	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre ^A Edema periférico Disminución general de energía y fuerza (incl. fatiga y astenia)	Sensación de malestar	Edema localizado ^A
Trastornos hepatobiliares		Disfunción hepática	Ictericia
Trastornos del sistema inmunológico		Reacción alérgica Dermatitis alérgica	

Tabla 1: Todos los eventos adversos relacionados al medicamento, emergentes del tratamiento, reportados en pacientes en estudios en fase III (RECORD 1-4 combinados, ROCKET, J—ROCKET, MAGELLAN, ATLAS y EINSTEIN (TVP/EP/Extension)

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones tras procedimientos terapéuticos	Sangrado después de la intervención (incl. anemia postoperatoria y sangrado de la herida) Confusión	Secreción por la herida ^A	Pseudoaneurisma vascular ^C
Exploraciones complementarias	Aumento de las transaminasas	Aumento de la bilirrubina Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre ^A Aumento de la LDH ^A Aumento de la lipasa ^A Aumento de la amilasa ^A Aumento de la GGT ^A	Aumento de la bilirrubina conjugada (con o sin aumento concomitante de la ALT)
Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conjuntivo	Dolor en las extremidades ^A	Hemartrosis	Sangrado muscular
Trastornos del sistema nervioso	Mareos Cefalea	Sangrado cerebral e intracraneal Síncope	

Tabla 1: Todos los eventos adversos relacionados al medicamento, emergentes del tratamiento, reportados en pacientes en estudios en fase III (RECORD 1-4 combinados, ROCKET, J—ROCKET, MAGELLAN, ATLAS y EINSTEIN (TVP/EP/Extension))

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Trastornos renales y urinarios	Sangrado del tracto urogenital (incl. hematuria y menorragia ^B) Insuficiencia renal (incl. aumento de la creatinina en sangre, aumento de la urea en sangre) ^A		
Trastornos del tracto respiratorio	Epistaxis Hemoptisis		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito (incl. casos poco frecuentes de prurito generalizado) Exantema Equimosis Sangrado cutáneo y subcutáneo	Urticaria	
Trastornos vasculares	Hipotensión Hematoma		

^A observado después de cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores

^B observado en el tratamiento de TEV como muy frecuente en mujeres < 55 años

^C observado como poco frecuente en la terapia preventiva de SCA (después de una intervención percutánea)

Observaciones posteriores a la comercialización

Los siguientes eventos adversos han sido reportados después de la comercialización en relación temporal con el uso de Xarelto.

Trastornos del sistema inmunológico: Angioedema y edema alérgico.
Trastornos hepatobiliares: colestasis, hepatitis (incl. lesión hepatocelular)
Trastornos hematológicos y del sistema linfático: trombocitopenia

Potenciales reacciones adversas con frecuencia desconocida: riesgo de presentar Síndrome de Stevens-Johnson y agranulocitosis.

Adicionalmente, el interesado debe presentar inserto e información para prescribir completamente en idioma español, y ajustarse en las reacciones adversas en el sentido de incluir: Potenciales reacciones adversas con frecuencia desconocida: riesgo de presentar Síndrome de Stevens-Johnson y agranulocitosis, de acuerdo al concepto emitido mediante Acta No. 07 de 2017, numeral 3.6.2.,

**3.1.9.4 KEPPRA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION
100 mg/mL
KEPPRA TABLETAS 500 mg
KEPPRA TABLETAS 1000 mg
KEPPRA SOLUCIÓN ORAL**

Expediente : 19999765 / 19936412 / 19936411 / 19975838
Radicado : 2017143506 / 2017143507 / 2017143509 / 2017143510
Fecha : 04/10/2017
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A

Composición:
Cada mL contiene 100mg de Levetiracetam
Cada tableta contiene 500mg de Levetiracetam
Cada tableta contiene 1000mg de Levetiracetam

Forma farmacéutica: Solución inyectable, tableta recubierta, solución oral

Indicaciones: Levetiracetam está indicado como monoterapia en el tratamiento de:

- crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes de 16 años de edad con epilepsia recientemente diagnosticada.

Levetiracetam está indicado como terapia complementaria en el tratamiento de:

- crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y niños desde los 4 años de edad con epilepsia,

- crisis mioclónica en adultos y adolescentes desde 12 años de edad con epilepsia mioclónica juvenil,
- convulsión tonicoclónica generalizada primaria en adultos y adolescentes desde 12 años de edad con epilepsia generalizada idiopática.

Contraindicaciones: Levetiracetam está contraindicado en:

Hipersensibilidad al levetiracetam o cualquier otro derivado de la pirrolidona o a cualquiera de los excipientes.

precauciones y advertencias:

Suspensión definitiva

Si levetiracetam debe suspenderse se recomienda que sea retirado gradualmente (p.ej. En adultos y adolescentes que pesen más de 50 kg: decrementos de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas; en niños y adolescentes que pesen menos de 50 kg: el decremento en la dosis no debe exceder de 10 mg/kg dos veces al día cada dos semanas).

Insuficiencia renal o hepática

La administración de levetiracetam a pacientes con deterioro renal puede requerir de ajuste de dosis. En pacientes con función hepática severamente deteriorada, se recomienda una evaluación de la función renal antes de la selección de la dosis.

Depresión y/o ideación suicida

Se han reportado suicidio, intento de suicidio, ideas y comportamiento suicida en pacientes tratados con agentes antiepilépticos (incluyendo levetiracetam). Un meta-análisis de los ensayos aleatorizados controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos ha mostrado un riesgo ligeramente mayor de pensamientos y comportamiento suicida. El mecanismo de este riesgo es desconocido.

Por lo tanto se deberá vigilar a los pacientes para signos de depresión y/o ideas y comportamiento suicida y se deberá tomar en consideración un tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) que busquen atención médica si emergen signos de depresión y/o ideas o comportamiento suicida.

Población pediátrica

La formulación en tabletas no está adaptada para su uso en lactantes y niños menores de 6 años de edad.

Los datos disponibles en niños no sugieren un impacto sobre el crecimiento y la pubertad. Sin embargo, los efectos a largo plazo sobre el aprendizaje, inteligencia, crecimiento, función endocrina, pubertad y fertilidad en niños siguen siendo desconocidos.

Excipientes

Solución oral

La solución oral de levetiracetam 100 mg/ml incluye metil parahidroxibenzoato y propil parahidroxibenzoato que puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

También incluye maltitol líquido; los pacientes con extraños problemas hereditarios de intolerancia a la fructosa no deben tomar este producto medicinal.

Contiene glicerol, el cual puede causar dolor de cabeza, malestar estomacal y diarrea.

Solución para infusión

Este producto medicinal contiene 2.5 mmol (o 57 mg) de sodio por dosis individual máxima (0.83 mmol (o 19 mg) por vial). Debe ser tomado en consideración por los pacientes con una dieta controlada en sodio.

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 precauciones y advertencias
- Modificación de interacciones
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de sobredosis
- Inserto versión NCDS08 de fecha 29 de Junio de 2017
- Información para prescribir versión NCDS08 de fecha 29 de Junio de 2017

Nueva dosificación:

Dosis y Administración

Se puede iniciar la terapia con levetiracetam con administración intravenosa u oral. La conversión desde o hasta administración intravenosa puede realizarse de forma directa, sin ajuste de la dosis. La dosis diaria total y frecuencia de administración deberán mantenerse.

Tabletas recubiertas

Las tabletas recubiertas deben tomarse de forma oral, tragarse con una cantidad suficiente de líquido y pueden tomarse con o sin alimentos. La dosis diaria se administra en dos dosis divididas equitativamente.

Solución oral

La solución oral puede diluirse en un vaso con agua o un biberón de bebé y puede tomarse con o sin alimentos. La dosis diaria se administra en dos dosis divididas equitativamente.

Concentrado para solución para infusión

El concentrado de Levetiracetam es únicamente para uso intravenoso y la dosis recomendada debe diluirse en al menos 100 ml de un diluyente compatible y administrarse intravenosamente como infusión intravenosa de 15 minutos (véase la Sección de Incompatibilidades y Uso y Manejo)

No hay experiencia con la administración de levetiracetam intravenoso por un periodo mayor a 4 días.

El concentrado de levetiracetam es una alternativa para pacientes (adultos y niños desde 4 años de edad) cuando la administración oral no es factible temporalmente.

Vía de Administración

KEPPRA Tabletas 500 mg

KEPPRA Tabletas 1000 mg

KEPPRA Solución Oral de 100 mg/mL

Para uso oral.

KEPPRA Concentrado para solución para perfusión 100 mg/mL
Para uso intravenoso.

Adultos

Monoterapia

Adultos y adolescentes desde 16 años de edad

La dosis inicial recomendada es de 250 mg dos veces al día, la cual deberá aumentarse a una dosis terapéutica inicial de 500 mg dos veces al día después de dos semanas. La dosis puede aumentarse en 250 mg dos veces al día cada dos semanas dependiendo de la respuesta clínica. La dosis máxima es de 1500 mg dos veces al día.

Terapia complementaria

Adultos (≥ 18 años) y adolescentes (12 a 17 años) que pesen 50 kg o más

La dosis terapéutica inicial es de 500 mg dos veces al día. Esta dosis puede iniciarse desde el primer día del tratamiento.

Dependiendo de la respuesta clínica y la tolerabilidad, la dosis puede aumentarse hasta 1500 mg dos veces al día. Se pueden hacer cambios en la dosis en aumentos o disminuciones diarias de 500 mg cada dos a cuatro semanas.

Niños

El médico debe prescribir la forma farmacéutica, presentación y concentración más apropiadas de acuerdo con la edad, peso y dosis.

La formulación en tabletas no está adaptada para su uso en niños menores de 6 años de edad. La solución oral de Levetiracetam es la formulación preferida para uso en esta población. Además, las concentraciones disponibles de las tabletas no son apropiadas para el tratamiento inicial en niños que pesan menos de 25 kg, para pacientes que no pueden tragar las tabletas, o para la administración de dosis menores a 250 mg. En todos los casos anteriores deberá utilizarse la solución oral de levetiracetam.

La seguridad y eficacia del concentrado de levetiracetam para solución para perfusión en lactantes y niños menores de 4 años de edad han no han sido establecidas.

Monoterapia

La seguridad y eficacia de levetiracetam en niños y adolescentes menores de 16 años de edad como tratamiento de monoterapia no han sido establecidas. No hay datos disponibles.

Terapia complementaria

Terapia complementaria para niños (4 a 11 años) y adolescentes (12 a 17 años) que pesan menos de 50 kg

La solución oral de levetiracetam es la formulación preferida para uso en niños menores de 6 años.

Para niños de 6 años y mayores, levetiracetam solución oral debe usarse para dosis menores a 250 mg, cuando la dosis recomendada no sea múltiplo de 250 mg y no sea lográble mediante la toma de tabletas de diferente concentración y para pacientes que no son capaces de deglutir tabletas.

La dosis terapéutica inicial es de 10 mg/kg dos veces al día.

Dependiendo de la respuesta clínica y la tolerabilidad, la dosis puede aumentarse hasta 30 mg/kg dos veces al día. Los cambios en la dosis no deben exceder de aumentos o disminuciones de 10 mg/kg dos veces al día cada dos semanas. Se deberá usar la dosis efectiva más baja.

La dosis en niños de 50 kg o más es la misma que en adultos.

Recomendaciones de dosis para niños y adolescentes:

Peso	Dosis inicial 10 mg/kg dos veces al día	Dosis máxima 30 mg/kg dos veces al día
15 kg ⁽¹⁾	150 mg (1.5 ml) dos veces al día	450 mg (4.5 ml) dos veces al día
20 kg ⁽¹⁾	200 mg (2 ml) dos veces al día	600 mg (6 ml) dos veces al día

25 kg	250 mg dos veces al día	750 mg dos veces al día
Desde 50 kg (2)	500 mg dos veces al día	1500 mg dos veces al día

(1) Niños de 25 kg o menos deberán iniciar preferiblemente el tratamiento con solución oral de levetiracetam de 100 mg/ml

(2) La dosis en niños y adolescentes de 50 kg o más es la misma que en adultos

Ancianos

Se recomienda un ajuste de dosis en pacientes ancianos con función renal comprometida.

Insuficiencia renal

La dosis diaria deberá individualizarse de acuerdo con la función renal (véase la Sección de Advertencias y Precauciones).

Para pacientes adultos, refiérase a la siguiente tabla y ajuste la dosis según se indica. Para utilizar esta tabla de dosis, se necesita un estimado de la depuración de creatinina en ml/min del paciente. La CLcr en ml/min puede estimarse a partir de la determinación de creatinina sérica (mg/dl), para adultos y adolescentes que pesan 50 kg o más, utilizando la siguiente fórmula:

$$[140 - \text{edad (años)}] \times \text{peso (kg)}$$

$$\text{CLcr (ml/min)} = \frac{\text{[140 - edad (años)]} \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}} \quad (\times 0.85 \text{ para mujeres})$$

$$72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}$$

Después se ajusta la CLcr por el área de superficie corporal (BSA por sus siglas en inglés) como sigue:

$$\text{CLcr (ml/min)}$$

$$\text{CLcr (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = \frac{\text{CLcr (ml/min)}}{1.73} \times 1.73$$

$$\text{BSA del sujeto (m}^2\text{)}$$

Ajuste de dosis para pacientes adultos y adolescentes que pesan más de 50 kg con función renal alterada

Grupo	Depuración de creatinina (ml/min/1.73m ²)	Dosis y frecuencia
Normal	> 80	500 a 1500 mg dos veces al día
Leve	50-79	500 a 1000 mg dos veces al día
Moderada	30-49	250 a 750 mg dos veces al día
Grave	< 30	250 a 500 mg dos veces al día
Pacientes con nefropatía terminal sometidos a diálisis ⁽¹⁾ .	-	500 a 1000 mg una vez al día ⁽²⁾

⁽¹⁾ Se recomienda una dosis de carga de 750 mg en el primer día del tratamiento con levetiracetam.

⁽²⁾ Después de la diálisis, se recomienda una dosis suplementaria de 250 a 500 mg.

Para los niños con alteración renal, la dosis de levetiracetam debe ajustarse con base en la función renal ya que la depuración de levetiracetam está relacionada con la función renal.

Esta recomendación se basa en un estudio en adultos con alteración renal.

La CLcr en ml/min/1.73 m² puede estimarse a partir de la determinación de creatinina sérica (mg/dl) utilizando la siguiente fórmula para adolescentes jóvenes y niños (fórmula Schwartz):

CLcr (ml/min/1.73 m²)= -----

Creatinina Sérica (mg/dl)

ks= 0.55 en Niños menores de 13 años y en adolescentes mujeres; ks= 0.7 en adolescentes hombres.

Ajuste de dosis para pacientes niños y adolescentes que pesan menos de 50 kg con función renal alterada.

		Dosis y frecuencia (1)
Grupo	Depuración de creatinina (ml/min/1.73m ²)	Niños y adolescentes que pesan menos de 50 kg
Normal	> 80	10 a 30 mg/kg (0.10 a 0.30 ml/kg) dos veces al día
Leve	50-79	10 a 20 mg/kg (0.10 a 0.20 ml/kg) dos veces al día
Moderada	30-49	5 a 15 mg/kg (0.05 a 0.15 ml/kg) dos veces al día
Grave	< 30	5 a 10 mg/kg (0.05 a 0.10 ml/kg) dos veces al día
Pacientes con nefropatía terminal sometidos a diálisis	-	10 a 20 mg/kg (0.10 a 0.20 ml/kg) una vez al día ^{(3) (5)}

¹⁾ Se deberá utilizar solución oral de levetiracetam para dosis menores a 250 mg, para dosis que no sean múltiplo de 250 mg cuando la dosis recomendada no sea loguable mediante la toma de tabletas de diferente concentración y para pacientes que no pueden deglutir tabletas.

⁽²⁾ Se recomienda una dosis de carga de 10.5 mg/kg (0.105 ml/kg) en el primer día de tratamiento con levetiracetam.

- (3) Se recomienda una dosis de carga de 15 mg/kg (0.15 ml/kg) en el primer día de tratamiento con levetiracetam.
- (4) Después de la diálisis, se recomienda una dosis suplementaria de 3.5 a 7 mg/kg (0.035 a 0.07 ml/kg).
- (5) Después de la diálisis, se recomienda una dosis suplementaria de 5 a 10 mg/kg (0.05 a 0.10 ml/kg).

Insuficiencia hepática

No se necesita ajuste de dosis en pacientes con deterioro hepático leve a moderado. En pacientes con deterioro hepático grave, la depuración de creatinina puede subestimar la insuficiencia renal. Por lo tanto se recomienda una reducción del 50% en la dosis diaria de mantenimiento cuando la depuración de creatinina es de $< 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$.

Nuevas precauciones y advertencias: Suspensión definitiva

Si levetiracetam debe suspenderse se recomienda que sea retirado gradualmente (p.ej. en adultos y adolescentes que pesen más de 50 kg: decrementos de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas; en niños y adolescentes que pesen menos de 50 kg: el decremento en la dosis no debe exceder de 10 mg/kg dos veces al día cada dos semanas).

Insuficiencia renal o hepática

La administración de levetiracetam a pacientes con deterioro renal puede requerir de ajuste de dosis. En pacientes con función hepática severamente deteriorada, se recomienda una evaluación de la función renal antes de la selección de la dosis.

Lesión renal aguda

El uso de levetiracetam se ha asociado muy raramente con lesión renal aguda, con un tiempo de inicio que oscila de algunos días a varios meses.
Conteo de células sanguíneas

Se han descrito casos raros de disminución del conteo de células sanguíneas (neutropenia, agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia y pancitopenia) en asociación con la administración de levetiracetam, en general al inicio del tratamiento. Se recomienda el conteo completo de células sanguíneas en pacientes que experimentan debilidad importante, pirexia, infecciones recurrentes, o trastornos de la coagulación (véase la sección de Reacciones Adversas).

Depresión y/o ideación suicida

Se han reportado suicidio, intento de suicidio, ideas y comportamiento suicida en pacientes tratados con agentes antiepilépticos (incluyendo levetiracetam). Un meta-análisis de los ensayos aleatorizados controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos ha mostrado un riesgo ligeramente mayor de pensamientos y comportamiento suicida. El mecanismo de este riesgo es desconocido.

Por lo tanto se deberá vigilar a los pacientes para signos de depresión y/o ideas y comportamiento suicida y se deberá tomar en consideración un tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) que busquen atención médica si emergen signos de depresión y/o ideas o comportamiento suicida.

Población pediátrica

La formulación en tabletas no está adaptada para su uso en lactantes y niños menores de 6 años de edad.

Los datos disponibles en niños no sugieren un impacto sobre el crecimiento y la pubertad. Sin embargo, los efectos a largo plazo sobre el aprendizaje, inteligencia, crecimiento, función endocrina, pubertad y fertilidad en niños siguen siendo desconocidos.

Nuevas interacciones: Medicamentos antiepilépticos

Los datos previos a la comercialización de los estudios clínicos realizados en adultos indican que levetiracetam no influye en las concentraciones séricas de los productos medicinales antiepilépticos existentes (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, lamotrigina, gabapentina y primidona), y que estos productos medicinales antiepilépticos no influyen en la farmacocinética de levetiracetam.

Al igual que en los adultos, no hay evidencia de interacciones clínicamente significativas entre productos medicinales en pacientes pediátricos que recibieron hasta 60 mg/kg/día de levetiracetam.

Una evaluación retrospectiva de las interacciones farmacocinéticas en niños y adolescentes con epilepsia (de 4 a 17 años) confirmó que el tratamiento

complementario con levetiracetam administrado por vía oral no influye en las concentraciones séricas en estado de equilibrio de carbamazepina y valproato administrados concomitantemente. Sin embargo, los datos sugirieron un 20% más de depuración de levetiracetam en niños que toman productos medicinales antiepilépticos inductores de enzimas. No se requiere de ajuste de dosis.

Probenecid

Probenecid (500 mg cuatro veces al día), un agente bloqueador de la secreción tubular renal, ha demostrado inhibir la depuración renal del metabolito primario pero no de levetiracetam. Sin embargo, la concentración de este metabolito se mantiene baja.

Metotrexate

Se ha reportado que la administración concomitante de levetiracetam y metotrexate disminuye la depuración de metotrexate, resultando en aumento/prolongación de la concentración sanguínea de metotrexate a niveles potencialmente tóxicos. Los niveles sanguíneos de metotrexate y levetiracetam deben ser cuidadosamente monitoreados en pacientes tratados concomitantemente con los dos fármacos.

Anticonceptivos orales, digoxina y warfarina

Levetiracetam 1000 mg al día no influyó sobre la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinil-estradiol y levonorgestrel); los parámetros endocrinos (hormona luteinizante y progesterona) no se modificaron. Levetiracetam 2000 mg al día no influyó en la farmacocinética de digoxina y warfarina; los tiempos de protrombina no se modificaron. La coadministración con digoxina, anticonceptivos orales y warfarina no influyó en la farmacocinética de levetiracetam.

Laxantes

Se han presentado informes aislados de disminución de la eficacia de levetiracetam cuando el laxante osmótico macrogol se administra de manera concomitante con levetiracetam oral. Por lo tanto, no se debe tomar macrogol por vía oral durante una hora antes y durante una hora después de tomar levetiracetam.

Alimentos y alcohol

El grado de absorción de levetiracetam no se vio alterado por los alimentos, pero la tasa de absorción se redujo ligeramente.

No hay datos disponibles acerca de la interacción de levetiracetam con alcohol.

Nuevas reacciones adversas:

Datos de Ensayos Clínicos y Datos Post-Comercialización

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de eventos adversos presentado a continuación está basado en el análisis de estudios clínicos comparativos con placebo acumulados con todas las indicaciones estudiadas, con un total de 3,416 pacientes tratados con levetiracetam. Estos datos son complementados con el uso de levetiracetam en estudios de extensión sin anonimato correspondientes, así como con la experiencia post-comercialización. Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas fueron nasofaringitis, somnolencia, cefalea, fatiga y mareo. El perfil de seguridad de levetiracetam es generalmente similar entre los grupos de edad (pacientes adultos y pediátricos) y entre las indicaciones para epilepsia aprobadas.

Las reacciones adversas al medicamento (ADRs por sus siglas en inglés) están enlistadas bajo el sistema de clasificación de órganos MedDRA y frecuencia.

Las frecuencias están definidas como:

Muy común $\geq 1/10$

Común $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Poco común $\geq 1/1000$ a $< 1/100$

Rara $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$

Muy rara $< 1/10000$

Desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Infecciones e infestaciones

Muy común: nasofaringitis

Rara: infección

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco común: trombocitopenia, leucopenia

Rara: pancitopenia, neutropenia, agranulocitosis

Trastornos del sistema inmune

Rara: reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés), hipersensibilidad (incluyendo angioedema y anafilaxia).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Común: anorexia

Poco común: peso disminuido, aumento de peso

Rara: hiponatriemia

Trastornos psiquiátricos

Común: depresión, hostilidad/agresión, ansiedad, insomnio, nerviosismo/irritabilidad

Poco común: intento de suicidio, ideación suicida, trastorno psicótico, comportamiento anormal, alucinación, reacción de ira, estado confusional, ataque de pánico, labilidad afectiva / cambios del estado de ánimo, agitación

Rara: suicidio consumado, trastorno de la personalidad, pensamiento anormal

Trastornos del sistema nervioso

Muy común: somnolencia, cefalea

Común: convulsión, trastorno del equilibrio, mareo, letargo, temblor

Poco común: amnesia, alteración de la memoria, coordinación anormal/ataxia, parestesia, alteración de la atención

Rara: coreoatetosis, discinesia, hiperquinesia

Trastornos oculares

Poco común: diplopía, visión borrosa

Trastornos del oído y del laberinto

Común: vértigo

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Común: tos

Trastornos gastrointestinales

Común: dolor abdominal, diarrea, dispepsia, vómito, náusea

Rara: pancreatitis

Trastornos hepatobiliares

Poco común: Prueba anormal de función hepática

Rara: Insuficiencia hepática, hepatitis

Trastornos renales y urinarios

Rara: lesión renal aguda

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Común: erupción

Poco común: alopecia, eczema, prurito

Rara: necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco común: debilidad muscular, mialgia

Rara: rabdomiólisis y aumento en sangre de Creatinfosfoquinasa*

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Común: astenia/fatiga

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Poco común: lesión

* La prevalencia es significativamente mayor en pacientes japoneses en comparación con los pacientes no japoneses.

Se han observado raramente casos de encefalopatía después de la administración de levetiracetam. Estos efectos indeseables en general ocurrieron al comienzo del tratamiento (pocos días a algunos meses) y fueron reversibles después de la suspensión del tratamiento.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

El riesgo de anorexia es mayor cuando levetiracetam es co-administrado con topiramato. En varios casos de alopecia, se observó la recuperación cuando se discontinuó levetiracetam.

Se identificó supresión de médula ósea en algunos de los casos de pancitopenia.

Población Pediátrica

En pacientes con edad de 4-16 años, un total de 645 pacientes habían sido tratados con levetiracetam en estudios comparativos con placebo y de extensión sin anonimato. 233 de estos pacientes se trataron con levetiracetam en estudios comparativos con placebo. En ambos rangos de edad pediátrica, estos datos son complementados con la experiencia post-comercialización del uso de levetiracetam.

Además, 101 lactantes menores de 12 meses han sido expuestos en un estudio de seguridad post autorización. No se identificaron nuevas preocupaciones acerca de la seguridad por levetiracetam para lactantes menores de 12 meses de edad con epilepsia.

El perfil de eventos adversos de levetiracetam es generalmente similar entre los grupos de edad y entre las indicaciones para epilepsia aprobadas. Los resultados de seguridad en pacientes pediátricos en estudios clínicos comparativos con

placebo fueron consistentes con el perfil de seguridad de levetiracetam en adultos excepto por las reacciones adversas de comportamiento y psiquiátricas, las cuales fueron más comunes en niños que en adultos. En niños y adolescentes con edad de 4 a 16 años, se reportaron vómito (muy común, 11.2%), agitación (común, 3.4%), cambios de estado de ánimo (común, 2.1%), labilidad afectiva (común, 1.7%), agresión (común, 8.2%), comportamiento anormal (común, 5.6%), y letargo (común, 3.9%) más frecuentemente que en otros rangos de edad o en el perfil de seguridad global. En recién nacidos y niños con edad de 1 mes a menos de 4 años, se reportaron irritabilidad (muy común, 11.7%) y coordinación anormal (común, 3.3%) más frecuentemente que en otros grupos de edad o en el perfil de seguridad global.

Un estudio de doble anonimato, comparativo con placebo de seguridad pediátrica con un diseño de no inferioridad ha evaluado los efectos cognitivos y neuropsicológicos de levetiracetam en niños de 4 a 16 años de edad con convulsiones de inicio parciales. Se concluyó que levetiracetam no fue diferente (no inferior) del placebo en relación al cambio desde el inicio en la puntuación de Leiter-R Atención y Memoria, Compuesto de Evaluación de Memoria en la población por protocolo. Los resultados relacionados con el funcionamiento conductual y emocional indicaron un empeoramiento en los pacientes tratados con levetiracetam sobre el comportamiento agresivo, medido en una forma estandarizada y sistemática utilizando un instrumento validado (CBCL - Lista de Verificación de Comportamiento Infantil de Achenbach). Sin embargo, los sujetos que tomaron levetiracetam en el estudio sin anonimato de seguimiento a largo plazo, no experimentaron un empeoramiento, en promedio, en su funcionamiento conductual y emocional; en particular las medidas de la conducta agresiva no fueron peores que las iniciales.

Sobredosis:

Síntomas y signos

Se han observado somnolencia, agitación, agresividad, nivel de conciencia disminuido, depresión respiratoria y coma con sobredosis de levetiracetam.

Tratamiento

No hay un antídoto específico para levetiracetam. El tratamiento de una sobredosis será sintomático y puede incluir hemodiálisis. La eficiencia de extracción del dializador es del 60% para levetiracetam y 74% para el metabolito primario.

Manejo adicional debe estar indicado por la clínica o seguir las recomendaciones del centro nacional de intoxicaciones, donde esté disponible

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

Nueva dosificación:

Dosis y Administración

Se puede iniciar la terapia con levetiracetam con administración intravenosa u oral. La conversión desde o hasta administración intravenosa puede realizarse de forma directa, sin ajuste de la dosis. La dosis diaria total y frecuencia de administración deberán mantenerse.

Tabletas recubiertas

Las tabletas recubiertas deben tomarse de forma oral, tragarse con una cantidad suficiente de líquido y pueden tomarse con o sin alimentos. La dosis diaria se administra en dos dosis divididas equitativamente.

Solución oral

La solución oral puede diluirse en un vaso con agua o un biberón de bebé y puede tomarse con o sin alimentos. La dosis diaria se administra en dos dosis divididas equitativamente.

Concentrado para solución para infusión

El concentrado de Levetiracetam es únicamente para uso intravenoso y la dosis recomendada debe diluirse en al menos 100 ml de un diluyente compatible y administrarse intravenosamente como infusión intravenosa de 15 minutos (véase la Sección de Incompatibilidades y Uso y Manejo)

No hay experiencia con la administración de levetiracetam intravenoso por un periodo mayor a 4 días.

El concentrado de levetiracetam es una alternativa para pacientes (adultos y niños desde 4 años de edad) cuando la administración oral no es factible temporalmente.

Vía de Administración

Keppra Tabletas 1000 mg
Keppra Solución Oral de 100 mg/mL
Para uso oral.

Keppra Concentrado para solución para perfusión 100 mg/mL
Para uso intravenoso.

Adultos

Monoterapia

Adultos y adolescentes desde 16 años de edad

La dosis inicial recomendada es de 250 mg dos veces al día, la cual deberá aumentarse a una dosis terapéutica inicial de 500 mg dos veces al día después de dos semanas. La dosis puede aumentarse en 250 mg dos veces al día cada dos semanas dependiendo de la respuesta clínica. La dosis máxima es de 1500 mg dos veces al día.

Terapia complementaria

Adultos (≥18 años) y adolescentes (12 a 17 años) que pesen 50 kg o más

La dosis terapéutica inicial es de 500 mg dos veces al día. Esta dosis puede iniciarse desde el primer día del tratamiento.

Dependiendo de la respuesta clínica y la tolerabilidad, la dosis puede aumentarse hasta 1500 mg dos veces al día. Se pueden hacer cambios en la dosis en aumentos o disminuciones diarias de 500 mg cada dos a cuatro semanas.

Niños

El médico debe prescribir la forma farmacéutica, presentación y concentración más apropiadas de acuerdo con la edad, peso y dosis.

La formulación en tabletas no está adaptada para su uso en niños menores de 6 años de edad. La solución oral de Levetiracetam es la formulación preferida para uso en esta población. Además, las concentraciones disponibles de las tabletas no son apropiadas para el tratamiento inicial en niños que pesan menos de 25 kg, para pacientes que no pueden tragar las tabletas, o para la administración de dosis menores a 250 mg. En todos los casos anteriores deberá utilizarse la solución oral de levetiracetam.

La seguridad y eficacia del concentrado de levetiracetam para solución para infusión en lactantes y niños menores de 4 años de edad han no han sido establecidas.

Monoterapia

La seguridad y eficacia de levetiracetam en niños y adolescentes menores de 16 años de edad como tratamiento de monoterapia no han sido establecidas.

No hay datos disponibles.

Terapia complementaria

Terapia complementaria para niños (4 a 11 años) y adolescentes (12 a 17 años) que pesan menos de 50 kg

La solución oral de levetiracetam es la formulación preferida para uso en niños menores de 6 años.

Para niños de 6 años y mayores, levetiracetam solución oral debe usarse para dosis menores a 250 mg, cuando la dosis recomendada no sea múltiplo de 250 mg y no sea lográble mediante la toma de tabletas de diferente concentración y para pacientes que no son capaces de deglutir tabletas.

La dosis terapéutica inicial es de 10 mg/kg dos veces al día.

Dependiendo de la respuesta clínica y la tolerabilidad, la dosis puede aumentarse hasta 30 mg/kg dos veces al día. Los cambios en la dosis no deben exceder de aumentos o disminuciones de 10 mg/kg dos veces al día cada dos semanas. Se deberá usar la dosis efectiva más baja.

La dosis en niños de 50 kg o más es la misma que en adultos.

Recomendaciones de dosis para niños y adolescentes:

Peso	Dosis inicial 10 mg/kg dos veces al día	Dosis máxima 30 mg/kg dos veces al día
15 kg ⁽¹⁾	150 mg (1.5 ml) dos	450 mg (4.5 ml) dos veces

	veces al día	al día
20 kg ⁽¹⁾	200 mg (2 ml) dos veces al día	600 mg (6 ml) dos veces al día
25 kg	250 mg dos veces al día	750 mg dos veces al día
Desde 50 kg ⁽²⁾	500 mg dos veces al día	1500 mg dos veces al día

(1) Niños de 25 kg o menos deberán iniciar preferiblemente el tratamiento con solución oral de levetiracetam de 100 mg/ml

(2) La dosis en niños y adolescentes de 50 kg o más es la misma que en adultos

Ancianos

Se recomienda un ajuste de dosis en pacientes ancianos con función renal comprometida.

Insuficiencia renal

La dosis diaria deberá individualizarse de acuerdo con la función renal (véase la Sección de Advertencias y Precauciones).

Para pacientes adultos, refiérase a la siguiente tabla y ajuste la dosis según se indica. Para utilizar esta tabla de dosis, se necesita un estimado de la depuración de creatinina en ml/min del paciente. La CLcr en ml/min puede estimarse a partir de la determinación de creatinina sérica (mg/dl), para adultos y adolescentes que pesan 50 kg o más, utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{CLcr (ml/min)} = \frac{[140 - \text{edad (años)}] \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}} \quad (\times 0.85 \text{ para mujeres})$$

Después se ajusta la CLcr por el área de superficie corporal (BSA por sus siglas en inglés) como sigue:

$$\text{CLcr (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = \frac{\text{CLcr (ml/min)}}{\text{BSA del sujeto (m}^2\text{)}} \times 1.73$$

Ajuste de dosis para pacientes adultos y adolescentes que pesan más de 50 kg con función renal alterada

Grupo	Depuración de creatinina (ml/min/1.73m ²)	Dosis y frecuencia
Normal	> 80	500 a 1500 mg dos veces al día
Leve	50-79	500 a 1000 mg dos veces al día
Moderada	30-49	250 a 750 mg dos veces al día
Grave	< 30	250 a 500 mg dos veces al día
Pacientes con nefropatía terminal sometidos a diálisis (1).	-	500 a 1000 mg una vez al día (2)

(1) Se recomienda una dosis de carga de 750 mg en el primer día del tratamiento con levetiracetam.

(2) Después de la diálisis, se recomienda una dosis suplementaria de 250 a 500 mg.

Para los niños con alteración renal, la dosis de levetiracetam debe ajustarse con base en la función renal ya que la depuración de levetiracetam está relacionada con la función renal.

Esta recomendación se basa en un estudio en adultos con alteración renal.

La CLcr en ml/min/1.73 m² puede estimarse a partir de la determinación de creatinina sérica (mg/dl) utilizando la siguiente fórmula para adolescentes jóvenes y niños (fórmula Schwartz):

Talla (cm) x ks

CLcr (ml/min/1.73 m²)= -----

Creatinina Sérica (mg/dl)

ks= 0.55 en Niños menores de 13 años y en adolescentes mujeres; ks= 0.7 en adolescentes hombres.

Ajuste de dosis para pacientes niños y adolescentes que pesen menos de 50 kg con función renal alterada.

		Dosis y frecuencia ⁽¹⁾
Grupo	Depuración de creatinina (ml/min/1.73m ²)	Niños y adolescentes que pesen menos de 50 kg
Normal	> 80	10 a 30 mg/kg (0.10 a 0.30 ml/kg) dos veces al día
Leve	50-79	10 a 20 mg/kg (0.10 a 0.20 ml/kg) dos veces al día
Moderada	30-49	5 a 15 mg/kg (0.05 a 0.15 ml/kg) dos veces al día
Grave	< 30	5 a 10 mg/kg (0.05 a 0.10 ml/kg) dos veces al día

		ml/kg) dos veces al día
Pacientes con nefropatía terminal sometidos a diálisis	-	10 a 20 mg/kg (0.10 a 0.20 ml/kg) una vez al día ^{(3) (5)}

¹⁾ Se deberá utilizar solución oral de levetiracetam para dosis menores a 250 mg, para dosis que no sean múltiplo de 250 mg cuando la dosis recomendada no sea lograble mediante la toma de tabletas de diferente concentración y para pacientes que no pueden deglutir tabletas.

⁽²⁾ Se recomienda una dosis de carga de 10.5 mg/kg (0.105 ml/kg) en el primer día de tratamiento con levetiracetam.

⁽³⁾ Se recomienda una dosis de carga de 15 mg/kg (0.15 ml/kg) en el primer día de tratamiento con levetiracetam.

⁽⁴⁾ Después de la diálisis, se recomienda una dosis suplementaria de 3.5 a 7 mg/kg (0.035 a 0.07 ml/kg).

⁽⁵⁾ Después de la diálisis, se recomienda una dosis suplementaria de 5 a 10 mg/kg (0.05 a 0.10 ml/kg).

Insuficiencia hepática

No se necesita ajuste de dosis en pacientes con deterioro hepático leve a moderado. En pacientes con deterioro hepático grave, la depuración de creatinina puede subestimar la insuficiencia renal. Por lo tanto se recomienda una reducción del 50% en la dosis diaria de mantenimiento cuando la depuración de creatinina es de < 60 ml/min/1.73m².

Nuevas precauciones y advertencias: Suspensión definitiva

Si levetiracetam debe suspenderse se recomienda que sea retirado gradualmente (p.ej. en adultos y adolescentes que pesen más de 50 kg: decrementos de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas; en niños y adolescentes que pesen menos de 50 kg: el decremento en la dosis no debe exceder de 10 mg/kg dos veces al día cada dos semanas).

Insuficiencia renal o hepática

La administración de levetiracetam a pacientes con deterioro renal puede requerir de ajuste de dosis. En pacientes con función hepática severamente deteriorada, se recomienda una evaluación de la función renal antes de la selección de la dosis.

Lesión renal aguda

El uso de levetiracetam se ha asociado muy raramente con lesión renal aguda, con un tiempo de inicio que oscila de algunos días a varios meses.
Conteo de células sanguíneas

Se han descrito casos raros de disminución del conteo de células sanguíneas (neutropenia, agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia y pancitopenia) en asociación con la administración de levetiracetam, en general al inicio del tratamiento. Se recomienda el conteo completo de células sanguíneas en pacientes que experimentan debilidad importante, pirexia, infecciones recurrentes o trastornos de la coagulación (véase la sección de Reacciones Adversas).

Depresión y/o ideación suicida

Se han reportado suicidio, intento de suicidio, ideas y comportamiento suicida en pacientes tratados con agentes antiepilépticos (incluyendo levetiracetam). Un meta-análisis de los ensayos aleatorizados controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos ha mostrado un riesgo ligeramente mayor de pensamientos y comportamiento suicida. El mecanismo de este riesgo es desconocido.

Por lo tanto se deberá vigilar a los pacientes para signos de depresión y/o ideas y comportamiento suicida y se deberá tomar en consideración un tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) que busquen atención médica si emergen signos de depresión y/o ideas o comportamiento suicida.

Población pediátrica

La formulación en tabletas no está adaptada para su uso en lactantes y niños menores de 6 años de edad.

Los datos disponibles en niños no sugieren un impacto sobre el crecimiento y la pubertad. Sin embargo, los efectos a largo plazo sobre el aprendizaje, **inteligencia, crecimiento, función endocrina, pubertad y fertilidad en niños** siguen siendo desconocidos.

Nuevas interacciones: Medicamentos antiepilépticos

Los datos previos a la comercialización de los estudios clínicos realizados en adultos indican que levetiracetam no influye en las concentraciones séricas de los productos medicinales antiepilépticos existentes (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, lamotrigina, gabapentina y primidona), y que estos productos medicinales antiepilépticos no influyen en la farmacocinética de levetiracetam.

Al igual que en los adultos, no hay evidencia de interacciones clínicamente significativas entre productos medicinales en pacientes pediátricos que recibieron hasta 60 mg/kg/día de levetiracetam.

Una evaluación retrospectiva de las interacciones farmacocinéticas en niños y adolescentes con epilepsia (de 4 a 17 años) confirmó que el tratamiento complementario con levetiracetam administrado por vía oral no influye en las concentraciones séricas en estado de equilibrio de carbamazepina y valproato administrados concomitantemente. Sin embargo, los datos sugirieron un 20% más de depuración de levetiracetam en niños que toman productos medicinales antiepilépticos inductores de enzimas. No se requiere de ajuste de dosis.

Probenecid

Probenecid (500 mg cuatro veces al día), un agente bloqueador de la secreción tubular renal, ha demostrado inhibir la depuración renal del metabolito primario pero no de levetiracetam. Sin embargo, la concentración de este metabolito se mantiene baja.

Metotrexate

Se ha reportado que la administración concomitante de levetiracetam y metotrexate disminuye la depuración de metotrexate, resultando en aumento/prolongación de la concentración sanguínea de metotrexate a niveles potencialmente tóxicos. Los niveles sanguíneos de metotrexate y levetiracetam deben ser cuidadosamente monitoreados en pacientes tratados concomitantemente con los dos fármacos.

Anticonceptivos orales, digoxina y warfarina

Levetiracetam 1000 mg al día no influyó sobre la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinil-estradiol y levonorgestrel); los parámetros endocrinos (hormona luteinizante y progesterona) no se modificaron. Levetiracetam 2000 mg al día no influyó en la farmacocinética de digoxina y warfarina; los tiempos de protrombina no se modificaron. La coadministración con digoxina, anticonceptivos orales y warfarina no influyó en la farmacocinética de levetiracetam.

Laxantes

Se han presentado informes aislados de disminución de la eficacia de levetiracetam cuando el laxante osmótico macrogol se administra de manera concomitante con levetiracetam oral. Por lo tanto, no se debe tomar macrogol por vía oral durante una hora antes y durante una hora después de tomar levetiracetam.

Alimentos y alcohol

El grado de absorción de levetiracetam no se vio alterado por los alimentos, pero la tasa de absorción se redujo ligeramente.

No hay datos disponibles acerca de la interacción de levetiracetam con alcohol.

Nuevas reacciones adversas:

Datos de Ensayos Clínicos y Datos Post-Comercialización

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de eventos adversos presentado a continuación está basado en el análisis de estudios clínicos comparativos con placebo acumulados con todas las indicaciones estudiadas, con un total de 3,416 pacientes tratados con levetiracetam. Estos datos son complementados con el uso de levetiracetam en estudios de extensión sin anonimato correspondientes, así como con la experiencia post-comercialización. Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas fueron nasofaringitis, somnolencia, cefalea, fatiga y mareo. El perfil de seguridad de levetiracetam es generalmente similar entre los grupos de edad (pacientes adultos y pediátricos) y entre las indicaciones para epilepsia aprobadas.

Las reacciones adversas al medicamento (ADRs por sus siglas en inglés) están enlistadas bajo el sistema de clasificación de órganos MedDRA y frecuencia.

Las frecuencias están definidas como:

Muy común $\geq 1/10$

Común $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Poco común $\geq 1/1000$ a $< 1/100$

Rara $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$

Muy rara $< 1/10000$

Desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Infecciones e infestaciones

Muy común: nasofaringitis

Rara: infección

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco común: trombocitopenia, leucopenia

Rara: pancitopenia, neutropenia, agranulocitosis

Trastornos del sistema inmune

Rara: reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés), hipersensibilidad (incluyendo angioedema y anafilaxia).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Común: anorexia

Poco común: peso disminuido, aumento de peso

Rara: hiponatremia

Trastornos psiquiátricos

Común: depresión, hostilidad/agresión, ansiedad, insomnio, nerviosismo/irritabilidad

Poco común: intento de suicidio, ideación suicida, trastorno psicótico, comportamiento anormal, alucinación, reacción de ira, estado confusional, ataque de pánico, labilidad afectiva / cambios del estado de ánimo, agitación

Rara: suicidio consumado, trastorno de la personalidad, pensamiento anormal

Trastornos del sistema nervioso

Muy común: somnolencia, cefalea

Común: convulsión, trastorno del equilibrio, mareo, letargo, temblor

Poco común: amnesia, alteración de la memoria, coordinación anormal/ataxia, parestesia, alteración de la atención

Rara: coreoatetosis, discinesia, hiperquinesia

Trastornos oculares

Poco común: diplopía, visión borrosa

Trastornos del oído y del laberinto

Común: vértigo

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Común: tos

Trastornos gastrointestinales

Común: dolor abdominal, diarrea, dispepsia, vómito, náusea

Rara: pancreatitis

Trastornos hepatobiliares

Poco común: Prueba anormal de función hepática

Rara: Insuficiencia hepática, hepatitis

Trastornos renales y urinarios

Rara: lesión renal aguda

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Común: erupción

Poco común: alopecia, eczema, prurito

Rara: necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco común: debilidad muscular, mialgia

Rara: rabdomiólisis y aumento en sangre de Creatinfosfoquinasa*

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Común: astenia/fatiga

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Poco común: lesión

*** La prevalencia es significativamente mayor en pacientes japoneses en comparación con los pacientes no japoneses.**

Se han observado raramente casos de encefalopatía después de la administración de levetiracetam. Estos efectos indeseables en general ocurrieron al comienzo del tratamiento (pocos días a algunos meses) y fueron reversibles después de la suspensión del tratamiento.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

El riesgo de anorexia es mayor cuando levetiracetam es co-administrado con topiramato. En varios casos de alopecia, se observó la recuperación cuando se discontinuó levetiracetam.

Se identificó supresión de médula ósea en algunos de los casos de pancitopenia.

Población Pediátrica

En pacientes con edad de 4-16 años, un total de 645 pacientes habían sido tratados con levetiracetam en estudios comparativos con placebo y de extensión sin anonimato. 233 de estos pacientes se trataron con levetiracetam en estudios comparativos con placebo. En ambos rangos de edad pediátrica, estos datos son complementados con la experiencia post-comercialización del uso de levetiracetam.

Además, 101 lactantes menores de 12 meses han sido expuestos en un estudio de seguridad post autorización. No se identificaron nuevas preocupaciones acerca de la seguridad por levetiracetam para lactantes menores de 12 meses de edad con epilepsia.

El perfil de eventos adversos de levetiracetam es generalmente similar entre los grupos de edad y entre las indicaciones para epilepsia aprobadas. Los resultados de seguridad en pacientes pediátricos en estudios clínicos comparativos con placebo fueron consistentes con el perfil de seguridad de levetiracetam en adultos excepto por las reacciones adversas de comportamiento y psiquiátricas, las cuales fueron más comunes en niños que en adultos. En niños y adolescentes con edad de 4 a 16 años, se reportaron vómito (muy común, 11.2%), agitación (común, 3.4%), cambios de estado de ánimo (común, 2.1%), labilidad afectiva (común, 1.7%), agresión (común, 8.2%), comportamiento anormal (común, 5.6%), y letargo (común, 3.9%) más frecuentemente que en otros rangos de edad o en el perfil de seguridad global. En recién nacidos y niños con edad de 1 mes a menos de 4 años, se reportaron irritabilidad (muy común, 11.7%) y coordinación anormal (común, 3.3%) más frecuentemente que en otros grupos de edad o en el perfil de seguridad global.

Un estudio de doble anonimato, comparativo con placebo de seguridad pediátrica con un diseño de no inferioridad ha evaluado los efectos cognitivos y neuropsicológicos de levetiracetam en niños de 4 a 16 años de edad con convulsiones de inicio parciales. Se concluyó que levetiracetam no

fue diferente (no inferior) del placebo en relación al cambio desde el inicio en la puntuación de Leiter-R Atención y Memoria, Compuesto de Evaluación de Memoria en la población por protocolo. Los resultados relacionados con el funcionamiento conductual y emocional indicaron un empeoramiento en los pacientes tratados con levetiracetam sobre el comportamiento agresivo, medido en una forma estandarizada y sistemática utilizando un instrumento validado (CBCL - Lista de Verificación de Comportamiento Infantil de Achenbach). Sin embargo, los sujetos que tomaron levetiracetam en el estudio sin anonimato de seguimiento a largo plazo, no experimentaron un empeoramiento, en promedio, en su funcionamiento conductual y emocional; en particular las medidas de la conducta agresiva no fueron peores que las iniciales.

Sobredosis: Síntomas y signos

Se han observado somnolencia, agitación, agresividad, nivel de conciencia disminuido, depresión respiratoria y coma con sobredosis de levetiracetam.

Tratamiento

No hay un antídoto específico para levetiracetam. El tratamiento de una sobredosis será sintomático y puede incluir hemodiálisis. La eficiencia de extracción del dializador es del 60% para levetiracetam y 74% para el metabolito primario.

Manejo adicional debe estar indicado por la clínica o seguir las recomendaciones del centro nacional de intoxicaciones, donde esté disponible

Excipientes

Solución oral

La solución oral de levetiracetam 100 mg/ml incluye metil parahidroxibenzoato y propil parahidroxibenzoato que puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

También incluye maltitol líquido; los pacientes con extraños problemas hereditarios de intolerancia a la fructosa no deben tomar este producto medicinal.

Contiene glicerol, el cual puede causar dolor de cabeza, malestar estomacal y diarrea.

Solución para infusión

Este producto medicinal contiene 2.5 mmol (o 57 mg) de sodio por dosis individual máxima (0.83 mmol (o 19 mg) por vial). Debe ser tomado en consideración por los pacientes con una dieta controlada en sodio.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto

3.1.9.5 ADEMPAS® 1.5 mg

Expediente : 20071182 / 20071184 / 20071183 / 20061396 / 20071181
Radicado : 2017139159 / 2017139165 / 2017139156 / 2017139152 /
2017139162
Fecha : 25/09/2017
Interesado : Bayer S.A.

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene 0.5mg de Riociguat

Cada comprimido recubierto contiene 1mg de Riociguat

Cada comprimido recubierto contiene 1.5mg de Riociguat

Cada comprimido recubierto contiene 2mg de Riociguat

Cada comprimido recubierto contiene 2.5mg de Riociguat

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto

Indicaciones: Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (hptec, grupo 4 de la oms):

Adempas está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con

- Hptec inoperable,
- Hptec persistente o recurrente tras el tratamiento quirúrgico para mejorar la capacidad de ejercicio.

Hipertensión arterial pulmonar (HAP, grupo 1 de la OMS):

Adempas está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con HAP para mejorar la capacidad de ejercicio.

La eficacia se demostró en pacientes tratados con riociguat como monoterapia o en combinación con antagonistas de los receptores de la endotelina o prostanoides.

Los estudios que demostraron la eficacia incluían de forma predominante a pacientes con clases funcionales ii-iii de la OMS y etiologías de HAP idiopática o hereditaria, o HAP relacionada con enfermedad del tejido conectivo.

Contraindicaciones: (Del Registro) Adempas® está contraindicado durante el embarazo. La administración conjunta de adempas con nitratos o con donadores de óxido nítrico (tal como nitrito de amilo) de cualquier forma está contraindicada.

Precauciones y advertencias: inhibidores de la pde-5

Debe evitarse la administración concomitante de riociguat con inhibidores de la pde-5 (tales como sildenafil, tadalafilo y vardenafilo).

Aunque el riociguat y los inhibidores de la pde-5 son moduladores del GMPC intracelular con diferentes mecanismos de acción, ambos compuestos son vasodilatadores desde el punto de vista clínico. Cuando se elevan los niveles del gmpc al combinar ambas sustancias, cabe esperar un efecto aditivo sobre la presión arterial sistémica.

En algunos pacientes, el uso concomitante de estas dos clases de fármacos puede reducir la presión arterial de forma significativa, dando lugar a una hipotensión sintomática.

Enfermedad venooclusiva pulmonar

Los vasodilatadores pulmonares pueden empeorar significativamente el estado cardiovascular de los pacientes con enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP). Por consiguiente, no se recomienda la administración de adempas® a dichos pacientes. En el caso de que aparezcan signos de edema pulmonar, debe considerarse la posibilidad de que exista una evop concomitante, por lo que debe suspenderse el tratamiento con adempas.

Hemorragia de las vías respiratorias

En los pacientes con hipertensión pulmonar es más probable que aparezcan hemorragias de las vías respiratorias, especialmente en aquellos que reciben tratamiento con anticoagulantes.

El riesgo de hemorragias graves o mortales de las vías respiratorias puede aumentar aún más con el tratamiento con adempas, especialmente cuando hay factores de riesgo, tales como episodios recientes de hemoptisis grave, incluidos los episodios tratados por embolización de arterias bronquiales. El profesional encargado debe valorar de forma periódica la relación riesgo-beneficio en cada paciente individual.

Acción vasodilatadora

Adempas® tiene propiedades vasodilatadoras, que pueden dar lugar a una disminución de la presión arterial. Antes de recetar adempas, el médico debe sopesar cuidadosamente si los pacientes con ciertos trastornos subyacentes pueden verse perjudicados por dichos efectos vasodilatadores (p. Ej., pacientes tratados con antihipertensivos, o que presentan hipotensión en reposo, hipovolemia, obstrucción severa del flujo del ventrículo izquierdo o disfunción autonómica).

Uso concomitante con otros medicamentos

No se recomienda el uso concomitante de riociguat con inhibidores potentes de rutas metabólicas múltiples de cyp y gp-p/bcrp, tales como los antimicóticos azólicos (p. Ej., ketoconazol, itraconazol) o los inhibidores de la proteasa del vih (p. Ej., ritonavir), debido a un marcado aumento en la exposición al riociguat.

El uso concomitante de riociguat con inhibidores potentes del cyp1a1, tales como el inhibidor de la tirosina-cinasa, erlotinib, e inhibidores potentes de la gp-p/bcrp, tales como el inmunosupresor ciclosporina a, puede aumentar la exposición al riociguat. Estos fármacos deben utilizarse con precaución. La presión arterial debe vigilarse, y debe considerarse una disminución de la dosis de riociguat.

Grupos de pacientes no estudiados

Adempas no ha sido estudiado con los siguientes grupos de pacientes, por lo que no se recomienda su administración a:

- Pacientes con presión arterial sistólica < 95 mm hg al inicio del tratamiento
- Pacientes con insuficiencia hepática intensa (grado c de child-pugh)

Pacientes con depuración de creatinina < 15 ml/min o sometidos a diálisis

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

- Modificación de dosificación
- Inserto versión 5 del 9 de Mayo de 2017
- Información para prescribir versión 5 del 9 de Mayo de 2017

Nueva dosificación:

Posología y método de administración

Pauta posológica

Adultos

Inicio del tratamiento

La dosis inicial recomendada es 1.0 mg tres veces al día durante 2 semanas. Los comprimidos deben administrarse tres veces al día, con aproximadamente 6 a 8 horas de diferencia, con o sin alimentos.

La dosis debe aumentarse en intervalos de 2 semanas mediante incrementos de 0.5 mg hasta un máximo de 2.5 mg tres veces al día, si la presión arterial sistólica es ≥ 95 mmHg y el paciente no presenta signos ni síntomas de hipotensión. Si la presión sistólica desciende por debajo de 95 mmHg debe mantenerse la dosis, siempre que el paciente no presente signos ni síntomas de hipotensión. Si en algún momento durante la fase de aumento de la dosis la presión arterial sistólica desciende por debajo de 95 mmHg y el paciente presenta signos o síntomas de hipotensión, la dosis en cuestión deberá reducirse por 0.5 mg 3 v/d.

Dosis de mantenimiento

La dosis individual establecida debe mantenerse, a no ser que aparezcan signos y síntomas de hipotensión. La dosis diaria total máxima de Adempas es de 7.5 mg. En el caso que se omita una dosis, debe continuarse el tratamiento con la dosis siguiente, como estaba previsto.

Si la dosis no se tolera, puede considerarse una reducción de la misma en cualquier momento.

Interrupción del tratamiento

En caso de que tenga que interrumpirse el tratamiento durante 3 días o más, debe reiniciarse el tratamiento con 1 mg tres veces al día durante 2 semanas y el

tratamiento debe continuarse con el régimen de ajuste de la dosis descrito anteriormente.

Información adicional sobre poblaciones especiales

El ajuste de la dosis individual al inicio del tratamiento permite adaptar la dosis a las necesidades del paciente.

Transición hacia y de Adempas

Discontinuar sildenafil al menos 24 horas antes de administrar Adempas.

Discontinuar tadalafil al menos 48 horas antes de administrar Adempas. Se recomienda el monitoreo de signos y síntomas de hipotensión al iniciar.

Discontinuar Adempas al menos 24 horas antes de administrar un inhibidor de la PDE5. Se recomienda el monitoreo de signos y síntomas de hipotensión al iniciar.

Pacientes pediátricos

No se ha estudiado la seguridad ni la eficacia de Adempas en pacientes menores de 18 años. No se dispone de datos. Por consiguiente, no se recomienda la administración de Adempas en pediatría.

Pacientes ancianos

En el caso de los ancianos (≥ 65 años) debe tenerse especial precaución durante el ajuste de la dosis individual.

Pacientes con insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática moderada (grado B de Child-Pugh) presentaron una mayor exposición a Adempas. Debe tenerse precaución especial durante el ajuste de la dosis individual.

Los pacientes con insuficiencia hepática severa (grado C de Child-Pugh) no se han estudiado, por lo que no se recomienda la administración de Adempas a estos pacientes.

Pacientes con insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa (depuración de creatinina entre 80 - 15 mL/min) demostraron una mayor exposición a Adempas. Debe tenerse precaución especial durante el ajuste de la dosis individual.

Los pacientes con depuración de creatinina <15 mL/min o sometidos a diálisis no se han estudiado, por lo que no se recomienda la administración de Adempas a estos pacientes.

Tabaquismo

A los pacientes que sean fumadores se les debe recomendar que dejen de fumar. Las concentraciones plasmáticas de riociguat de los fumadores son menores que las de los no fumadores. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de riociguat en pacientes que hayan dejado de fumar o que hayan comenzado a fumar durante el tratamiento.

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

- **Modificación de dosificación**
- **Inserto versión 5 del 9 de Mayo de 2017**
- **Información para prescribir versión 5 del 9 de Mayo de 2017**

Nueva dosificación:

Posología y método de administración

Pauta posológica

Adultos

Inicio del tratamiento

La dosis inicial recomendada es 1.0 mg tres veces al día durante 2 semanas. Los comprimidos deben administrarse tres veces al día, con aproximadamente 6 a 8 horas de diferencia, con o sin alimentos.

La dosis debe aumentarse en intervalos de 2 semanas mediante incrementos de 0.5 mg hasta un máximo de 2.5 mg tres veces al día, si la presión arterial sistólica es ≥ 95 mmHg y el paciente no presenta signos ni síntomas de hipotensión. Si la presión sistólica desciende por debajo de 95 mmHg debe mantenerse la dosis, siempre que el paciente no presente signos ni síntomas de hipotensión. Si en algún momento durante la fase de aumento de la dosis la presión arterial sistólica desciende por debajo de 95 mmHg y el paciente presenta signos o síntomas de hipotensión, la dosis en cuestión deberá reducirse por 0.5 mg 3 v/d.

Dosis de mantenimiento

La dosis individual establecida debe mantenerse, a no ser que aparezcan **signos y síntomas de hipotensión. La dosis diaria total máxima de Adempas**

es de 7.5 mg. En el caso que se omita una dosis, debe continuarse el tratamiento con la dosis siguiente, como estaba previsto.

Si la dosis no se tolera, puede considerarse una reducción de la misma en cualquier momento.

Interrupción del tratamiento

En caso de que tenga que interrumpirse el tratamiento durante 3 días o más, debe reiniciarse el tratamiento con 1 mg tres veces al día durante 2 semanas, y el tratamiento debe continuarse con el régimen de ajuste de la dosis descrito anteriormente.

Información adicional sobre poblaciones especiales

El ajuste de la dosis individual al inicio del tratamiento permite adaptar la dosis a las necesidades del paciente.

Transición hacia y de Adempas

Discontinuar sildenafil al menos 24 horas antes de administrar Adempas.

Discontinuar tadalafil al menos 48 horas antes de administrar Adempas. Se recomienda el monitoreo de signos y síntomas de hipotensión al iniciar.

Discontinuar Adempas al menos 24 horas antes de administrar un inhibidor de la PDE5. Se recomienda el monitoreo de signos y síntomas de hipotensión al iniciar.

Pacientes pediátricos

No se ha estudiado la seguridad ni la eficacia de Adempas en pacientes menores de 18 años. No se dispone de datos. Por consiguiente, no se recomienda la administración de Adempas en pediatría.

Pacientes ancianos

En el caso de los ancianos (≥ 65 años) debe tenerse especial precaución durante el ajuste de la dosis individual.

Pacientes con insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática moderada (grado B de Child-Pugh) presentaron una mayor exposición a Adempas. Debe tenerse precaución especial durante el ajuste de la dosis individual.

Los pacientes con insuficiencia hepática severa (grado C de Child-Pugh) no se han estudiado, por lo que no se recomienda la administración de Adempas a estos pacientes.

Pacientes con insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa (depuración de creatinina entre 80 - 15 mL/min) demostraron una mayor exposición a Adempas. Debe tenerse precaución especial durante el ajuste de la dosis individual.

Los pacientes con depuración de creatinina <15 mL/min o sometidos a diálisis no se han estudiado, por lo que no se recomienda la administración de Adempas a estos pacientes.

Tabaquismo

A los pacientes que sean fumadores se les debe recomendar que dejen de fumar. Las concentraciones plasmáticas de riociguat de los fumadores son menores que las de los no fumadores. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de riociguat en pacientes que hayan dejado de fumar o que hayan comenzado a fumar durante el tratamiento.

3.1.9.6 TEMPRA® JARABE

Expediente : 33656
Radicado : 2017142567
Fecha : 03/10/2017
Interesado : Reckitt Benckiser Colombia S.A

Composición: Cada 100 mL contiene 3.2 g de Acetaminofén

Forma farmacéutica: Jarabe

Indicaciones: Analgésico, antipirético.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al acetaminofén o para-clorhidrato de propacetamol (profármaco de acetaminofén) o cualquiera de los excipientes, insuficiencia hepatocelular severa o enfermedad hepática activa descompensada.

Precauciones y advertencias

Con el fin de evitar el riesgo de sobredosis, verificar que otras medicinas administradas (incluso los medicamentos con fórmula médica y de venta libre) no contengan acetaminofén.

La administración de dosis de acetaminofén mayores a aquellas recomendadas trae consigo el riesgo de daño hepático muy serio. Los síntomas clínicos de daño hepático se observan usualmente primero después de 1 a 2 días tras la sobredosis de acetaminofén. Los síntomas de daño hepático máximo usualmente se observa después de 3 a 4 días. El tratamiento con el antídoto debe administrarse lo más pronto posible

Acetaminofén puede causar reacciones cutáneas graves como pustolosis exantemática aguda generalizada (peag), síndrome de steven johnson (ssj) y necrosis epidémica tóxica (net), que puede ser fatal. Los pacientes deben ser informados acerca de los signos de reacciones graves de la piel, y el uso de la droga debe suspenderse a la primera aparición de erupción cutánea o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Acetaminofén debe utilizarse con precaución en casos de:

- Insuficiencia hepática.
- Insuficiencia renal severa (depuración de creatinina 30 ml/min)
- Deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (g6pd) (puede conducir anemia hemolítica)
- Alcoholismo crónico, ingesta de alcohol excesiva (3 o más bebidas alcohólicas cada día)
- Anorexia, bulimia o caquexia; desnutrición crónica (baja reserva de glutatión hepático).
- Deshidratación, hipovolemia

Embarazo y lactancia:

La experiencia clínica del uso de acetaminofén durante el embarazo y lactancia es limitada.

Embarazo:

Los datos epidemiológicos del uso de dosis terapéuticas orales de acetaminofén no indican efectos no deseados en las mujeres embarazadas o en la salud del feto o infante recién nacido.

Los estudios reproductivos con acetaminofén oral no mostraron ninguna malformación o efectos feto tóxicos. Los datos prospectivos en mujeres embarazadas expuestas a las sobredosis de paracetamol no mostraron un aumento en el riesgo de malformaciones.

No obstante acetaminofén solo debe utilizarse durante el embarazo después de una evaluación cuidadosa del riesgo- beneficio. En pacientes embarazadas se tiene que observar estrictamente la posología y duración recomendada.

Lactancia:

Después de la administración oral, acetaminofén se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. Se ha informado de erupción cutánea en infantes lactantes, sin embargo acetaminofén se considera compatible con la lactancia. No obstante, se considera compatible con la lactancia. No obstante, se debe tener cuidado cuando se administra acetaminofén oral a mujeres que están dando de lactar.

En el ítem de interacción con otros productos médicos y otras formas de interacción, efecto de acetaminofén, efecto de acetaminofén en otros fármacos.

Adicionar:

El acetaminofén oral puede aumentar la posibilidad de efectos no deseados con otros fármacos.

Anticoagulantes: el uso de concomitante de acetaminofén con cumarinas incluyendo wafarina puede conducir a ligeras variaciones de los valores de inr. Durante este periodo de uso concomitante y por una semana después de discontinuar el tratamiento de acetaminofén.

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
- Proclamas

Nueva dosificación:

Dosificación recomendada.

TEMPRA® 160 mg/5 ml (32 mg/ ml)

La dosis máxima diaria recomendada es de 60 mg/kg la cual debe ser dividida en dosis de 10 mg/ kg/ dosis, cada 6 a 8 horas. La dosis diaria máxima no debe exceder 3 gramos.

Atención: Utilice únicamente el dispositivo de dosificación adjunta (copa) diseñado específicamente para su uso con este producto. No utilice ningún otro tipo de dosificador. Si el niño excedió la dosis recomendada, debe acudir rápidamente al médico.

Rango de peso (Kg)	Edad (Años)	Dosis (mL)
11,5 a 12,7	2 a 2,5	4
12,8 a 15,9	2,5 a 3	5
16,1 a 19,1	4 a 5,5	6
19,2 a 22,3	5,5 a 6	7

Los rangos de edad aproximados en relación al peso se dan únicamente como guía.

No exceder la dosis diaria recomendada

No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas

Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 6 horas

Siempre debe utilizar las dosis más bajas necesarias para lograr la eficacia.

No use este medicamento por más de 3 días sin consultar al médico

Después de administrar este producto con el vaso dosificador que viene en el empaque, debe lavar este vaso, secarlo y almacenarlo cuidadosamente con el producto, conservando la caja que contiene información importante que debe ser leída previamente a la administración del medicamento.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así, ya que se retira la dosis diaria máxima que no debe exceder 3 g, debido a que corresponde a la dosis máxima en adultos y el producto es para uso en niños:

Nueva dosificación:

Dosificación recomendada.

Tempra® 160 mg/5 ml (32 mg/ ml)

La dosis máxima diaria recomendada es de 60 mg/kg la cual debe ser dividida en dosis de 10 mg/ kg/ dosis, cada 6 a 8 horas.

Atención: Utilice únicamente el dispositivo de dosificación adjunta (copa) diseñado específicamente para su uso con este producto. No utilice ningún otro tipo de dosificador. Si el niño excedió la dosis recomendada, debe acudir rápidamente al médico.

Rango de peso (Kg)	Edad (Años)	Dosis (mL)
11,5 a 12,7	2 a 2,5	4
12,8 a 15,9	2,5 a 3	5
16,1 a 19,1	4 a 5,5	6
19,2 a 22,3	5,5 a 6	7

Los rangos de edad aproximados en relación al peso se dan únicamente como guía.

No exceder la dosis diaria recomendada

No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas

Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 6 horas

Siempre debe utilizar las dosis más bajas necesarias para lograr la eficacia.

No use este medicamento por más de 3 días sin consultar al médico

Después de administrar este producto con el vaso dosificador que viene en el empaque, debe lavar este vaso, secarlo y almacenarlo cuidadosamente con el producto, conservando la caja que contiene información importante que debe ser leída previamente a la administración del medicamento.

3.1.9.7 TEMPRA GOTAS

Expediente : 33657

Radicado : 2017142571

Fecha : 03/10/2017

Interesado : Reckitt Benckiser Colombia S.A

Composición: Cada mL contiene 100mg de Acetaminofén

Forma farmacéutica: Gotas

Indicaciones: Analgésico, antipirético.

Contraindicaciones: hipersensibilidad a acetaminofen o para-clorhidrato de propacetamol (profarmaco de acetaminofen) o cualquiera de los excipientes, insuficiencia hepatocelular severa o enfermedad hepática activa descompensada.

Precauciones y advertencias:

Con el fin de evitar el riesgo de sobredosis, verificar que otras medicinas administradas (incluso los medicamentos con fórmula médica y de venta libre) no contengan acetaminofén.

La administración de dosis de acetaminofén mayores a aquellas recomendadas trae consigo el riesgo de daño hepático muy serio. Los síntomas clínicos de daño hepático se observan usualmente primero después de 1 a 2 días tras la sobredosis de acetaminofén. Los síntomas de daño hepático máximo usualmente se observa después de 3 a 4 días. El tratamiento con el antídoto debe administrarse lo más pronto posible

Acetaminofén puede causar reacciones cutáneas graves como pustolosis exantemática aguda generalizada (peag), síndrome de steven johnson (ssj) y necrosis epidémica tóxica (net), que puede ser fatal. Los pacientes deben ser informados acerca de los signos de reacciones graves de la piel, y el uso de la droga debe suspenderse a la primera aparición de erupción cutánea o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Acetaminofén debe utilizarse con precaución en casos de:

- Insuficiencia hepática.
- Insuficiencia renal severa (depuración de creatinina 30 ml/min)
- Deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (g6pd) (puede conducir anemia hemolítica)
- Alcoholismo crónico, ingesta de alcohol excesiva (3 o más bebidas alcohólicas cada día)
- Anorexia, bulimia o caquexia; desnutrición crónica (baja reserva de glutatión hepático).
- Deshidratación, hipovolemia

Embarazo y lactancia:

La experiencia clínica del uso de acetaminofén durante el embarazo y lactancia es limitada.

Embarazo: los datos epidemiológicos del uso de dosis terapéuticas orales de acetaminofén no indican efectos no deseados en las mujeres embarazadas o en la salud del feto o infante recién nacido.

Los estudios reproductivos con acetaminofén oral no mostraron ninguna malformación o efectos feto tóxicos. Los datos prospectivos en mujeres

embarazadas expuestas a las sobredosis de paracetamol no mostraron un aumento en el riesgo de malformaciones.

No obstante acetaminofén solo debe utilizarse durante el embarazo después de una evaluación cuidadosa del riesgo- beneficio. En pacientes embarazadas, se tiene que observar estrictamente la posología y duración recomendada.

Lactancia: después de la administración oral, acetaminofén se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. Se ha informado de erupción cutánea en infantes lactantes, sin embargo acetaminofén se considera compatible con la lactancia. No obstante, se considera compatible con la lactancia. No obstante, se debe tener cuidado cuando se administra acetaminofén oral a mujeres que están dando de lactar.

En el ítem de interacción con otros productos médicos y otras formas de interacción, efecto de acetaminofén, efecto de acetaminofén en otros fármacos. Adicionar:

El acetaminofén oral puede aumentar la posibilidad de efectos no deseados con otros fármacos.

Anticoagulantes: el uso de concomitante de acetaminofén con cumarinas incluyendo wafarina puede conducir a ligeras variaciones de los valores de inr. Durante este periodo de uso concomitante y por una semana después de discontinuar el tratamiento de acetaminofén.

Experiencia posterior a la comercialización: se ha informado las siguientes reacciones adversas durante la vigilancia posterior a la comercialización pero la tasa de incidencia (frecuencia) es desconocida.

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
- Proclamas

Nueva dosificación:

Dosificación recomendada y grupo etario.

Tempra® Gotas (100 mg/ml)

La dosis máxima diaria recomendada es de 60 mg/kg la cual debe ser dividida en dosis de 10 mg/ kg/ dosis, cada 6 a 8 horas. La dosis diaria máxima no debe exceder 3 gramos.

Atención: Utilice únicamente el dispositivo de dosificación adjunta (gotero) diseñado específicamente para su uso con este producto. No utilice ningún otro tipo de dosificador. Si el niño excedió la dosis recomendada, debe acudir rápidamente al médico.

Rango de peso (Kg)	Edad (Meses)	Dosis (mL)
4,2 a 4,9	1	0,5
5,0 a 5,9	2 a 3	0,6
6,0 a 6,9	4 a 5	0,7
7,0 a 7,9	6 a 8	0,8
8,0 a 8,9	9 a 12	0,9
9,0 a 9,9	13 a 16	1,0
10,0 a 10,9	17 a 21	1,1
11,0 a 11,9	22 a 24	1,2

Los rangos de edad aproximados en relación al peso se dan únicamente como guía. Busque la dosis de acuerdo al peso actual del niño

No exceder la dosis diaria recomendada

No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas

Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas

Siempre debe utilizar las dosis más bajas necesarias para lograr la eficacia.

No use este medicamento por más de 3 días sin consultar al médico

Grupo etario: Niños de un (1) mes en adelante

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así, ya que se retira la dosis diaria máxima que no debe exceder 3 g, debido a que corresponde a la dosis máxima en adultos y el producto es para uso en niños:

Nueva dosificación:

Dosificación recomendada y grupo etario.

Tempra® Gotas (100 mg/ml)

La dosis máxima diaria recomendada es de 60 mg/kg la cual debe ser dividida en dosis de 10 mg/ kg/ dosis, cada 6 a 8 horas.

Atención: Utilice únicamente el dispositivo de dosificación adjunta (gotero) diseñado específicamente para su uso con este producto. No utilice ningún otro tipo de dosificador. Si el niño excedió la dosis recomendada, debe acudir rápidamente al médico.

Rango de peso (Kg)	Edad (Meses)	Dosis (mL)
4,2 a 4,9	1	0,5
5,0 a 5,9	2 a 3	0,6
6,0 a 6,9	4 a 5	0,7
7,0 a 7,9	6 a 8	0,8
8,0 a 8,9	9 a 12	0,9
9,0 a 9,9	13 a 16	1,0
10,0 a 10,9	17 a 21	1,1
11,0 a 11,9	22 a 24	1,2

Los rangos de edad aproximados en relación al peso se dan únicamente como guía. Busque la dosis de acuerdo al peso actual del niño

No exceder la dosis diaria recomendada

No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas

Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas

Siempre debe utilizar las dosis más bajas necesarias para lograr la eficacia.

No use este medicamento por más de 3 días sin consultar al médico

Grupo etario: Niños de un (1) mes en adelante

3.1.9.8 SUPRANE

Expediente : 201181

Radicado : 2017143947

Fecha : 04/10/2017

Interesado : Laboratorios Baxter S.A

Composición: Cada 100mL contiene 100mL de Desflurano

Forma farmacéutica: Solución para inhalación

Indicaciones: Está indicado como agente inhalado para la inducción y el mantenimiento de la anestesia en adultos. Mantenimiento de la anestesia en bebés y niños.

Contraindicaciones: No debe usarse en pacientes en los cuales la anestesia general está contraindicada. También está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a los anestésicos halogenados y en pacientes con sensibilidad conocida o genética a la hipertemia maligna.

Advertencias: solo debe ser administrado por personas capacitadas en la administración de la anestesia general y que utilicen un vaporizador diseñado específicamente para este producto y reservado para esta aplicación. Debe haber una disponibilidad inmediata de equipo para mantener las vías respiratorias, ventilación artificial, oxígeno y reanimación circulatoria.

La hipotensión y la depresión respiratoria aumentan con la profundidad de la anestesia.

No se recomienda como agente inhalado para la inducción de la anestesia en pacientes pediátricos debido a la aparición frecuente de tos, apnea, laringoespasma y aumento de las secreciones en niños menores de doce (12) años.

No debe utilizarse como agente único para inducir la anestesia en pacientes que presentan un riesgo de cardiopatía coronaria ni en aquellos en los que sería indeseable un aumento de la frecuencia cardíaca o de la presión arterial. No puede recomendarse en pacientes neuroquirúrgicos debido a la experiencia limitada en estos pacientes.

No se ha investigado a fondo su uso en pacientes hipovolemicos, hipotensos y debilitados, por esto se recomienda utilizar una menor concentración en estos pacientes.

Se ha demostrado que el producto es un factor desencadenante potencial de hipertermia maligna, si ocurre inesperadamente, suspender; el dantroleno sódico está indicado para revertir dicha hipertermia.

No debe usarse en pacientes en los cuales han ocurrido disfunción hepática, fiebre inexplicable o leucitosis después de la administración anterior de un anestésico halogenado.

Potencia la acción en los miorelajantes de uso común. Se necesita dosis menores del producto en pacientes tratados con opioides, benzodiazepinas u otros sedantes.

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
- Información para prescribir versión ccsi400620161027

Nueva dosificación:

Uso en pacientes con cardiopatía coronaria

En pacientes con cardiopatía coronaria, es importante mantener los parámetros hemodinámicos normales para evitar la isquemia miocárdica.

Un aumento rápido en la concentración de Desflurano está asociado con un marcado aumento del ritmo cardiaco, la presión arterial promedio así como niveles de epinefrina y norepinefrina.

Desflurano no debe emplearse como agente único para inducir la anestesia en pacientes con cardiopatía coronaria o en pacientes en quienes no sería conveniente un aumento de la frecuencia cardiaca o de la presión sanguínea. Debe emplearse con otros fármacos, de preferencia opioides e hipnóticos administrados por vía intravenosa.

Observaciones relacionadas con el uso del vaporizador

Se ha observado una decoloración amarillenta del Suprane (desflurano, USP) algunas veces acompañada por partículas al observar a través del vidrio o después del drenado del vaporizador. La decoloración o presencia de partículas en estas situaciones no altera la calidad o eficacia del Suprane. Si se observan estas características, revisar las instrucciones de uso.

Nuevas contraindicaciones:

Suprane (desflurano, USP) no debe usarse en pacientes en los cuales la anestesia general está contraindicada.

Suprane (desflurano, USP) también está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a los anestésicos halogenados y en pacientes con sensibilidad conocida o genética a la hipertermia maligna.

Nuevas precauciones y advertencias:

Hipertermia maligna

En individuos susceptibles, los agentes anestésicos inhalados potentes pueden desencadenar un estado hipermetabólico muscular esquelético, produciendo una

alta demanda de oxígeno y el síndrome clínico conocido como hipertermia maligna. En cerdos genéticamente susceptibles, desflurano indujo la hipertermia maligna. El síndrome clínico se caracteriza por la hipercapnia, y puede incluir rigidez muscular, taquicardia, taquipnea, cianosis, arritmias y/o presión sanguínea inestable. Algunos de estos signos inespecíficos también pueden aparecer durante la anestesia ligera: hipoxia aguda, hipercapnia e hipovolemia.

El tratamiento de la hipertermia maligna incluye la suspensión de los agentes desencadenantes, la administración de dantroleno sódico intravenoso y la administración de terapia de soporte. (Consulte la información de prescripción del dantroleno sódico intravenoso para obtener información adicional sobre el manejo del paciente). Posteriormente puede aparecer falla renal, y se debe controlar el flujo de orina y mantenerlo si es posible.

Se han reportado resultados fatales de hipertermia maligna con Desflurano

Hipercalemia perioperatoria

El uso de agentes anestésicos inhalados ha estado asociado con raros aumentos en los niveles de potasio sérico que han causado arritmias cardíacas y muerte en pacientes durante el periodo postoperatorio. Parecen ser más vulnerables los pacientes con distrofias musculares latentes y patentes, especialmente con distrofia muscular de Duchenne. El uso simultáneo de succinilcolina ha sido asociado con la mayoría de estos casos, pero no con todos ellos. Estos pacientes también sufrieron elevaciones significativas de los niveles de creatinina quinasa sérica y, en algunos casos, cambios en la orina coherentes con mioglobulinuria. A pesar de la similitud de su manifestación con la hipertermia maligna, ninguno de estos pacientes mostró señales o síntomas de rigidez muscular o de estado hipermetabólico. Se recomienda la intervención temprana y agresiva para tratar la hipercalemia y las arritmias resistentes, así como la evaluación posterior de la presencia de enfermedad neuromuscular latente.

Reacciones adversas respiratorias en pacientes pediátricos

No se recomienda Suprane (desflurano, USP) para la inducción de la anestesia general con máscara en niños debido a la mayor incidencia de reacciones adversas respiratorias desde moderadas a severas, que incluyen laringoespasmos, tos, retención de la respiración y aumento de secreciones, observadas en estudios clínicos.

Suprane (desflurano, USP) no está aprobado para el mantenimiento de la anestesia en niños no intubados debido a la mayor incidencia de reacciones adversas respiratorias, que incluyen tos, laringoespasmos y aumento de secreciones. Se debe tener precaución especial cuando se use desflurano para el mantenimiento de la anestesia con máscara laríngea (LMATM máscara laríngea).

en niños de 6 años de edad o menores debido al aumento potencial de eventos adversos respiratorios, p.ej.: tos y laringoespasmo, especialmente al retirar la máscara con anestesia profunda.

Por lo tanto se recomienda un monitoreo cercano de los signos y síntomas asociados con laringo espasmos en estos pacientes y ser tratados adecuadamente.

Cuando el Suprane se usa en el mantenimiento de la anestesia en niños con asma o con antecedentes de infecciones de las vías aéreas superiores recientes, hay un riesgo incrementado de cierre de las vías aéreas e incremento de la resistencia aérea.

Por lo tanto se recomienda un monitoreo cercano de los signos y síntomas asociados con cierre de las vías aéreas y ser tratados adecuadamente.

La recuperación de la anestesia en los niños puede provocar un breve estado de agitación que puede obstaculizar la cooperación.

Interacciones con absorbentes desecados de dióxido de carbono

El desflurano, como algunos otros anestésicos inhalados, puede reaccionar con los absorbentes desecados de dióxido de carbono (CO₂) y producir monóxido de carbono, el cual puede resultar en niveles elevados de carboxihemoglobina en algunos pacientes. Los casos reportados sugieren que, cuando se permite el paso de gases frescos a través de los absorbentes de CO₂ a altos flujos durante muchas horas o días, se pueden desecar la cal hidroxidada con bario y la cal sodada. Cuando el profesional clínico sospeche que el absorbente de CO₂ pueda estar desecado, deberá reemplazarlo antes de la administración de Suprane (desflurano, USP).

Trastornos hepatobiliares

Se ha documentado alteración de la función hepática, íctero y necrosis hepática fatal con el uso de anestésicos halogenados, reacciones que parecen indicar hipersensibilidad. Así como sucede con otros agentes anestésicos halogenados, Suprane (desflurano, USP) puede causar hepatitis sensible en pacientes que han sido sensibilizados por exposiciones previas a un anestésico halogenado.

Resultados de laboratorio

Pueden producirse aumentos temporales de la glucosa y del recuento de glóbulos blancos, al igual que con el uso de otros agentes anestésicos halogenados.

Prolongación del intervalo QTc

La prolongación del intervalo QTc, ha sido muy raramente reportada asociado con torsade de pointes. Se debe tener precaución cuando se administre desflurano a pacientes susceptibles (por ejemplo, pacientes con síndrome de QT largo congénito o pacientes que tomen fármacos que puedan prolongar el intervalo QT)

Pacientes con historial de disfunción hepática de moderada a severa tras la anestesia con Suprane u otros agentes halogenados y que no pueden ser explicados de otra manera.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, 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**
- **Información para prescribir versión ccsi400620161027**

Nueva dosificación:

Uso en pacientes con cardiopatía coronaria

En pacientes con cardiopatía coronaria, es importante mantener los parámetros hemodinámicos normales para evitar la isquemia miocárdica.

Un aumento rápido en la concentración de Desflurano está asociado con un marcado aumento del ritmo cardiaco, la presión arterial promedio así como niveles de epinefrina y norepinefrina.

Desflurano no debe emplearse como agente único para inducir la anestesia en pacientes con cardiopatía coronaria o en pacientes en quienes no sería conveniente un aumento de la frecuencia cardiaca o de la presión sanguínea. Debe emplearse con otros fármacos, de preferencia opioides e hipnóticos administrados por vía intravenosa.

Observaciones relacionadas con el uso del vaporizador

Se ha observado una decoloración amarillenta del Suprane (desflurano, USP) algunas veces acompañada por partículas al observar a través del vidrio o después del drenado del vaporizador. La decoloración o presencia de partículas en estas situaciones no altera la calidad o eficacia del Suprane. Si se observan estas características, revisar las instrucciones de uso.

Nuevas contraindicaciones:

Suprane (desflurano, USP) no debe usarse en pacientes en los cuales la anestesia general está contraindicada.

Suprane (desflurano, USP) también está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a los anestésicos halogenados y en pacientes con sensibilidad conocida o genética a la hipertermia maligna.

Nuevas precauciones y advertencias:

Hipertermia maligna

En individuos susceptibles, los agentes anestésicos inhalados potentes pueden desencadenar un estado hipermetabólico muscular esquelético, produciendo una alta demanda de oxígeno y el síndrome clínico conocido como hipertermia maligna. En cerdos genéticamente susceptibles, desflurano indujo la hipertermia maligna. El síndrome clínico se caracteriza por la hipercapnia, y puede incluir rigidez muscular, taquicardia, taquipnea, cianosis, arritmias y/o presión sanguínea inestable. Algunos de estos signos inespecíficos también pueden aparecer durante la anestesia ligera: hipoxia aguda, hipercapnia e hipovolemia.

El tratamiento de la hipertermia maligna incluye la suspensión de los agentes desencadenantes, la administración de dantroleno sódico intravenoso y la administración de terapia de soporte. (Consulte la información de prescripción del dantroleno sódico intravenoso para obtener información adicional sobre el manejo del paciente). Posteriormente puede aparecer falla renal, y se debe controlar el flujo de orina y mantenerlo si es posible.

Se han reportado resultados fatales de hipertermia maligna con Desflurano

Hipercalcemia perioperatoria

El uso de agentes anestésicos inhalados ha estado asociado con raros aumentos en los niveles de potasio sérico que han causado arritmias cardíacas y muerte en pacientes durante el periodo postoperatorio. Parecen ser más vulnerables los pacientes con distrofias musculares latentes y patentes, especialmente con distrofia muscular de Duchenne. El uso simultáneo de succinilcolina ha sido asociado con la mayoría de estos casos, pero no con todos ellos. Estos pacientes también sufrieron elevaciones significativas de los niveles de creatinina quinasa sérica y, en algunos casos, cambios en la orina coherentes con mioglobulinuria. A pesar de la similitud de su manifestación con la hipertermia maligna, ninguno de estos pacientes mostró señales o síntomas de rigidez muscular o de estado hipermetabólico. Se recomienda la intervención temprana y agresiva para

tratar la hipercalemia y las arritmias resistentes, así como la evaluación posterior de la presencia de enfermedad neuromuscular latente.

Reacciones adversas respiratorias en pacientes pediátricos

No se recomienda Suprane (desflurano, USP) para la inducción de la anestesia general con máscara en niños debido a la mayor incidencia de reacciones adversas respiratorias desde moderadas a severas, que incluyen laringoespasma, tos, retención de la respiración y aumento de secreciones, observadas en estudios clínicos.

Suprane (desflurano, USP) no está aprobado para el mantenimiento de la anestesia en niños no intubados debido a la mayor incidencia de reacciones adversas respiratorias, que incluyen tos, laringoespasma y aumento de secreciones. Se debe tener precaución especial cuando se use desflurano para el mantenimiento de la anestesia con máscara laríngea (LMATM máscara laríngea) en niños de 6 años de edad o menores debido al aumento potencial de eventos adversos respiratorios, p.ej.: tos y laringoespasma, especialmente al retirar la máscara con anestesia profunda.

Por lo tanto se recomienda un monitoreo cercano de los signos y síntomas asociados con laringoespasmos en estos pacientes y ser tratados adecuadamente.

Cuando el Suprane se usa en el mantenimiento de la anestesia en niños con asma o con antecedentes de infecciones de las vías aéreas superiores recientes, hay un riesgo incrementado de cierre de las vías aéreas e incremento de la resistencia aérea.

Por lo tanto se recomienda un monitoreo cercano de los signos y síntomas asociados con cierre de las vías aéreas y ser tratados adecuadamente.

La recuperación de la anestesia en los niños puede provocar un breve estado de agitación que puede obstaculizar la cooperación.

Interacciones con absorbentes desecados de dióxido de carbono

El desflurano, como algunos otros anestésicos inhalados, puede reaccionar con los absorbentes desecados de dióxido de carbono (CO₂) y producir monóxido de carbono, el cual puede resultar en niveles elevados de carboxihemoglobina en algunos pacientes. Los casos reportados sugieren que, cuando se permite el paso de gases frescos a través de los absorbentes de CO₂ a altos flujos durante muchas horas o días, se pueden desecar la cal hidroxidada con bario y la cal sodada. Cuando el profesional clínico

sospeche que el absorbente de CO₂ pueda estar desecado, deberá reemplazarlo antes de la administración de Suprane (desflurano, USP).

Trastornos hepatobiliares

Se ha documentado alteración de la función hepática, íctero y necrosis hepática fatal con el uso de anestésicos halogenados, reacciones que parecen indicar hipersensibilidad. Así como sucede con otros agentes anestésicos halogenados, Suprane (desflurano, USP) puede causar hepatitis sensible en pacientes que han sido sensibilizados por exposiciones previas a un anestésico halogenado.

Resultados de laboratorio

Pueden producirse aumentos temporales de la glucosa y del recuento de glóbulos blancos, al igual que con el uso de otros agentes anestésicos halogenados.

Prolongación del intervalo QTc

La prolongación del intervalo QTc, ha sido muy raramente reportada asociado con torsade de pointes. Se debe tener precaución cuando se administre desflurano a pacientes susceptibles (por ejemplo, pacientes con síndrome de QT largo congénito o pacientes que tomen fármacos que puedan prolongar el intervalo QT)

Pacientes con historial de disfunción hepática de moderada a severa tras la anestesia con Suprane u otros agentes halogenados y que no pueden ser explicados de otra manera.

3.1.9.9 TEMPRA® JARABE

Expediente : 33656
Radicado : 2016091375 / 2016091382 / 2017142522
Fecha : 03/10/2017
Interesado : Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición: Cada 100mL contiene 3.2g de Acetaminofén (Paracetamol)

Forma farmacéutica: Solución Oral

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición con el fin de revocar la resolución No. 2017039289 y aprobar la modificación que en su momento presentara la anterior titular del registro sanitario para el producto Temptra Jarabe.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 22 de 2016, numeral 3.1.9.1., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación puesto que el interesado se ajusta al esquema de dosificación de acuerdo a lo establecido en el Acta No. 02 de 2015, numeral 3.1.9.7., por tanto se recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

Posología y método de administración:

La dosis debe ser determinada por el peso del paciente. Los rangos de edad aproximadas en relación al peso se dan únicamente como guía. Para evitar el riesgo de sobredosis, comprobar que otros medicamentos (incluyendo medicamentos con y sin receta médica) no contienen acetaminofén.

Tempra® (Acetaminofén Oral) debe administrarse como 10 mg/ kg/ dosis, cada 6 a 8 horas, hasta una dosis diaria total máxima de 60 mg/ kg/ día. La dosis diaria máxima no debe exceder 3 gramos.

Dosificación recomendada.

Tempra® 160 mg/5 ml (32 mg/ ml).

Atención: Utilice únicamente el dispositivo de dosificación adjunta (copa) diseñado específicamente para su uso con este producto. No utilice ningún otro tipo de dosificador.

Rango de Peso (kg)	Edad Aproximada * (Años)	Número de mL por dosis	Cantidad acetaminofén por dosis (mg)	Dosis/ día en el menor intervalo (cada 6 horas)	Dosis máxima diaria en mL	Dosis máxima diaria en mg
< 12	< 2	Pregunte a su Médico				
12 - < 16	2 - < 3	3,5	112	4	14	448
16 - < 22	3 - < 5	5	160	4	20	640
22 - < 27	5 - < 8	6,5	208	4	26	832
27 - < 32	8 - < 11	8,5	272	4	34	1088
32 - < 42	≥ 11	10	320	4	40	1280

- Los rangos de edad aproximados en relación al peso se dan únicamente como guía.

Atención: utilice únicamente el dispositivo de dosificación adjunta (gotero) diseñado específicamente para su uso con este producto. No utilice ningún otro tipo de dosificador.

Peso (kg)	Edad Aproximada * (meses)	Número de mL por dosis	Cantidad acetaminofen por dosis (mg)	Dosis/ día en el menor intervalo (cada 6 horas)	Dosis máxima diaria en mL	Dosis máxima diaria en mg
≤ 3	< 2	Pregunte a su Médico				
3 - < 4	2 - < 3	0,3	30	4	1	120
4 - < 6	3 - < 4	0,4	40	4	2	160
6 - < 7	4 - < 6	0,6	60	4	2	240
7 - < 8	6 - < 12	0,7	70	4	3	280
8 - < 10	12 - < 18	0,8	80	4	3	320
10 - < 11	18 - < 24	1	100	4	4	400
11 - < 12	24 - < 36	1,1	110	4	4	440
≥ 12	≥ 36	Utilice una presentación oral alternativa				

***Los rangos de edad aproximados en relación al peso se dan únicamente como guía**

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir versión Enero de 2017

3.1.9.10 SINUTAB PLUS

Expediente : 20067026
 Radicado : 2016159403
 Fecha : 09/11/2016
 Interesado : Johnson & Johnson de Colombia S.A

Composición: Cada tableta recubierta contiene 5mg de Fenilefrina clorhidrato + 500mg de Paracetamol (Acetaminofén) + 2mg Clorfeniramina maleato

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones: Tratamiento de los síntomas asociados al resfriado común.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, concomitante con inhibidores de la mao, ni hasta dos semanas de haber suspendido su uso, daño renal severo, sensibilidad a otros simpaticomiméticos, niños menores de 12 años.

Precauciones: puede producir: vértigo o hipotensión en mayores de 60 años. Evite la ingesta de alcohol, sedantes, tranquilizantes u otros medicamentos depresores del SNC pues puede aumentar el efecto sedativo. Pacientes con enfermedades del corazón, de la tiroides, presión arterial alta, diabetes o dificultad para orinar por

agrandamiento de próstata, no deben tomar a menos que su médico lo indique. Reacciones cutáneas graves han sido reportadas en pacientes que recibieron paracetamol. Los síntomas pueden incluir: enrojecimiento de la piel, ampollas y erupción. Si se producen reacciones de la piel o las existentes empeoran, deje de usarlo y busque ayuda médica de inmediato.

Advertencias: contiene paracetamol. No administrar otros medicamentos que contengan paracetamol, ácido acetil salicílico o salicilatos. No usar por más de 7 días o la dosis mayor a la recomendada, puede causar daño hepático. Consulte a su médico en caso de: alcoholismo crónico, enfermedades hepáticas, consumir medicamentos anticolinérgicos, para la hipertensión, estimulantes o depresores del SNC, afección respiratoria, como el enfisema, la bronquitis crónica o asma bronquial aguda o crónica; glaucoma o hiperplasia de próstata con retención de orina o si los síntomas no mejoran en 7 días o están acompañados de fiebre. Puede producir somnolencia. Se recomienda no conducir vehículos. Uso en el embarazo y lactancia: no se recomienda su uso durante este periodo sin consultar a su médico.

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 indicaciones.
- Modificación de posología.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de interacciones.
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de sobredosis
- Inserto alegado mediante radicado No. 2016159403

Nueva dosificación:

Posología: Adultos y mayores de 12 años: 1 tableta cada 6 horas. Máximo 6 tabletas al día. No exceder la dosis recomendada.

Nuevas indicaciones:

Tratamiento de los síntomas asociados al resfriado común y gripe.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes, pacientes tratados concomitante con inhibidores MAO ni hasta dos semanas se haber suspendido su uso pues puede causar aumento en la presión arterial o crisis hipertensiva, hipertensión arterial, hipertiroidismo, diabetes mellitus, insuficiencia renal y hepática grave.

enfermedades cardiovasculares graves (como enfermedad coronaria angina de pecho), taquicardia, pacientes en tratamiento con betabloqueantes glaucoma, niños menores de 12 años.

Precauciones y advertencias:

Contiene paracetamol. No administrar otros medicamentos que contengan paracetamol, ácido acetil salicílico o salicilatos. Dosis mayor a la recomendada pueden causar daño hepático y/o renal. Consulte a su médico en caso del alcoholismo crónico, enfermedades hepáticas, enfermedades renales, consumir medicamentos anticolinérgicos, para la hipertensión, estimulantes o depresores del SNC, afección respiratoria, como el enfisema, la bronquitis crónica o asma bronquial aguda o crónica glaucoma o hiperplasia de próstata con retención de orina. Si la fiebre persiste más de 3 días de tratamiento, el dolor o los otros síntomas durante más de 5 días, o bien los síntomas empeoran o aparecen otros nuevos, se deberá evaluar la situación clínica y consultar un médico. Los pacientes en tratamiento con antidepresivos tricíclicos o maprotilina u otros medicamentos con acción anticolinérgica, con clorfeniramina deberán comunicar lo antes posible, si los padecen, la aparición de problemas gastrointestinales, ya que podría producirse íleo paralítico. Se puede producir sensibilidad cruzada: los pacientes que no toleran un antihistamínico, también pueden no tolerar otros antihistamínicos. Puede producir somnolencia. Se recomienda no conducir vehículos, ni maquinaria pesada, puede producir: vértigo o hipotensión en menores de 60 años. Evite la ingesta de alcohol, sedantes, tranquilizantes u otros medicamentos depresores del SNC pues puede aumentar el efecto sedativo. Pacientes con enfermedades del corazón, de la tiroides, presión arterial alta, o diabetes, no deben tomar a menos que su médico lo indique. Reacciones cutáneas graves han sido reportadas en pacientes que recibieron paracetamol. Los síntomas pueden incluir: enrojecimiento de la piel, ampollar y erupción. Si se producen reacciones de la piel o las existentes empeoran, deje de usarlo y busque ayuda médica de inmediato.

Uso en embarazo y lactancia:

No se recomienda su uso durante este periodo sin consultar a su médico.

Nuevas interacciones:

No usar en simultáneo con: anticolinérgicos, antidepresivos tricíclicos, maprotilina, antihipertensivos, glucósidos digitálicos, diuréticos bloqueadores beta adrenérgicos, doxapram, inhibidores de la MAO ni hasta dos semanas de haber suspendido su uso pues puede causar aumento en la presión arterial o crisis hipertensiva, alcohol, medicamentos hepatotóxicos, anticoagulantes cumarínicos (tipo warfarina), otros AINES, salicilatos, otros simpaticomiméticos, depresores y estimulantes del SNC. Los anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, primidona)

puede disminuir la biodisponibilidad del paracetamol, así como potenciar la hepatotoxicidad a sobredosis debido a la inducción del metabolismo hepático.

Nuevas reacciones adversas:

Reacciones alérgicas que pueden manifestarse con erupciones cutáneas, picazón y/o reacción anafiláctica (tos, dificultad para tragar, latidos rápidos, picazón, hinchazón de párpados o alrededor de los ojos, cara, lengua, falta de aire, cansancio, etc.) aumento de transaminasas, dificultad o dolor para orinar, mareos, somnolencia, aumento de frecuencia cardíaca, dolor de cabeza, náuseas, vomito, nerviosismo, dolor abdominal, diarrea, insomnio, sequedad nasal y bucal, dispepsia, faringitis.

Nueva sobredosis:

La administración mayor a la dosis recomendada puede resultar en daño hepático y renal. Los síntomas o signos de sobredosis potencialmente hepatotóxica pueden incluir: anorexia, náuseas, vomito, dolor abdominal, necrosis hepática, insuficiencia hepática, ictericia, aumento del tamaño del hígado y dolor a la palpación, palidez, sudoración, cansancio y alteraciones de los exámenes de laboratorio. Adicionalmente, una sobredosis puede acompañarse de disminución o aumento de la actividad cerebral, convulsiones, agitación, confusión, alucinaciones, psicosis, elevación de temperatura corporal, dilatación de la pupila, sofocos, fiebre, sequedad de boca, retención urinaria, disminución de los ruidos intestinales, arritmias taquicardia, palpitaciones, hipotensión o hipertensión. Raramente se puede desarrollar lesión muscular e insuficiencia renal en pacientes con agitación prolongada o convulsiones. En caso de una sobredosis busque ayuda médica o consulte con un centro de intoxicación inmediatamente. La atención médica inmediata es fundamental aun en ausencia de signos o síntomas de intoxicación. El uso de n-acetilcisteína ha demostrado ser eficaz en la reducción de morbilidad en casos de sobredosis de paracetamol cuando es utilizada precozmente en el uso de tratamiento de la sobredosis.

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

Nueva dosificación:

Posología: Adultos y mayores de 12 años: 1 tableta cada 6 horas. Máximo 6 tabletas al día. No exceder la dosis recomendada.

Indicaciones:

Tratamiento de los síntomas asociados al resfriado común

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes, pacientes tratados concomitante con inhibidores MAO ni hasta dos semanas se haber suspendido su uso pues puede causar aumento en la presión arterial o crisis hipertensiva, hipertensión arterial, hipertiroidismo, diabetes mellitus, insuficiencia renal y hepática grave, enfermedades cardiovasculares graves (como enfermedad coronaria angina de pecho), taquicardia, pacientes en tratamiento con betabloqueantes glaucoma, niños menores de 12 años.

Precauciones y advertencias:

Contiene paracetamol. No administrar otros medicamentos que contengan paracetamol, ácido acetil salicílico o salicilatos. Dosis mayor a la recomendada pueden causar daño hepático y/o renal. Consulte a su médico en caso del alcoholismo crónico, enfermedades hepáticas, enfermedades renales, consumir medicamentos anticolinérgicos, para la hipertensión, estimulantes o depresores del SNC, afección respiratoria, como el enfisema, la bronquitis crónica o asma bronquial aguda o crónica glaucoma o hiperplasia de próstata con retención de orina. Si la fiebre persiste más de 3 días de tratamiento, el dolor o los otros síntomas durante más de 5 días, o bien los síntomas empeoran o aparecen otros nuevos, se deberá evaluar la situación clínica y consultar un médico. Los pacientes en tratamiento con antidepresivos tricíclicos o maprotilina u otros medicamentos con acción anticolinérgica, con clorfeniramina deberán comunicar lo antes posible, si los padecen, la aparición de problemas gastrointestinales, ya que podría producirse íleo paralítico. Se puede producir sensibilidad cruzada: los pacientes que no toleran un antihistamínico, también pueden no tolerar otros antihistamínicos. Puede producir somnolencia. Se recomienda no conducir vehículos, ni maquinaria pesada, puede producir: vértigo o hipotensión en menores de 60 años. Evite la ingesta de alcohol, sedantes, tranquilizantes u otros medicamentos depresores del SNC pues puede aumentar el efecto sedativo. Pacientes con enfermedades del corazón, de la tiroides, presión arterial alta, o diabetes, no deben tomar a menos que su médico lo indique. Reacciones cutáneas graves han sido reportadas en pacientes que recibieron paracetamol. Los síntomas pueden incluir: enrojecimiento de la piel, ampollar y erupción. Si se producen reacciones de la piel o las existentes empeoran, deje de usarlo y busque ayuda médica de inmediato.

Uso en embarazo y lactancia:

No se recomienda su uso durante este periodo sin consultar a su médico.

Nuevas interacciones:

No usar en simultáneo con: anticolinérgicos, antidepresivos tricíclicos, maprotilina, antihipertensivos, glucósidos digitálicos, diuréticos, bloqueadores beta adrenérgicos, doxapram, inhibidores de la MAO ni hasta dos semanas de haber suspendido su uso pues puede causar aumento en la presión arterial o crisis hipertensiva, alcohol, medicamentos hepatotóxicos, anticoagulantes cumarínicos (tipo warfarina), otros AINES, salicilatos, otros simpaticomiméticos, depresores y estimulantes del SNC. Los anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, primidona) puede disminuir la biodisponibilidad del paracetamol, así como potenciar la hepatotoxicidad a sobredosis debido a la inducción del metabolismo hepático.

Nuevas reacciones adversas:

Reacciones alérgicas que pueden manifestarse con erupciones cutáneas, picazón y/o reacción anafiláctica (tos, dificultad para tragar, latidos rápidos, picazón, hinchazón de párpados o alrededor de los ojos, cara, lengua, falta de aire, cansancio, etc.) aumento de transaminasas, dificultad o dolor para orinar, mareos, somnolencia, aumento de frecuencia cardíaca, dolor de cabeza, náuseas, vomito, nerviosismo, dolor abdominal, diarrea, insomnio, sequedad nasal y bucal, dispepsia, faringitis.

Nueva sobredosis:

La administración mayor a la dosis recomendada puede resultar en daño hepático y renal. Los síntomas o signos de sobredosis potencialmente hepatotóxica pueden incluir: anorexia, náuseas, vomito, dolor abdominal, necrosis hepática, insuficiencia hepática, ictericia, aumento del tamaño del hígado y dolor a la palpación, palidez, sudoración, cansancio y alteraciones de los exámenes de laboratorio. Adicionalmente, una sobredosis puede acompañarse de disminución o aumento de la actividad cerebral, convulsiones, agitación, confusión, alucinaciones, psicosis, elevación de temperatura corporal, dilatación de la pupila, sofocos, fiebre, sequedad de boca, retención urinaria, disminución de los ruidos intestinales, arritmias, taquicardia, palpitations, hipotensión o hipertensión. Raramente se puede desarrollar lesión muscular e insuficiencia renal en pacientes con agitación prolongada o convulsiones. En caso de una sobredosis busque ayuda médica o consulte con un centro de intoxicación inmediatamente. La atención médica inmediata es fundamental aun en ausencia de signos o

síntomas de intoxicación. El uso de n-acetilcisteína ha demostrado ser eficaz en la reducción de morbilidad en casos de sobredosis de paracetamol cuando es utilizada precozmente en el uso de tratamiento de la sobredosis.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto a las indicaciones del presente concepto

3.1.11 MODIFICACIÓN DE CONDICIÓN DE VENTA

3.1.11.1. RIOPAN GEL

Expediente : 20087447
Radicado : 2017013517/2017138208
Fecha : 25/09/2017
Interesado : Takeda S.A.S.

Composición: Cada 100mL de gel contiene 8g de Magaldrato AL 10% + 1g de Dimeticona al 30% (Equivalente a 950mg de Dimetilpolisiloxano)

Forma farmacéutica: Gel oral

Indicaciones: Enfermedad ácido-péptica: esofagitis por reflujo, reflujo gastroesofágico; hernia hiatal, gastritis aguda y crónica, úlcera gástrica, úlcera duodenal. Gastritis alcalina, etílica y medicamentosa, dispepsia no ulcerosa, úlceras por stress. Medicación concomitante en el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones o bloqueadores h2. Terapia de mantenimiento para los padecimientos ácido-pépticos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. No debe administrarse concomitantemente con tetraciclinas. Precauciones y advertencias: niños menores de 12 años. En pacientes con disfunción renal, se deberá monitorear los niveles séricos de magnesio y aluminio. Pacientes que requieren diálisis. En tratamientos a largo plazo se deberá monitorear la concentración de aluminio en sangre (no exceder de 40 mg / ml.).

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017010486 emitido con base en el concepto emitido en el Acta No. 14 de 2017 numeral 3.5.2., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

Modificación de la condición de venta
Inserto versión 1

- Información para prescribir versión 1

Nueva condición de venta: Sin fórmula facultativa

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 14 de 2017 numeral 3.5.2., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el inserto y la información para prescribir por cuanto no se acogen a lo recomendado para el uso de corta duración dado que en el ítem de dosis y vía de administración: ...“En caso de gastritis y úlcera gástrica, RIOPAN® deberá tomarse 1 hora después de los alimentos y antes de dormir. En casos de úlcera duodenal RIOPAN® deberá tomarse entre 1 y 3 horas después de los alimentos y antes de dormir. En ambos casos, el tratamiento deberá continuarse por lo menos 4 semanas, aún si los síntomas han desaparecido...Si los síntomas persisten por más de 2 semanas de tratamiento, se deberá realizar un examen clínico para excluir cualquier enfermedad maligna.”

Por tanto la indicación para el producto de la referencia debe quedar únicamente con condición de venta sin fórmula médica, así:

Antiácido para uso de corta duración (1 ó 2 días).

3.1.11.2. CERCIORAT 1.5 mg TABLETAS

Expediente : 20104469
Radicado : 2017092625
Fecha : 30/06/2017
Interesado : Exeltis S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 1.5mg de Levonorgestrel

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Es un preparado farmacéutico anticonceptivo de emergencia que puede evitar el embarazo, siempre que sea utilizado dentro de las 72 horas después del coito sin protección.

Contraindicaciones: Embarazo, hemorragias genitales sin diagnosticar, enfermedades hepáticas y biliares, ictericia gestacional, en pacientes con antecedentes de cáncer de mama, de ovarios o de útero. Hipersensibilidad a los componentes del producto, pacientes con enfermedad hepática establecida o

aquellos en las que hay evidencia de función hepática persistentemente anormal tal como el síndrome dubin-johnson y rotor, o aquellas que presentan una historia de ictericia idiopática durante el embarazo o de prurito severo. Las pacientes con una historia de hepatitis infecciosa hasta que las pruebas de función hepática hayan vuelto a valores normales. Pacientes con sangrado vaginal anormal de etiología desconocida, pacientes con sospecha de embarazo. Si bien el riesgo de tromboembolismo no ha sido asociado con la indicación de un progestageno solo, se requiere en la actualidad que una historia de enfermedad tromboembólica sea considerada como una contraindicación.

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 condición de venta.

Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.

Inserto allegado mediante radicado No. 2017092625

Nueva condición de venta:

Venta libre

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Embarazo, hemorragias genitales sin diagnosticar, enfermedades hepáticas y biliares, ictericia gestacional, en pacientes con antecedentes de cáncer de mama, de ovarios o de útero. Hipersensibilidad a los componentes del producto, pacientes con enfermedad hepática establecida o aquellos en las que hay evidencia de función hepática persistentemente anormal tal como el síndrome dubin-johnson y rotor, o aquellas que presentan una historia de ictericia idiopática durante el embarazo o de prurito severo. Las pacientes con una historia de hepatitis infecciosa hasta que las pruebas de función hepática hayan vuelto a valores normales. Pacientes con sangrado vaginal anormal de etiología desconocida, pacientes con sospecha de embarazo. Si bien el riesgo de tromboembolismo no ha sido asociado con la indicación de un progestageno solo, se requiere en la actualidad que una historia de enfermedad tromboembólica sea considerada como una contraindicación.

Advertencias y Precauciones de Cerciorat:

No tomar concomitantemente medicamentos o hierbas medicinales que sean inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), debido a que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.

Los medicamentos inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.

Los niveles elevados de enzimas CYP3A4 pueden persistir hasta por 4 semanas después de la interrupción del medicamento inductor enzimático.

Las mujeres que buscan la anticoncepción de emergencia que han utilizado inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) dentro de las últimas 4 semanas, deben:

1. Utilizar preferentemente una emergencia anticonceptiva no hormonal, como un dispositivo intrauterino de cobre.
2. Si esto no es una opción, se debe usar el doble de la dosis usual de levonorgestrel de 1,5 miligramos a 3 miligramos (es decir, 2 paquetes) para estas mujeres.

La exposición durante el embarazo para algunos de los medicamentos inductores enzimáticos se ha asociado con un mayor riesgo de defectos de nacimiento.

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

-Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.

-Inserto allegado mediante radicado No. 2017092625

-Cambio condición de venta: Venta libre

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Embarazo, hemorragias genitales sin diagnosticar, enfermedades hepáticas y biliares, ictericia gestacional, en pacientes con antecedentes de cáncer de mama, de ovarios o de útero. Hipersensibilidad a los componentes del producto, pacientes con enfermedad hepática establecida o aquellos en las que hay evidencia de función hepática persistentemente anormal tal como el síndrome dubin-johnson y rotor, o aquellas que presentan una historia de ictericia idiopática durante el embarazo o de prurito severo. Las pacientes con una historia de hepatitis infecciosa hasta que las pruebas de función hepática hayan vuelto a valores normales. Pacientes con sangrado vaginal anormal de etiología desconocida, pacientes con sospecha de embarazo. Si

bien el riesgo de tromboembolismo no ha sido asociado con la indicación de un progestageno solo, se requiere en la actualidad que una historia de enfermedad tromboembólica sea considerada como una contraindicación.

Advertencias y Precauciones de Cerciorat:

No tomar concomitantemente medicamentos o hierbas medicinales que sean inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), debido a que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.

Los medicamentos inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.

Los niveles elevados de enzimas CYP3A4 pueden persistir hasta por 4 semanas después de la interrupción del medicamento inductor enzimático.

Las mujeres que buscan la anticoncepción de emergencia que han utilizado inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) dentro de las últimas 4 semanas, deben:

1. Utilizar preferentemente una emergencia anticonceptiva no hormonal, como un dispositivo intrauterino de cobre.
2. Si esto no es una opción, se debe usar el doble de la dosis usual de levonorgestrel de 1,5 miligramos a 3 miligramos (es decir, 2 paquetes) para estas mujeres.

La exposición durante el embarazo para algunos de los medicamentos inductores enzimáticos se ha asociado con un mayor riesgo de defectos de nacimiento.

3.1.14 MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

3.1.14.1 PROFENID IV 100mg

Expediente : 19965855
Radicado : 2016178240 / 2017114896
Fecha : 11/08/2017
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada frasco vial contiene 100mg de Ketoprofeno

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado para Reconstituir a Solución Inyectable

Indicaciones: Antiinflamatorio, Analgésico

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurotico. Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o a otros. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass).

Solicitud: El interesado presenta ante a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017006068 emitido con base en el concepto del Acta No. 07 de 2017 numeral 3.4.16., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de Advertencias y Precauciones de empleo
- Información para prescribir versión CCSI V4.0 LRC 09 Junio 2.016 + CCDS V5 LRC 27-Oct. 2016. Revisión Noviembre 2.016

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias:

Reacciones Gastrointestinales:

Se debe tener precaución en pacientes que estén recibiendo concomitantemente medicamentos que puedan incrementar el riesgo de úlcera o sangrado, tales como corticosteroides orales, anticoagulantes tales como warfarina (derivado cumarínico), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, agentes antiagregantes como ácido acetilsalicílico ASA, ó nicorandil (ver Interacciones), ya que incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Sangrado gastrointestinal, ulceración o perforación en cualquier momento del tratamiento y que pueden ser fatales, han sido reportados con todos los AINES, con o sin síntomas de alerta o historia previa de eventos gastrointestinales adversos serios.

En razón de la gravedad posible de manifestaciones gastrointestinales sobretodo en los enfermos que adicionalmente reciben un tratamiento anticoagulante, se recomienda supervisar particularmente la aparición de sintomatología digestiva.

En caso de hemorragia gastrointestinal se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento.

Puede aumentar los efectos anticoagulantes de la cumarina.

Los pacientes que presentan asma asociada a rinitis

crónica, sinusitis crónica y/o a poliposis nasal, tienen riesgo de manifestaciones alérgicas, más elevado que el resto de población, cuando toman aspirina y/o anti-inflamatorios no esteroides; la administración de estas especialidades pueden ocasionar una crisis de asma.

Reacciones Cardiovasculares:

Estudios clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de AINEs -excepto aspirina-, especialmente a dosis altas y con tratamiento prolongado, puede estar asociado con un riesgo incrementado de eventos arteriotrombóticos (por ejemplo, infarto de miocardio o evento cerebrovascular).

Al igual que con todos los AINEs, una cuidadosa consideración debe tenerse cuando se están tratando pacientes con hipertensión no controlada existente, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular, así como, antes de iniciar el tratamiento a largo plazo, en pacientes con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (por ejemplo, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo).

Se ha reportado un riesgo incrementado para eventos tromboticos arteriales en pacientes tratados con AINEs -excepto aspirina- por dolor perioperatorio en el contexto de cirugía de revascularización miocárdica (CABG).

Precauciones de empleo:

-En dolores severos, el ketoprofeno puede asociarse con morfínicos (la posología debe disminuirse). La aparición de crisis de asma en algunos pacientes puede estar ligada a una alergia a aspirina o un AINE (ver Contraindicaciones).

-El ketoprofeno se debe administrar con prudencia y bajo vigilancia a enfermos con antecedentes digestivos (úlceras gastroduodenal, hernia hiatal, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn) y alteraciones de la coagulación. En los pacientes que presentan hipovolemia en el postoperatorio existe el riesgo de insuficiencia renal aguda.

- Al inicio del tratamiento, se requiere una vigilancia especial del volumen de diuresis y de la función renal en pacientes con insuficiencia cardíaca, hepática y renal crónicas; en los pacientes quienes están tomando diuréticos; después de una cirugía mayor que presente hipovolemia y particularmente en los sujetos de edad.
- Se recomienda disminuir la posología en sujetos de edad. En tratamientos prolongados se recomienda controlar la fórmula sanguínea, las funciones hepática y renal.
- Se ha reportado incremento del riesgo de fibrilación atrial, en asociación con el uso de AINES

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 07 de 2017 SEMPB, numeral 3.4.16., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de Advertencias y Precauciones de empleo
- Información para prescribir versión CCSI V4.0 LRC 09 Junio 2.016 + CCDS V5 LRC 27-Oct. 2016. Revisión Noviembre 2.016

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias:

Reacciones Gastrointestinales:

Se debe tener precaución en pacientes que estén recibiendo concomitantemente medicamentos que puedan incrementar el riesgo de úlcera o sangrado, tales como corticosteroides orales, anticoagulantes tales como warfarina (derivado cumarínico), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, agentes antiagregantes como ácido acetilsalicílico ASA, ó nicorandil (ver Interacciones), ya que incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Sangrado gastrointestinal, ulceración o perforación en cualquier momento del tratamiento y que pueden ser fatales, han sido reportados con todos los AINES, con o sin síntomas de alerta o historia previa de eventos gastrointestinales adversos serios.

En razón de la gravedad posible de manifestaciones gastrointestinales sobretodo en los enfermos que adicionalmente reciben un tratamiento anticoagulante, se recomienda supervisar particularmente la aparición de **sinomatología digestiva**.

En caso de hemorragia gastrointestinal se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento.

Puede aumentar los efectos anticoagulantes de la cumarina.

Los pacientes que presentan asma asociada a rinitis

crónica, sinusitis crónica y/o a poliposis nasal, tienen riesgo de manifestaciones alérgicas, más elevado que el resto de población, cuando toman aspirina y/o anti-inflamatorios no esteroides; la administración de estas especialidades pueden ocasionar una crisis de asma.

Reacciones Cardiovasculares:

Estudios clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de AINEs -excepto aspirina-, especialmente a dosis altas y con tratamiento prolongado, puede estar asociado con un riesgo incrementado de eventos arteriotrombóticos (por ejemplo, infarto de miocardio o evento cerebrovascular).

Al igual que con todos los AINEs, una cuidadosa consideración debe tenerse cuando se están tratando pacientes con hipertensión no controlada existente, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular, así como, antes de iniciar el tratamiento a largo plazo, en pacientes con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (por ejemplo, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo).

Se ha reportado un riesgo incrementado para eventos tromboticos arteriales en pacientes tratados con AINEs -excepto aspirina- por dolor perioperatorio en el contexto de cirugía de revascularización miocárdica (CABG).

Precauciones de empleo:

-En dolores severos, el ketoprofeno puede asociarse con morfinicos (la posología debe disminuirse). La aparición de crisis de asma en algunos pacientes puede estar ligada a una alergia a aspirina o un AINE (ver Contraindicaciones).

-El ketoprofeno se debe administrar con prudencia y bajo vigilancia a enfermos con antecedentes digestivos (úlceras gastroduodenal, hernia hiatal, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn) y alteraciones de la coagulación. En

los pacientes que presentan hipovolemia en el postoperatorio existe el riesgo de insuficiencia renal aguda.

- Al inicio del tratamiento, se requiere una vigilancia especial del volumen de diuresis y de la función renal en pacientes con insuficiencia cardíaca, hepática y renal crónicas; en los pacientes quienes están tomando diuréticos; después de una cirugía mayor que presente hipovolemia y particularmente en los sujetos de edad.

-Se recomienda disminuir la posología en sujetos de edad. En tratamientos prolongados se recomienda controlar la fórmula sanguínea, las funciones hepática y renal.

-Se ha reportado incremento del riesgo de fibrilación atrial, en asociación con el uso de AINES

3.1.14.2. COMBAREN® COMPRIMIDOS

Expediente : 230363
Radicado : 2017061759
Fecha : 10/08/2017
Interesado : Novartis Pharma A.G.

Composición: Cada tableta cubierta (gragea) contiene 50 mg de diclofenaco sódico + 50 mg de fosfato de codeína hemihidratado

Forma farmacéutica: Tableta cubierta (gragea)

Indicaciones: Para el tratamiento a corto plazo (máximo durante 2 semanas) de: el dolor intenso causado por la inflamación en las artropatías degenerativas (por ejemplo gonartrosis).

El dolor intenso y muy intenso que se produce después de las intervenciones quirúrgicas.

El dolor de origen tumoral, especialmente si los huesos están afectados o si existe edema inflamatorio peritumoral

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad conocida a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.

- Como otros antiinflamatorios no esteroides (AINE), el diclofenaco también está contraindicado en pacientes en quienes el ácido acetilsalicílico u otros AINE desencadenan crisis de asma, urticaria o rinitis aguda
- Úlcera activa, hemorragia o perforación gástricas o intestinales
- Insuficiencia hepática.
- rinitis aguda
- Úlcera activa, hemorragia o perforación gástricas o intestinales
- Insuficiencia hepática.
- Insuficiencia renal.
- Insuficiencia cardíaca grave
- Insuficiencia respiratoria.
- Crisis agudas de asma.
- Neumonía.
- Coma.
- Embarazo y lactancia
- Metabolismo ultrarrápido por CYP2D6

Combaren está contraindicado en niños y adolescentes porque los datos disponibles al respecto son insuficientes.

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 del Síndrome de apnea obstructiva del sueño.

Mujeres durante la lactancia.

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

- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de Advertencias y precauciones
- Modificación de Interacciones
- Modificación de Reacciones adversas
- Prospecto internacional versión: 23 de Noviembre de 2016

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:

Nuevas contraindicaciones:

- Hipersensibilidad conocida a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.
- Como otros antiinflamatorios no esteroides (AINEs), el diclofenaco también está contraindicado en pacientes en quienes el ácido acetilsalicílico u otros AINEs desencadenan crisis de asma, urticaria o rinitis aguda, o edema angioneurótico.
- Úlcera activa, hemorragia o perforación gástricas o intestinales
- Insuficiencia hepática severa.
- Insuficiencia renal severa (TFG <30 ml/min/1,73 m²).
- Pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva establecida (clasificación II-IV de NYHA), cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular.
- Pacientes con desórdenes de la coagulación.
- Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass).
- Insuficiencia respiratoria.
- Crisis aguda de asma.
- Neumonía.
- Coma.
- Embarazo y lactancia.
- Metabolismo ultrarrápido por CYP2D6
- Pacientes con íleo paralítico.
- Pacientes con un aumento de la presión intracraneana.
- Combaren está contraindicado en niños y adolescentes porque los datos disponibles al respecto son insuficientes.
- 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 del Síndrome de apnea obstructiva del sueño.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Efectos gastrointestinales

Combaren está contraindicado en pacientes con úlcera activa, hemorragia o perforación gástricas o intestinales, así como en pacientes con íleo paralítico.

Uno de los componentes de la combinación farmacológica Combaren es una formulación de diclofenaco de liberación inmediata. Dado que con esta forma farmacéutica puede aumentar la intolerancia gastrointestinal, en particular si se combina con codeína, se requiere una estricta supervisión médica. El tratamiento con Combaren no debe durar más de 2 semanas, que es el periodo máximo recomendado.

Con todos los AINE (entre ellos el diclofenaco) se han notificado casos de úlcera, hemorragia o perforación gastrointestinales, que pueden ser mortales y que pueden presentarse en cualquier momento del tratamiento, con o sin síntomas premonitorios o antecedentes de episodios gastrointestinales graves. Estos casos generalmente tienen consecuencias más graves en los ancianos. Si un paciente tratado con diclofenaco presenta hemorragia o úlcera gastrointestinales, debe suspenderse el tratamiento.

Como con todos los AINE (incluido el diclofenaco), es indispensable una supervisión médica estricta y un cuidado particular al prescribir el diclofenaco a pacientes con síntomas de trastornos gastrointestinales o antecedentes de úlcera, hemorragia o perforación gástricas o intestinales. El riesgo de hemorragia gastrointestinal aumenta con dosis crecientes de AINE y en pacientes con antecedentes de úlcera, sobre todo en los que sufrieron complicaciones como hemorragia o perforación, así como en los ancianos.

Para reducir el riesgo de toxicidad gastrointestinal en los ancianos y en los pacientes con antecedentes de úlcera, sobre todo en los que sufrieron complicaciones como hemorragia o perforación, debe usarse la menor dosis eficaz para el tratamiento inicial y de mantenimiento.

Debe considerarse la combinación con fármacos protectores (por ejemplo, inhibidores de la bomba de protones o misoprostol) en tales pacientes, así como en aquellos que requieren la coadministración de ácido acetilsalicílico en dosis bajas u otros medicamentos que pueden aumentar el riesgo de trastornos gastrointestinales.

Los pacientes con antecedentes de toxicidad gastrointestinal, sobre todo los ancianos, deberán señalar cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente hemorragia gastrointestinal). Se recomienda precaución en caso de coadministración de medicamentos que pueden aumentar el riesgo

de ulceración o hemorragia, como los corticoesteroides sistémicos, los anticoagulantes, los antiplaquetarios o los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

También se requiere supervisión médica estricta y precaución en los pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, ya que su estado podría agudizarse.

Es necesario tener cautela en los pacientes sometidos a colecistectomía ya que la contracción del esfínter de Oddi puede ocasionar síntomas similares a los de un infarto de miocardio o una agudización de los síntomas de una pancreatitis existente.

Efectos cardiovasculares

Combaren está contraindicado para los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva establecida (clasificación II-IV de NYHA), cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular.

El tratamiento con AINE, entre ellos el diclofenaco, sobre todo con dosis elevadas y durante un tiempo prolongado, puede asociarse con un pequeño aumento del riesgo de episodios trombóticos cardiovasculares graves (incluidos el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular).

En general se desaconseja tratar con Combaren a los pacientes con insuficiencia cardíaca (clasificación I de NYHA), hipertensión no controlada. Si el paciente necesita Combaren y tiene insuficiencia cardíaca (clasificación I de NYHA), hipertensión no controlada o factores de riesgo cardiovascular importantes (p. ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus o tabaquismo), solo deberá administrarse el tratamiento tras una evaluación meticulosa del caso.

Puesto que los riesgos cardiovasculares del diclofenaco pueden aumentar con la dosis y la duración de la exposición, debe utilizarse la dosis mínima que sea eficaz durante el menor tiempo posible. Se indicará al paciente que acuda al médico si los síntomas persisten o no mejoran con la duración recomendada del tratamiento.

Asimismo, el paciente deberá estar alerta a la posible aparición de signos y síntomas de episodios arteriotrombóticos graves (p. ej., dolor torácico, disnea, debilidad o alteración del habla), que pueden producirse sin señales de aviso previas, y se le indicará que acuda al médico de inmediato en caso de advertir dichos signos o síntomas.

Efecto hipotensor

La codeína puede causar hipotensión severa en personas que ya presentan una dificultad para mantener la tensión arterial debido a una reducción de la volemia. La codeína puede producir hipotensión ortostática y síncope en pacientes ambulatorios.

Combaren se debe administrar con precaución en los pacientes con choque circulatorio, ya que la vasodilatación producida por la codeína puede reducir más el gasto cardíaco y la tensión arterial.

Hipotiroidismo

Como sucede con otros opiáceos, Combaren deber usarse con cautela en los pacientes hipotiroideos debido al riesgo de depresión respiratoria.

Efectos hemáticos

Combaren está contraindicado en los pacientes con desórdenes de la coagulación. Durante el tratamiento prolongado con el diclofenaco, al igual que con otros AINEs, se recomienda vigilar regularmente el hemograma.

Como otros AINE, el diclofenaco puede inhibir temporalmente la agregación plaquetaria.

El uso de Combaren solo se recomienda para el tratamiento a corto plazo (como máximo 2 semanas).

Depresión respiratoria

Combaren está contraindicado para los pacientes con insuficiencia respiratoria.

La codeína produce depresión respiratoria dosisdependiente. La depresión respiratoria asociada a los opiáceos se produce más frecuentemente en pacientes de edad avanzada o debilitados y en pacientes que presentan otros trastornos (como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cardiopatía pulmonar, apnea obstructiva del sueño, depresión respiratoria preexistente, hipoxia, hipercapnia u obstrucción de las vías respiratorias superiores), en los cuales incluso una dosis terapéutica moderada puede provocar una reducción importante de la ventilación pulmonar. Por consiguiente, se recomienda tomar precauciones especiales en tales pacientes.

Riesgos derivados del uso concomitante de benzodiazepinas y otros depresores del SNC

Como sucede con otros opiáceos (incluida la codeína), el uso concomitante de Combaren y benzodiazepinas u otros depresores del SNC (p. ej., sedantes o hipnóticos no benzodiazepínicos, ansiolíticos, tranquilizantes, relajantes musculares, anestésicos generales, antipsicóticos, otros opiáceos o alcohol) puede ocasionar sedación profunda, depresión respiratoria, coma o incluso el fallecimiento del paciente.

Debido a estos riesgos, se debe reservar la prescripción concomitante de estos fármacos a pacientes en los que las opciones terapéuticas alternativas sean insuficientes.

Los estudios de observación han demostrado que el uso concomitante de analgésicos opiáceos y benzodiazepinas aumenta el riesgo de mortalidad asociada a fármacos en comparación con el uso de analgésicos opiáceos solamente. Puesto que las propiedades farmacológicas son similares, es razonable esperar un riesgo similar con el uso concomitante de otros fármacos depresores del SNC y analgésicos opiáceos.

Si se toma la decisión de prescribir el uso concomitante de una benzodiazepina u otro depresor del SNC y Combaren, se deben prescribir las dosis eficaces más bajas y las duraciones mínimas del uso simultáneo. Se debe vigilar estrechamente a estos pacientes para detectar signos y síntomas de sedación y depresión respiratoria.

Se debe informar tanto a los pacientes como a los cuidadores acerca de los riesgos de la sedación y la depresión respiratoria cuando Combaren se usa con benzodiazepinas u otros depresores del SNC (incluido el alcohol y las sustancias ilícitas). Se debe advertir a los pacientes que no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que se hayan determinado los efectos del uso concomitante de la benzodiazepina u otros depresores del SNC. Se debe avisar a los pacientes acerca del riesgo de sobredosis y fallecimiento asociados al uso de depresores del SNC adicionales, incluidos el alcohol y las sustancias ilícitas.

Efectos respiratorios (asma preexistente)

Combaren está contraindicado en pacientes en quienes el ácido acetilsalicílico u otros AINE desencadenan crisis de asma, urticaria o rinitis aguda o edema angioneurótico.

En pacientes con asma, rinitis alérgica estacional, tumefacción de la mucosa nasal (p. ej., pólipos nasales), enfermedades pulmonares obstructivas crónicas o infecciones crónicas de las vías respiratorias (en especial si se acompañan de síntomas alérgicos de tipo rinitis), las reacciones producidas por los AINE, como las agudizaciones del asma (intolerancia a los analgésicos o síndrome de asma por analgésicos), el edema de Quincke o la urticaria, son más frecuentes que en otros pacientes. Por consiguiente, se recomienda tomar precauciones especiales en tales pacientes y estar preparado para una urgencia vital. Esto se aplica también a pacientes alérgicos a otras sustancias; por ejemplo, aquellos con reacciones cutáneas, prurito o urticaria.

Efectos hepatobiliares

Combaren está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa. Es necesaria una supervisión médica estrecha al prescribir el diclofenaco a pacientes con disfunción hepática leve a moderada, ya que su estado puede agravarse.

Al igual que sucede con otros AINE, pueden producirse elevaciones de una o varias enzimas hepáticas con el diclofenaco. Durante el tratamiento prolongado con el diclofenaco, está indicado un control regular de la función hepática como medida preventiva. Si persisten o empeoran los valores anormales de las pruebas de la función hepática, si surgen signos o síntomas clínicos indicativos de hepatopatía, o en presencia de otras manifestaciones (por ejemplo, eosinofilia, exantema), debe suspenderse el tratamiento con el diclofenaco. El diclofenaco puede provocar hepatitis sin síntomas prodrómicos.

Se recomienda precaución al utilizar el diclofenaco en pacientes con porfiria hepática, ya que puede desencadenar una crisis.

Reacciones cutáneas

Los AINEs (incluido el diclofenaco) se han asociado muy raramente con reacciones cutáneas graves, a veces mortales, como dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. El riesgo de sufrir estas reacciones parece ser mayor al principio del tratamiento, pues la mayoría de ellas aparecen durante el primer mes. Debe suspenderse la administración del diclofenaco inmediatamente si se observan erupciones cutáneas, lesiones de la mucosa o algún otro signo de hipersensibilidad.

Con el diclofenaco, al igual que con otros AINEs, pueden producirse raramente reacciones alérgicas, incluidas reacciones anafilácticas o anafilactoides, en sujetos que no habían sido expuestos anteriormente al medicamento.

Efectos renales

Combaren está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal severa (TFG <30 ml/min/1,73 m²).

Dado que el tratamiento con AINE, entre ellos el diclofenaco, se ha asociado con retención de líquidos y edema, se requiere un cuidado particular en pacientes con disfunción cardíaca o renal o con antecedentes de hipertensión, en los ancianos, en pacientes que reciben un tratamiento concomitante con diuréticos o medicamentos que pueden afectar significativamente la función renal y en aquellos con una disminución importante del volumen de líquido extracelular por cualquier causa, por ejemplo, antes o después de una intervención quirúrgica mayor. Como precaución se recomienda vigilar la función renal al utilizar el diclofenaco en tales casos. Suele haber reversión al estado preterapéutico al suspender el tratamiento.

Poblaciones especiales

En las siguientes circunstancias, Combaren solo debe usarse tras un examen cuidadoso de los beneficios y riesgos:

- Dependencia de opiáceos.
- Trastornos de la consciencia.
- Coadministración de inhibidores de la monoamino-oxidasa (MAO).
- En epilépticos, debido al potencial de disminuir el umbral convulsivo.
- En pacientes con hipertrofia prostática, debido al aumento del riesgo de retención urinaria.

Población geriátrica (65 años o mayores)

Por razones médicas básicas se requiere precaución en los ancianos, especialmente en pacientes de edad avanzada frágiles o de bajo peso. En los ancianos, la codeína puede causar confusión y sedación excesiva.

Metabolismo por CYP2D6

El uso de Combaren está contraindicado en pacientes que presentan una metabolización ultrarrápida por la CYP2D6. La prevalencia del metabolismo ultrarrápido varía en cada grupo étnico.

La codeína se transforma en morfina, su metabolito activo, por la vía de la enzima hepática CYP2D6. Las personas que tienen un metabolismo intenso o ultrarrápido corren mayor riesgo de sufrir los efectos tóxicos de los opiáceos, incluso con la posología habitual, ya que la codeína se convierte en morfina con más rapidez, con lo cual la concentración sérica es mayor de la deseada. Estas personas pueden presentar síntomas de una sobredosis, como confusión, somnolencia o dificultad para respirar. En cuadros más severos pueden darse síntomas de depresión cardiorrespiratoria, que puede comportar riesgo vital y, de forma muy poco frecuente, ocasionar la muerte. En consecuencia, al empezar el tratamiento debe vigilarse la reacción de cada paciente al medicamento a fin de reconocer rápidamente una sobredosis relativa en particular en los ancianos, en pacientes con disfunción renal y en aquellos con trastornos respiratorios (por el peligro de edema pulmonar).

Interacciones con otros AINE

Debe evitarse la coadministración del diclofenaco con otros AINE sistémicos, como los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2, debido al riesgo de efectos indeseados.

Uso abusivo y dependencia del fármaco

Como sucede con todas las preparaciones a base de codeína, el uso de Combaren durante un periodo prolongado conlleva un riesgo de dependencia. También existe tolerancia cruzada con otros opiáceos.

En caso de dependencia preexistente de los opiáceos (incluso en pacientes en remisión) podría presentarse rápidamente una recaída. Los adictos a la heroína suelen considerar la codeína como un sustituto. Las personas alcohólicas o con dependencia de los sedantes también son propensas al uso indebido y a la dependencia de la codeína.

Enmascaramiento de signos de infección

Como otros AINE, el diclofenaco puede enmascarar los signos y síntomas de infección debido a sus propiedades farmacodinámicas.

Conducción y uso de máquinas

Ocasionalmente, Combaren puede provocar efectos en el sistema nervioso central tales como cansancio, somnolencia, mareos y, raramente, trastornos visuales; por lo tanto, en algunas personas podría resultar afectada la capacidad para conducir o utilizar máquinas. La combinación con alcohol podría potenciar estos efectos.

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.

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas,

Embarazo, lactancia y fecundidad

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas

Ningún dato sugiere que sean necesarias recomendaciones especiales para las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas.

Embarazo

Combaren está contraindicado durante el embarazo.

La codeína está contraindicada durante el embarazo porque eleva de manera significativa la incidencia de malformaciones si se usa durante el primer trimestre (malformaciones de las vías respiratorias, ligero aumento de la incidencia de labio leporino y palatosquisis). El tratamiento con la codeína durante el tercer trimestre del embarazo puede provocar síntomas de abstinencia en el recién nacido (y también en el feto si se suspende antes del nacimiento).

La codeína también está contraindicada antes del parto o ante un riesgo de parto prematuro, ya que atraviesa la barrera placentaria y puede provocar depresión respiratoria en los recién nacidos (que son particularmente sensibles a los opiáceos).

Son insuficientes los datos sobre el uso del diclofenaco en mujeres embarazadas; en consecuencia, no debe administrarse durante los dos primeros trimestres del embarazo, a menos que los posibles beneficios para la madre justifiquen el riesgo para el feto. Como otros AINE, el diclofenaco está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo debido al riesgo de inercia uterina, disfunción renal fetal con oligohidramnios posterior, o cierre prematuro del conducto arterial.

Lactancia

Puesto que Combaren contiene codeína, no debe administrarse durante la lactancia.

Con dosis terapéuticas normales, la codeína y su metabolito activo pasan a la leche materna en cantidades tan pequeñas que es improbable que perjudiquen al lactante. No obstante, si la madre tiene un metabolismo ultrarrápido por la vía de la CYP2D6, puede pasar a la leche una cantidad mayor del metabolito activo (morfina), lo cual podría provocarle al lactante los efectos tóxicos típicos de los opiáceos, incluida la muerte.

Fecundidad

Como otros AINE, el diclofenaco puede afectar la fecundidad femenina, por lo que no se recomienda en mujeres que intentan quedar embarazadas. En las mujeres que tengan dificultades para quedar embarazadas o que se estén haciendo estudios de esterilidad debe considerarse la conveniencia de suspender el tratamiento con el diclofenaco.

Nuevas Interacciones:

Las siguientes interacciones se han observado con los comprimidos recubiertos Combaren o con otras formas farmacéuticas del diclofenaco.

Diclofenaco

Inhibidores de la CYP2C9: Se recomienda cautela al coadministrar el diclofenaco con inhibidores de la CYP2C9 (p. ej., voriconazol), ya que esta combinación podría elevar considerablemente la exposición y las concentraciones plasmáticas máximas del diclofenaco

Litio: La coadministración del diclofenaco puede elevar las concentraciones plasmáticas de litio. Se recomienda vigilar las concentraciones séricas de litio.

Digoxina: La coadministración del diclofenaco puede elevar las concentraciones plasmáticas de digoxina. Se recomienda vigilar las concentraciones séricas de digoxina.

Diuréticos y antihipertensivos: Al igual que sucede con otros AINE, la coadministración del diclofenaco con diuréticos o antihipertensivos (por ejemplo, betabloqueantes o inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina [ECA]) puede reducir su efecto antihipertensivo. En consecuencia, esta combinación farmacológica debe administrarse con precaución y debe vigilarse la tensión arterial periódicamente, sobre todo en los ancianos. Los pacientes tener un buen estado de hidratación y debe considerarse el control de la función renal después de iniciar el tratamiento concomitante y posteriormente de forma periódica, en particular al administrar diuréticos o inhibidores de la ECA debido a un mayor riesgo de nefrotoxicidad.

Ciclosporina y tacrolímús: El diclofenaco, al igual que otros AINE, puede aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina y del tacrolímús debido a su efecto sobre las prostaglandinas renales. Por consiguiente, deben usarse dosis de diclofenaco inferiores a las que se utilizarían en pacientes no tratados con la ciclosporina o el tacrolímús.

Fármacos que provocan hiperpotasemia: La coadministración con diuréticos ahorradores de potasio, ciclosporina, tacrolímús o trimetoprima puede asociarse a un aumento de las concentraciones séricas de potasio, por lo que tales concentraciones deben medirse frecuentemente.

Antibacterianos: Quinolónicos: Se han notificado casos aislados de crisis epilépticas que pudieron haberse debido a la coadministración de quinolonas y AINE. **Ceftriaxona:** Hay estudios en los que se ha registrado un incremento de su eliminación por el diclofenaco.

Alcohol: Se puede ver potenciada la toxicidad de los antiinflamatorios no esteroideos.

Misoprostol: Se puede ver potenciada la toxicidad con antiinflamatorios no esteroideos.

Pentazocina: Hay estudios en los que se ha registrado la aparición de ataques convulsivos de tipo tónico-clónico con antiinflamatorios no esteroideos.

Resinas de intercambio iónico (colestiramina, colestipol): Hay estudios en los que se ha registrado una reducción de la eficacia terapéutica del diclofenaco por reducción de su absorción.

Otros AINE y corticoesteroides: La coadministración del diclofenaco con otros AINE o corticoesteroides sistémicos puede aumentar la frecuencia de reacciones adversas gastrointestinales.

Anticoagulantes y antiplaquetarios: Se recomienda precaución dado que la coadministración puede aumentar el riesgo hemorrágico. Aunque las investigaciones clínicas no indican que el diclofenaco altere la acción de los anticoagulantes, se han notificado casos de aumento del riesgo hemorrágico en pacientes cotratados con diclofenaco y anticoagulantes. En consecuencia, se recomienda una vigilancia estrecha de tales pacientes.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): La coadministración de AINE sistémicos (incluido el diclofenaco) e ISRS puede aumentar el riesgo de hemorragia gastrointestinal.

Antidiabéticos: Los ensayos clínicos han demostrado que el diclofenaco puede administrarse con antidiabéticos orales sin alterar su efecto clínico. Sin embargo, durante el tratamiento con el diclofenaco se han notificado casos aislados de efectos hipoglucemiantes e hiperglucemiantes que necesitaron un ajuste de las dosis de antidiabéticos. Por este motivo, como precaución, se recomienda vigilar la glucemia durante el tratamiento concomitante.

También ha habido informes aislados de acidosis metabólica cuando se coadministró diclofenaco con metformina, especialmente en pacientes con disfunción renal preexistente.

Fenitoína: Al coadministrarla con el diclofenaco, se recomienda supervisar las concentraciones plasmáticas de fenitoína debido al posible aumento de la exposición.

Metotrexato: Se recomienda precaución al administrar AINE (incluido el diclofenaco) menos de 24 horas antes o después del tratamiento con el metotrexato, ya que esto puede elevar las concentraciones sanguíneas de metotrexato y, por tanto, su toxicidad.

Inductores de la CYP2C9: Se recomienda cautela al coadministrar el diclofenaco con inductores de la CYP2C9 (p. ej., rifampicina), ya que esta

combinación podría reducir considerablemente la exposición y las concentraciones plasmáticas del diclofenaco.

Codeína

Depresores del SNC: La coadministración de codeína con otros medicamentos depresores del sistema nervioso central podría potenciar los efectos sedantes y depresores respiratorios. En combinación con alcohol, la codeína disminuye la capacidad psicomotora más que los componentes individuales.

Analgésicos opiáceos con efectos agonistas y antagonistas: La coadministración con agonistas parciales y antagonistas de los receptores de opiáceos, como la buprenorfina o la pentazocina, podría atenuar la eficacia de Combaren.

Antidepresivos (inhibidores de la monoamino-oxidasa): La coadministración con inhibidores de la MAO, como la tranilcipromina, puede potenciar los efectos en el sistema nervioso central y provocar otros efectos indeseables en magnitudes imprevisibles. En consecuencia, el tratamiento con Combaren no debe iniciarse antes de que hayan transcurrido dos semanas desde el final del tratamiento con inhibidores de la MAO.

Con antidepresivos tricíclicos (como la imipramina y la amitriptilina) y con el opipramol, podría aumentar la depresión respiratoria provocada por la codeína.

Antiarrítmicos: la codeína retrasa la absorción de mexiletina. Es probable que la quinidina afecte significativamente la actividad analgésica de la codeína, y altere el metabolismo de la codeína.

Enzimas metabólicas: La coadministración de inhibidores de las formas CYP2D6 y CYP3A4 podría reducir la respuesta a la codeína. Los fármacos que son potentes inhibidores de la Odesmetilación de la codeína (CYP2D6), como la quinidina y la paroxetina, o los inhibidores moderados de la CYP2D6, como la duloxetina y la terbinafina, pueden reducir las concentraciones plasmáticas de los metabolitos de la codeína (morfina y morfina-6- glucurónido).

Los inductores enzimáticos, como el fenobarbital y la rifampicina, pueden inducir las enzimas metabólicas y reducir las concentraciones plasmáticas de codeína. La coadministración de fármacos que inducen preferentemente

la N-desmetilación de la codeína (CYP3A4) puede elevar las concentraciones plasmáticas de norcodeína, el metabolito inactivo de la codeína.

Cimetidina: La cimetidina y otros fármacos que modifican el metabolismo hepático pueden potenciar los efectos de Combaren. Tras el tratamiento con morfina se ha observado una inhibición del metabolismo de la morfina y el consiguiente aumento de las concentraciones plasmáticas. Dicha interacción no puede descartarse con la codeína.

Interacciones farmacológicas con los análisis clínicos: Dado que la codeína puede producir espasmo del esfínter de Oddi, podría elevar las concentraciones plasmáticas de amilasa y lipasa. La determinación de estas enzimas podría no ser confiable durante algún tiempo después de la administración de un agonista de receptores opiáceos.

Nuevas Reacciones adversas:

Resumen tabulado de las reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos, notificadas espontáneamente o que figuran en la literatura científica (Tabla 1) se clasifican por órgano o sistema según el diccionario MedDRA. Dentro de cada clase de órgano o sistema se clasifican por orden decreciente de frecuencia y gravedad, aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$) y muy raras ($< 1/10\,000$).

Las siguientes reacciones adversas se han notificado con el diclofenaco o con la codeína.

Tabla 1 Reacciones adversas

Reacciones adversas	Categoría de frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Trombocitopenia, leucopenia, anemia (tanto hemolítica como aplásica), agranulocitosis	Muy raras
Trastornos del sistema inmunológico	
Hipersensibilidad, reacciones anafilácticas y anafilactoides (incluidos la hipotensión y el choque)	Raras
Angioedema (incluido el edema facial)	Muy raras
Trastornos psiquiátricos	
Desorientación, depresión, insomnio, pesadillas, irritabilidad, trastorno psicótico	Muy raras
Trastornos del sistema nervioso	
Cefalea, mareos, fatiga	Frecuentes
Somnolencia	Raras
Parestesia, deterioro de la memoria, crisis epilépticas, ansiedad, temblor, meningitis aséptica, disgeusia, accidente cerebrovascular	Muy raras
Trastornos oculares	
Trastornos visuales, vista borrosa, diplopía	Muy raras
Trastornos del oído y del laberinto	
Vértigo	Frecuentes
Acúfenos, hipoacusia	Muy raras
Trastornos cardíacos	
Infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, palpitaciones, dolor torácico	Infrecuentes*
Trastornos vasculares	
Hipertensión, vasculitis	Muy raras
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Asma (incluida disnea)	Raras
Neumonitis	Muy raras
Trastornos gastrointestinales	
Náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia, dolor abdominal, flatulencia, falta de apetito, estreñimiento	Frecuentes
Gastritis, hemorragia gastrointestinal, hematemesis, diarrea hemorrágica, melena, úlcera gastrointestinal (con o sin hemorragia o perforación, estenosis gastrointestinal o perforación, que puede provocar peritonitis), sequedad bucal	Raras
Colitis (incluye la enterocolitis hemorrágica, la colitis isquémica y la agudización de la colitis ulcerosa o de la enfermedad de Crohn), estomatitis, glositis, trastorno esofágico, enfermedad diafragmática intestinal, pancreatitis	Muy raras

Trastornos hepatobiliares	
Cifras elevadas de transaminasas	Frecuentes
Hepatitis, ictericia, trastorno hepático	Raras
Hepatitis fulminante, necrosis hepática, insuficiencia hepática	Muy raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Exantema	Frecuentes
Urticaria	Raras
Dermatitis vesicular, eccema, eritema, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), dermatitis exfoliativa, alopecia, reacción de fotosensibilidad, púrpura, púrpura de Schoenlein-Henoch, prurito	Muy raras
Trastornos renales y urinarios	
Lesión renal aguda (insuficiencia renal aguda), hematuria, proteinuria, síndrome nefrótico, nefritis tubulointersticial, necrosis papilar renal	Muy raras
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	
Edema. La codeína puede aumentar el tono de la musculatura lisa, especialmente en dosis únicas de más de 60 mg.	Raras
Aumento de peso	Muy raras

***Las frecuencias indicadas corresponden a los datos del tratamiento prolongado con dosis altas de diclofenaco (150 mg al día).**

Reacciones adversas en notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Desde la comercialización de Combaren, se han descrito las reacciones adversas siguientes a través de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica. Dado que se comunican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia, de modo que esta se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano o sistema, se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 2 Reacciones adversas notificadas espontáneamente o que figuran en la literatura científica (de frecuencia desconocida)

Trastornos del sistema nervioso	
Agitación, nerviosismo, alucinaciones, estado de confusión, hipotermia	
Trastornos cardíacos	
Taquicardia, síncope	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Hiperhidrosis	

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Astenia
Trastornos renales y urinarios
Retención urinaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración
Malestar general, inflamación

Otras reacciones adversas notificadas con otros productos que contienen codeína

Al administrar Combaren se pueden producir reacciones adversas descritas previamente con otros productos que contienen codeína, aunque no se hayan notificado dichas reacciones con Combaren.

A continuación se indican las reacciones adversas notificadas con otros productos que contienen codeína, pero no con Combaren (véanse las Tablas 1 y 2).

Trastornos del sistema nervioso: Euforia, disforia, aumento de la presión intracraneana

Trastornos oculares: Miosis

Trastornos cardíacos: Hipotensión ortostática, bradicardia

Trastornos hepatobiliares: Cólicos biliares

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Rigidez muscular

Trastornos renales y urinarios: Secreción inapropiada de vasopresina, espasmo ureteral

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Disminución de la libido

Descripción de determinadas reacciones adversas

Episodios arteriotrombóticos

Los metaanálisis y los datos farmacoepidemiológicos señalan que el diclofenaco comporta un ligero aumento del riesgo de episodios arteriotrombóticos (p. ej., infarto de miocardio), sobre todo con las dosis altas (150 mg al día) y en el tratamiento prolongado.

Efectos visuales

Los trastornos visuales, como deficiencia visual, visión borrosa o diplopía, parecen ser efectos del grupo de los AINE y normalmente revierten al suspender el tratamiento. Un mecanismo probable de los trastornos visuales es la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas y otros compuestos relacionados que alteran la regulación del flujo sanguíneo retiniano, lo que puede provocar alteraciones de la visión. Si dichos síntomas se presentan durante el tratamiento con diclofenaco, se puede considerar la realización de controles oftalmológicos para excluir otras causas.

Adicionalmente, una vez revisado el Prospecto internacional versión: 23 de Noviembre de 2016, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, considera que el interesado debe ajustar las Contraindicaciones Advertencias y precauciones e Interacciones a las aprobadas en la presente Acta y ajustar la Posología a las contraindicaciones aprobadas, en el sentido de modificar las siguientes frases: “Combaren está contraindicado para los pacientes con insuficiencia renal (filtración glomerular [FG] <15 ml/min/1,73 m²)”, así: Combaren está contraindicado para los pacientes con insuficiencia renal severa (Tasa de filtración glomerular [TFG] <30 ml/min/1,73 m²); y: “Combaren está contraindicado para los pacientes con insuficiencia hepática”, así: “Combaren está contraindicado para los pacientes con insuficiencia hepática severa”.

**3.1.14.3. STILNOX® CR 6.25 mg
STILNOX® CR 12.5 mg
STILNOX® TABLETAS 10 mg**

Expediente : 19983381 / 52015 / 19983380
Radicado : 2017032253 / 2017032256 / 2017032255 / 2017140612 /
2017146350/ 2017142999
Fecha : 28/09/2017- 09/10/2017- 03/10/2017
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición:

Stilnox® CR 6.25 mg: Cada tableta de liberación prolongada contiene:

- Capa 1: Zolpidem Tartrato 3,0 mg
- Capa 2: Zolpidem Tartrato 3,25 mg.

Stilnox® CR 12.5 mg: Cada tableta de liberación prolongada contiene:

- Capa 1: Zolpidem Tartrato 6,0 mg
- Capa 2: Zolpidem Tartrato 6,5 mg.

Stilnox® Tabletas 10 mg: Cada tableta cubierta con película contiene:

- Zolpidem Tartrato 10,00 mg

Forma Farmacéutica: Tabletas 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 presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2017010486 emitido con base en el concepto del Acta No. 13 de 2017 numeral 3.4.10., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de Precauciones y Advertencias
- Aprobación de Información Para Prescribir Versión Actualizada CCDS V13 LRC 24 Noviembre 2.016. Revisión Febrero 2.017

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 benzodiazepinas y 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%). (Véase Dosificación y administración: Poblaciones especiales: Niños).

Ancianos:

Ver recomendaciones de dosificación

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. La información general relacionada con los efectos observados luego de la administración de agentes hipnóticos que debe tomarse en cuenta por el médico prescriptor, se describe abajo.

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:

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 de compuestos sedantes/hipnóticos, como Zolpidem, puede conducir al desarrollo de dependencia física y psicológica. El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y la duración del tratamiento; es también mayor en pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos y/o de abuso de alcohol o drogas. Estos pacientes deben someterse a una cuidadosa vigilancia cuando reciben hipnóticos. 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 cardíaco 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.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 13 de 2017, numeral 3.4.10., la Sala Especializada de Medicamentos de la

Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

-Modificación de Precauciones y Advertencias

**-Información Para Prescribir Versión Actualizada CCDS V13 LRC 24
Noviembre 2.016. Revisión Febrero 2.017 allegados mediante radicados
2017140612 / 2017146350/ 2017142999**

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 benzodiazepinas y 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%). (Véase Dosificación y administración: Poblaciones especiales: Niños).

Ancianos:

Ver recomendaciones de dosificación

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 benzodiacepinas 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.

La información general relacionada con los efectos observados luego de la administración de agentes hipnóticos que debe tomarse en cuenta por el médico prescriptor, se describe abajo.

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:

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 de compuestos sedantes/hipnóticos, como Zolpidem, puede conducir al desarrollo de dependencia física y psicológica. El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y la duración del tratamiento; es también mayor en pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos y/o de abuso de alcohol o drogas. Estos pacientes deben someterse a una cuidadosa vigilancia cuando reciben hipnóticos.

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.

**3.1.14.4 OLMETECANLO 20mg/5mg
OLMETECANLO 40mg/5mg
OLMETECANLO 40mg/10mg**

Expediente : 20022570 / 20022571 / 20022567

Radicado : 2016155168 / 2017097148 / 2016155173 / 2017098009 /
2016155181 / 2017098012

Fecha : 11/07/2017

Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada Tableta recubierta contiene 20 mg de Olmesartan Medoxomil, Amlodipino Besilato equivalente a 5 mg de amlodipino base

Cada Tableta recubierta contiene 40 mg de Olmesartan Medoxomil, Amlodipino Besilato equivalente a 5 mg de amlodipino base

Cada Tableta recubierta contiene 40 mg de Olmesartan Medoxomil, Amlodipino Besilato equivalente a 10 mg de amlodipino base

Forma Farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Tratamiento de hipertensión solo o en combinación con otros agentes antihipertensivos.

Tratamiento inicial en los pacientes que tienen probabilidades de necesitar varios agentes antihipertensivos para lograr sus objetivos de la presión arterial

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a los principios activos, dihidropiridina o cualquier otro componente del producto. Embarazo, lactancia y niños menores de 18 años. No co- administrar aliskireno con olmetecanlo en pacientes con diabetes y/o pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (TFG = 60 ml/min).

advertencias y precauciones:

Puede presentarse hipotensión sintomática en pacientes con hipovolemia o reducción drástica de sodio. Precaución en condiciones con estimulación del sistema renina- angiotensina- aldosterona, hipertensión renovascular, insuficiencia renal, trasplante de riñón, insuficiencia hepática, enfermedad coronaria obstructiva severa. No se recomienda terapia de combinación con medicamentos que actúen sobre el SRA, particularmente en nefropatía diabética, en caso de ser necesario hacer seguimiento de la función renal, electrolitos séricos y tensión arterial.

Solicitud:

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta a los Autos No. 2017004509, 2017004559, 2017004897, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Modificación de precauciones y advertencias.
- Información para prescribir basada en CDS versión 8.0 de Mayo 2016

Nuevas precauciones y advertencias:

Puede presentarse hipotensión sintomática en pacientes con hipovolemia o reducción drástica de sodio. Puede provocar hiperpotasemia. Vigilar periódicamente niveles séricos de electrolitos. Precaución en condiciones con estimulación del sistema renina- angiotensina- aldosterona, hipertensión renovascular, insuficiencia hepática, enfermedad coronaria obstructiva severa. No existe experiencia sobre la administración en pacientes con trasplante de riñón reciente o con insuficiencia renal en etapa terminal. No se recomienda terapia de combinación con medicamentos que actúen sobre el SRA, particularmente en nefropatía diabética, en caso de ser necesario hacer seguimiento de la función renal, electrolitos séricos y tensión arterial.

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.

3.1.14.5. FORXIGA® 10 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Radicado: 2016094326/20170027670/2017121046

Fecha: 01/03/2017

Expediente: 20067183

Interesado: AstraZeneca Colombia S.A.S.

El interesado allega recurso de reposición en el que solicita complementar el artículo primero de la resolución 2017026861 en el sentido de conceptualizar de fondo sobre las precauciones y advertencias según los conceptos de las Acta No. 10 de 2016, numeral 3.6.1 y Acta No. 22 de 2016 Segunda parte, numeral 3.6.2.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que las nuevas precauciones y advertencias para el producto de la referencia son las siguientes:

Precauciones y advertencias

No reiniciar tratamiento en pacientes que hayan tenido cetoacidosis durante el tratamiento con Forxiga®, a menos que otros factores hayan sido claramente los precipitantes y éstos se hayan resuelto.

Cetoacidosis diabética

Se han notificado casos raros de cetoacidosis diabética (cad), incluyendo casos mortales y potencialmente mortales, en pacientes tratados con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (sglt2), incluida dapagliflozina. Se desconoce si es más probable que ocurra con dosis más elevadas de dapagliflozina. Se debe evaluar los antecedentes y predisposición del paciente antes de iniciar el tratamiento.

Se debe considerar en el caso de síntomas inespecíficos como:

- Náuseas
- Vómitos
- Anorexia
- Dolor abdominal
- Sed excesiva
- Dificultad respiratoria
- Confusión,
- Fatiga o somnolencia inusuales.

Si estos síntomas aparecen, se debe evaluar una cetoacidosis, independientemente de los niveles de glucosa en sangre e interrumpir inmediatamente.

Se debe de interrumpir el tratamiento en pacientes que están hospitalizados por un procedimiento quirúrgico mayor o enfermedades agudas graves y reanudar una vez el paciente se haya estabilizado.

Al prescribir, al inicio y durante el tratamiento con Forxiga®, tener en cuenta los factores predisponentes a la cetoacidosis diabética (deshidratación, restricción de ingesta calórica, reducción de peso, infecciones, cirugía, vómitos, reducción de la dosis de insulina, mal control de la diabetes, o ingesta de alcohol).

No se recomienda reanudar el tratamiento a no ser que haya identificado y resuelto otro factor desencadenante claro.

No debe usarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 ni para tratar la cetoacidosis diabética.

Insuficiencia renal

No debe usarse en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (definida como una TGFe < 45 mL/min/1.73 m² persistente calculada con la fórmula MDRD o una DEPCr < 60 mL/min persistente calculada con la fórmula de Cockcroft-Gault) o enfermedad renal en etapa terminal (ERET). La eficacia de dapagliflozina depende de la función renal, y la eficacia se reduce en pacientes con insuficiencia renal moderada y probablemente sea inexistente en pacientes con insuficiencia renal grave.

Se debe evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento con Forxiga® y luego periódicamente durante el mismo. Forxiga® no se ha investigado en pacientes con insuficiencia renal grave (TGFe < 30 mL/min/1.73 m² calculada con la fórmula MDRD o DEPCr ≤ 30 mL/min calculada con la fórmula de Cockcroft-Gault) o enfermedad renal en etapa terminal (ETET), por lo que no debe usarse en esta población.

Se recomienda la monitorización de la función renal como se muestra a continuación:

- Antes de iniciar dapagliflozina y al menos anualmente, en adelante
- Antes de iniciar el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan reducir la función renal y en adelante, de forma periódica
- Para funciones renales que se aproximen a una insuficiencia renal moderada, al menos 2 a 4 veces al año. Si la función renal cae por debajo de un CrCl < 60 mL/min o TGFe < 60 mL/min/1.73 m², debe interrumpirse el tratamiento con dapagliflozina.

Insuficiencia hepática

Existe experiencia limitada en ensayos clínicos con pacientes con insuficiencia hepática. La exposición a dapagliflozina aumenta en pacientes con insuficiencia hepática grave

Riesgo de hipovolemia, hipotensión y/o desequilibrio electrolítico

Por su mecanismo de acción, dapagliflozina aumenta la diuresis, produciendo un leve descenso de la presión arterial, siendo más pronunciada en pacientes con concentraciones muy altas de glucosa. No se recomienda el uso de dapagliflozina concomitante con diuréticos de asa o presenten alteración del volumen de forma aguda.

Se debe tener precaución en pacientes con riesgo de caída de la presión arterial como enfermedad cardiovascular conocida, tratamiento antihipertensivo, antecedentes de hipotensión o edad avanzada.

Se debe monitorizar el estado del volumen en pacientes con riesgo de depleción, y suspender el tratamiento hasta corregirlo.

Infecciones del tracto urinario

La excreción urinaria de glucosa puede asociarse a un aumento del riesgo de infecciones del tracto urinario; por lo que se debe advertir a los pacientes sobre los síntomas de infección del tracto urinario y suspender el uso de dapagliflozina durante la infección.

Edad Avanzada

Por tener riesgo de alteración de la función renal y toma de medicamentos como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas del receptor tipo 1 de angiotensina II se debe tener precaución en esta población. Se presentaron mayor número de reacciones adversas relacionada con la función renal siendo lo más frecuente el aumento de la creatinina. Existe mayor riesgo de depleción del volumen. La experiencia terapéutica en pacientes de 75 años o mayores es limitada. No se recomienda iniciar el tratamiento con dapagliflozina en esta población.

Insuficiencia cardíaca

La experiencia en la clase I-II de la NYHA es limitada, y no existe experiencia en estudios clínicos con dapagliflozina en la clase III-IV de la NYHA.

Uso en pacientes tratados con pioglitazona

No se recomienda el uso de dapagliflozina en pacientes con terapia concomitante con pioglitazona por un incremento menor en el riesgo de cáncer de vejiga en pacientes diabéticos tratados con pioglitazona.

Lesión renal aguda

Existe riesgo de presentar lesión renal aguda. Se debe suspender en caso de signos de lesión renal aguda (disminución de la cantidad de la orina, inflamación en los miembros inferiores, desaliento, dolor abdominal).

Aumento del hematocrito

Se ha observado un aumento del hematocrito con el tratamiento con dapagliflozina; por lo tanto, es necesario tener precaución en pacientes con el hematocrito ya elevado.

Amputación de miembros inferiores

Se ha observado un aumento de casos de amputación de miembros inferiores (principalmente del dedo del pie) en ensayos clínicos a largo plazo en curso con otro inhibidor SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Como con todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo del pie.

Adicionalmente, se aclara que para el producto de la referencia, los documentos aprobados mediante resolución 2017028681 del 17 de julio de 2017: La Información Para Prescribir Clave: 1-2017, fecha de revisión del texto: Enero 2017 y El inserto, profesional fuente: Doc ID-003277095. Versión 2.0 fecha de revisión del texto Enero 2017, allegados con escrito No. 20170027670 del 01-03-2017 no se ajustan al llamado a revisión de oficio en el Acta No. 07 de 2010, numeral 3.7.1. Se considera que dichos documentos deben ajustarse a lo requerido al acta mencionada.

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1 MULTIVIT M CAPSULAS

Expediente : 37538
Radicado : 2016055399
Fecha : 27/04/2016
Interesado : Grupo De Registros Sanitarios - DMPB

Composición: ácido fólico 0,25 mg, ascorbato de sodio
Equivalente a ácido ascórbico 160 mg, fosfato dibásico de calcio anhidro
Equivalente a calcio 150 mg, fumarato ferroso equivalente a hierro 15
Mg, nicotinamida 74 mg, pantotenato de calcio 6 mg, piridoxina clorhidrato
(vitamina b6) 5 mg, riboflavina (vitamina b2) 5 mg, tiamina mononitrato
(vitamina b1) 5 mg, vitamina a palmitato 1700000 ui/g equivalente a 25.000 ui
Vitamina a, cianocobalamina (vitamina b 12 (1:1000)) equivalente a 6 mcg,
Vitamina b 12 - dl- alfa tocoferil acetato/ vitamina e sintética equivalente
A vitamina e 25 ui, vitamina d3 1000000 ui/g equivalente a vitamina d 1250 ui.

Forma farmacéutica: Capsula blanda

Indicaciones: Suplemento multivitamínico con hierro y calcio

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes

Solicitud:

El grupo de Registros sanitarios de la DMPB solicita conceptuar si el producto de la referencia debe ser clasificado como medicamento ó suplemento dietario, con base en los siguientes conceptos:

- Numeral 21.4.2.3.N10 de las Normas Farmacológicas del 2006, que dice: Se consideran preparados vitamínicos y/o minerales terapéuticos aquellos cuyos niveles sean superiores a los descritos en el anexo 1 del decreto 3249 de 2006. Estos preparados deben presentar justificación ante la Comisión Revisora sala especializada de medicamentos y se expendrán con fórmula médica. Estos productos pueden contener: *varias vitaminas, *Vitaminas más provitaminas, vitaminas más minerales, vitaminas más minerales más oligoelementos.

- El anexo 1 del Decreto 3863 de 2008, que modifica el artículo 3 del Decreto 3249 de 2006.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el producto de la referencia es un suplemento de acuerdo a su composición, y por lo tanto, su indicación corresponde a un suplemento como se expresa en la misma.

3.3.2 17028259

Fecha : 10/03/2017

Interesado : Tecnoquímicas

El interesado presenta la Sala de Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora el siguiente planteamiento:

Tenemos un desarrollo de Ketoprofeno liberación prolongada en cápsula por 150mg, libera 75mg de forma inmediata y 75mg en forma prolongada similar al Bi-profenid de Sanofi-Aventis. Como Ketoprofeno es una molécula con más de 40 años de uso, nos encontramos el innovador de este producto. Nuestro desarrollo es similar a la tecnología de liberación usada por Biprofenid, con los mismos perfiles de liberación in vitro. Como este Bi-profenid ya está aprobado en

Colombia.

- ¿Podemos hacer el estudio de bioequivalencia comparativa contra ellos?
- En caso contrario ¿contra qué producto de referencia que tenga igual concentración y forma de liberación nos sugieren? Los que hemos encontrado de Mylan tienen 100mg o 200mg.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora da respuesta:

-¿Podemos hacer el estudio de bioequivalencia comparativa contra ellos?

Rta: Dado que el producto por usted mencionado no cumple con la definición de “producto de referencia” de acuerdo con el numeral 2 del anexo técnico 1 de la resolución 1124 de 2016, no sería aceptable un estudio de Bioequivalencia frente a este medicamento.

-En caso contrario ¿contra qué producto de referencia que tenga igual concentración y forma de liberación nos sugieren? Los que hemos encontrado de Mylan tienen 100mg o 200mg.

Rta: De acuerdo a la anterior respuesta, el interesado debe realizar estudios clínicos para demostrar seguridad y eficacia con su producto.

3.3.3 TERBUTALINA

Radicado : 17081842
 Fecha : 02/08/2017

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo terbutalina en la siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

Principio activo: Terbutalina

Composición:

- Tableta: 2.5 mg
- Tableta de liberación sostenida: 5 mg
- Jarabe: 0.3mg/ml
- Polvo, suspensión, solución para inhalación 0.5 mg/inhalación
- Solución para nebulización 10 mg/ml (1%) y 2.5 mg/ml – 5 mg/unidad (2 ml)

Sulfato de Terbutalina Solución Inyectable

0,5 Mg / Ampolla (1 ml)

Forma farmacéutica: tableta, tableta de liberación sostenida, polvo para inhalación, suspensión para inhalación, solución para inhalación, solución inyectable.

Indicaciones: broncodilatador

Presentaciones orales e inhaladas:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento o a otras aminas simpaticomiméticas. Uso concomitante con broncodilatadores simpaticomiméticos.

Solución inyectable: Hipersensibilidad al medicamento o a otras aminas simpaticomiméticas.

Precauciones y advertencias:

Solución Inyectable:

El sulfato de terbutalina no ha sido aprobado y no se recomienda para tocolisis prolongada, más allá de 48-72 horas. No debe utilizarse para la tocolisis de mantenimiento ambulatorio o domiciliario. Se han notificado reacciones adversas graves, incluida la muerte, después de la administración de sulfato de terbutalina a mujeres embarazadas. En la madre, estas reacciones adversas incluyen aumento de la frecuencia cardíaca, hiperglucemia transitoria, hipocalemia, arritmias cardíacas, edema pulmonar e isquemia miocárdica. El aumento de la frecuencia cardíaca fetal y la hipoglucemia neonatal pueden ocurrir como resultado de la administración materna.

No se recomienda el uso de terbutalina oral como medicamento tocolítico, no se ha demostrado su eficacia en esta indicación y presenta un alto riesgo de complicaciones materno-fetales.

Deterioro del Asma:

El asma puede deteriorarse de forma aguda, en las próximas horas a la administración o durante varios días, incluso semanas. Si el paciente necesita más dosis de sulfato de terbutalina de lo habitual, puede estar presentando desestabilización del asma y requiere una reevaluación del tratamiento, considerando la administración de tratamiento antiinflamatorio por ejemplo, corticosteroides.

Uso de agentes antiinflamatorios

Es posible que se deba adicional agentes antiinflamatorios de forma concomitante para el control del asma de algunos pacientes

Efectos Cardiovasculares

El sulfato de terbutalina, como todos los otros agonistas beta-adrenérgicos, puede producir un efecto cardiovascular, con síntomas como taquicardia, aumento de la tensión arterial entre otros. Aunque estos efectos son infrecuentes después de la administración de sulfato de terbutalina en las dosis recomendadas, debe considerarse la interrupción del tratamiento. Además, los beta-agonistas producen cambios en el electrocardiograma (ECG), como el aplanamiento de la onda T, la prolongación del intervalo QTc y la depresión del segmento ST.

El sulfato de terbutalina, como todas las aminas simpaticomiméticas, debe utilizarse con precaución en pacientes con trastornos cardiovasculares, especialmente insuficiencia coronaria, arritmias cardíacas e hipertensión.

Convulsiones

Ha habido informes poco frecuentes de convulsiones en pacientes que recibieron terbutalina; las convulsiones no se repitieron en estos pacientes después de suspender el fármaco.

General

La terbutalina, al igual que todas las aminas simpaticomiméticas, debe usarse con precaución en pacientes con hipertiroidismo o diabetes mellitus; y en pacientes que son inusualmente sensibles a aminas simpaticomiméticas o que tienen trastornos convulsivos.

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad inmediata y exacerbaciones del broncoespasmo después de la administración de terbutalina.

Los fármacos agonistas beta-adrenérgicos pueden producir hipokalemia significativa en algunos pacientes, posiblemente a través de la derivación intracelular, que tiene el potencial de producir efectos cardiovasculares adversos. La disminución suele ser transitoria, sin necesidad de suplementación.

Se ha informado que grandes dosis de terbutalina intravenosa agravan la diabetes mellitus preexistente y la cetoacidosis.

La interacción de drogas

No se recomienda el uso concomitante de Terbutaline Sulfate Injection, USP con otros agentes simpaticomiméticos, ya que el efecto combinado sobre el sistema cardiovascular puede ser perjudicial para el paciente.

Inhibidores de la monoaminoxidasa o antidepresivos tricíclicos:

La terbutalina debe administrarse con extrema precaución a los pacientes tratados con inhibidores de la monoaminoxidasa o antidepresivos tricíclicos o dentro de las dos semanas posteriores a la suspensión de dichos agentes, ya que puede potenciarse la acción de la terbutalina sobre el sistema vascular.

Bloqueadores beta:

Los agentes bloqueadores del receptor beta-adrenérgico no sólo bloquean el efecto pulmonar de los beta-agonistas, como el Sulfato de Terbutalina, sino que pueden producir broncoespasmo severo en pacientes asmáticos. Por lo tanto, los pacientes con asma normalmente no deben ser tratados con betabloqueantes. Sin embargo, bajo ciertas circunstancias, por ejemplo, como profilaxis después del infarto de miocardio, no puede haber alternativas aceptables al uso de agentes bloqueadores beta-adrenérgicos en pacientes con asma. En este contexto, los betabloqueantes cardioselectivos podrían ser considerados, aunque deben administrarse con precaución.

Diuréticos:

Los cambios en el ECG y / o hipopotasemia que pueden resultar de la administración de diuréticos ahorradores de potasio (como los diuréticos de bucle o tiazídicos) pueden agravarse agudamente por los beta-agonistas, especialmente cuando se excede la dosis recomendada del beta-agonista. Aunque no se conoce la significación clínica de estos efectos, se recomienda precaución en la coadministración de los beta-agonistas con diuréticos ahorradores de potasio.

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

En un estudio de 2 años en ratas Sprague-Dawley, el sulfato de terbutalina causó un aumento significativo y relacionado con la dosis, en la incidencia

de leiomiomas benignos del mesovarium a dosis dietéticas de 50 mg / kg o más (aproximadamente 810 veces la dosis diaria máxima recomendada subcutánea (sc) para adultos en una base de mg / m²). En un estudio de 21 meses en ratones CD-1, el sulfato de terbutalina no mostró evidencia de tumorigenicidad a dosis dietéticas de hasta 200 mg / kg (aproximadamente 1.600 veces la dosis diaria máxima recomendada para adultos en una base mg / m²). No se ha determinado el potencial de mutagenicidad del sulfato de terbutalina.

Los estudios de reproducción realizados en ratas con sulfato de terbutalina demostraron que no se había disminuido la fertilidad a dosis orales de hasta 50 mg / kg (aproximadamente 810 veces la dosis diaria máxima recomendada para adultos en una base mg / ml²).

Embarazo - Efectos Teratogénicos

Categoría C del Embarazo

No hay estudios adecuados y bien controlados de sulfato de terbutalina en mujeres embarazadas. Estudios animales publicados muestran que la prole de la rata exhibe alteraciones en el comportamiento y desarrollo del cerebro, incluyendo disminución de la proliferación y diferenciación celular cuando las presas se tratan subcutáneamente con terbutalina durante la última etapa del embarazo y período de lactancia. Las exposiciones a terbutalina en ratas fueron aproximadamente de 24 a 48 veces la dosis humana común en adultos de 2-4 mg / día, sobre una base de mg / m².

En los estudios sobre desarrollo embrionario fetal de animales, no se observaron efectos teratogénicos en la descendencia cuando las ratas preñadas y los conejos recibieron sulfato de terbutalina a dosis orales de hasta 50 mg / kg / día, aproximadamente 810 y 1600 veces respectivamente, la dosis subcutánea diaria máxima recomendada para adultos, en un mg / m² base.

Uso en parto

Debido al potencial de interferencia del beta-agonista con la contractilidad uterina no debe utilizarse durante el parto. La terbutalina cruza la placenta. Después de la administración intravenosa de dosis única de terbutalina a 22 mujeres en la última etapa del embarazo que fueron atendidas por cesárea electiva debido a razones clínicas, los niveles sanguíneos umbilicales de terbutalina oscilaron entre el 11% y el 48% de los niveles sanguíneos maternos.

Madres lactantes

No se sabe si este fármaco se excreta en la leche humana. Por lo tanto, Terbutaline Sulfate Injection, USP debe ser utilizado durante la lactancia sólo si el beneficio potencial justifica el posible riesgo para el recién nacido.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Uso Pediátrico

Terbutaline Sulfate Injection, USP no se recomienda para pacientes menores de 12 años, debido a la insuficiencia de datos clínicos para establecer la seguridad y la eficacia. Se debe evaluar el riesgo beneficio en niños menores de 12 años con monitorización intrahospitalaria para broncoespasmos severos.

Uso geriátrico

Los estudios clínicos de la inyección de sulfato de terbutalina no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes. Otras experiencias clínicas reportadas no han identificado diferencias en las respuestas entre los ancianos y los pacientes más jóvenes. En general, la selección de dosis para un paciente de edad avanzada debe ser prudente, normalmente comenzando en el extremo inferior del rango de dosificación, lo que refleja la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca y de la enfermedad concomitante u otro tratamiento farmacológico.

Al igual que con todos los agonistas beta-2 deberá tenerse especial precaución en pacientes con tirotoxicosis y en pacientes con alteraciones cardiovasculares severas, tales como cardiopatía isquémica, taquiarritmias o insuficiencia cardíaca severa.

Se recomienda la realización de controles adicionales de glucosa en sangre en pacientes diabéticos que comiencen la terapia con Terbasmin, debido al riesgo de hiperglucemia provocada por los agonistas beta-2.

La terapia con agonistas beta-2 puede producir hipopotasemia potencialmente grave. Se recomienda especial precaución en asma severa ya que el riesgo asociado puede aumentar con la hipoxia. El efecto hipopotasémico puede ser potenciado por tratamientos concomitantes (ver sección 4.5). Se recomienda, por tanto, el control de los niveles plasmáticos de potasio en dichas situaciones.

Uso en deportistas:

Deberá informarse a los deportistas que este medicamento contiene un componente que puede establecer un resultado analítico de control de dopaje como positivo.

Información importante sobre algunos componentes:

Este medicamento contiene sorbitol (E-420). Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Puede producir un ligero efecto laxante porque contiene 1,5 g de sorbitol por dosis de 10 ml.

Valor calórico: 2,6 Kcal/g de sorbitol.

Dosificación:**Solución Inyectable**

Las ampollas deben usarse sólo para administración subcutánea y no para infusión intravenosa.

La dosis subcutánea habitual de Terbutalina sulfato es de 0,25 mg inyectado en el área del deltoides lateral. Si no se produce una mejoría clínica significativa dentro de los 15-30 minutos, se puede administrar una segunda dosis de 0,25 mg. Si el paciente no responde dentro de otros 15-30 minutos, deben considerarse otras medidas terapéuticas. La dosis total dentro de las 4 horas no debe exceder 0,5 mg.

Nota: Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el contenedor lo permitan.

Ampollas 1 mg / mL - El fármaco se suministra a un volumen de 1 mL contenido en una ampolla de vidrio transparente de 2 mL. Cada ampolla contiene 1 mg de sulfato de terbutalina por 1 ml de solución; 0,25 ml de solución proporcionará la dosis clínica de 0,25 mg.

Tableta:

Adultos:

Dosis usual de 5 mg en intervalo de 6 horas, tres veces al día en el tiempo en que el paciente permanece despierto. Si se presenta efectos adversos se puede disminuir la dosis a 2.5 mg 3 veces al día. **Dosis máxima en 24 horas: 15 mg.**

Niños: No se recomienda el uso de tabletas de sulfato de terbutalina en niños menores de 12 años.

Se recomienda una dosis de 2,5 mg tres veces al día para niños de 12 a 15 años de edad. La dosis total en 24 horas no debe exceder de 7,5 mg.

Si un régimen de dosificación previamente eficaz no proporciona el alivio habitual, se debe buscar el consejo médico de inmediato, ya que esto es a menudo un signo de un grave empeoramiento del asma que requeriría una reevaluación de la terapia.

Polvo para inhalación

La dosificación debe ser individualizada.

Adultos y niños mayores de 12 años: 1 inhalación (500 microgramos) cuando se requiera. En casos graves, esta dosis puede aumentarse hasta 3 inhalaciones (1500 microgramos) en una sola toma. La dosis total no debe exceder las 12 inhalaciones (6000 microgramos) en 24 h.

Población pediátrica

Niños de 3-12 años: 500 microgramos cuando se requiera. En casos graves, esta dosis puede aumentarse hasta 1000 microgramos. La dosis total no debe exceder de 4000 microgramos en 24 h.

En caso de que Terbasmin Turbuhaler sea recetado a niños de corta edad, es necesario comprobar que pueden seguir las instrucciones de uso.

Forma de administración

Instrucciones de uso y manipulación

Se activa por la inspiración del paciente, es decir, que cuando el paciente inspira a través de la boquilla, el fármaco es transportado por el aire inspirado hasta los pulmones.

Suspensión oral:

Adultos: 3 - 4,5 mg de terbutalina sulfato (10 - 15 ml) 3 veces en 24 h.

Niños: 0,075 mg de terbutalina sulfato (0,25 ml)/Kg de peso, 3 veces en 24 h.

Reacciones adversas

La intensidad de las reacciones adversas depende de la dosis y de la vía de administración. Estas posibles reacciones adversas pueden limitarse o impedirse mediante el escalonamiento progresivo de la dosis al inicio del tratamiento. Las reacciones adversas observadas, son todas ellas características de las aminas simpaticomiméticas. La mayoría desaparecen espontáneamente al cabo de 1-2 semanas de tratamiento.

Se han registrado las siguientes reacciones adversas, que se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia estimada:

Frecuentes ($>1/100$ a $<1/10$)

Raras ($>1/10.000$ a $<1/1.000$)

Trastornos cardíacos:

- Frecuentes: Taquicardia y palpitaciones.
- Raras: Arritmias cardíacas, por ej. Fibrilación auricular, taquicardia supraventricular, extrasístoles.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

- Frecuentes: Calambres musculares.

Trastornos del sistema nervioso:

- Frecuentes: Cefalea, temblor.

Trastornos gastrointestinales:

- Raras: Náuseas.

Trastornos psiquiátricos:

- Raras: Alteraciones del sueño y del comportamiento, como agitación, hiperactividad e inquietud.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

- Raras: Broncoespasmo.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

- Raras: Urticaria y exantema.

Interacciones:

Los agentes beta-bloqueantes (incluyendo colirios), especialmente los no selectivos, pueden inhibir parcial o totalmente el efecto de los beta-agonistas.

El tratamiento con agonistas beta-2 puede producir hipopotasemia, la cual puede ser potenciada por la administración concomitante de derivados xantínicos, esteroides y diuréticos.

Condición de venta: Fórmula médica

3.3.4. TERBUTALINA

Radicado : 17103489

Fecha : 02/10/2017

Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora Información de seguridad referente al principio activo terbutalina y su uso en poblaciones especiales, específicamente en embarazo y población pediátrica.

Lo anterior teniendo en cuenta que en febrero de 2011, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) advirtió que la terbutalina inyectable no se debe administrar a mujeres embarazadas para prevención ni como tratamiento prolongado del trabajo de parto prematuro (más de 48-72 horas) ya sea de forma intrahospitalaria o de forma ambulatoria, debido al riesgo de reacciones adversas graves a nivel cardiovascular y muerte materna. Adicionalmente indica que la terbutalina oral tampoco debe ser usada en el tratamiento de parto pretérmino ya que no se ha demostrado su eficacia y por esta vía de administración presenta problemas de seguridad similares a la vía parenteral.

La terbutalina está aprobada por la FDA para la prevención y el tratamiento del broncoespasmo asociado con asma, bronquitis y enfisema, en ocasiones es usada de forma off label en indicaciones obstétricas (hipercontractilidad uterina, prevención y manejo del parto pretérmino).

La advertencia indica que concierne al juicio del especialista, administrar terbutalina por vía parenteral en situaciones obstétricas urgentes e individuales en un entorno hospitalario, teniendo siempre en cuenta el perfil de seguridad del medicamento.

Adicionalmente, En octubre del 2013, la Agencia de Medicamentos de Europa (EMA) emitió una nueva restricción para los medicamentos beta agonistas de acción corta (fenoterol, ritodrina, salbutamol, hexoprenalina, isoxsuprina y terbutalina), advierte que estos medicamentos no deben ser usados por vía oral ni en forma de supositorios en indicaciones obstétricas. Existe evidencia sobre el riesgo de eventos cardiovasculares serios para la madre y el feto cuando los beta adrenérgicos de corta duración son usados en obstetricia (parto prematuro e hipercontractilidad uterina). Debido a la información limitada sobre la eficacia de estos medicamentos mediante la vía oral o en forma de supositorios y su elevado riesgo cardiovascular, el perfil beneficio/ riesgo es desfavorable y se contraindica su uso obstétrico.

Por otra parte en cuanto a la revisión realizada por la agencia para las formas inyectables, la misma informa que estos medicamentos actualmente son usados y han demostrado efectividad como tocolíticos a corto plazo (no más de 48 horas), por lo tanto concluye que el beneficio del uso de estos medicamentos por vía parenteral compensa el riesgo en situaciones específicas: como tocolíticos, pero no por más de 48 horas, solo se deben usar entre la semana 22 y la semana 37 del embarazo y solo pueden ser administrados bajo supervisión de especialista y con monitoreo materno-fetal continuo.

Colombia cuenta con los siguientes agonistas beta-2 de acción corta: salbutamol, fenoterol y terbutalina, actualmente salbutamol y fenoterol no tienen formas farmacéuticas útiles para indicaciones obstétricas, ni vigentes ni en trámite de renovación, solo existen en forma de jarabe e inhalador, de estos medicamentos, únicamente terbutalina cuenta con presentación en tableta y en ampolla, estas dos presentaciones se encuentran en trámite de renovación.

Por lo anterior el Grupo de Farmacovigilancia presenta el siguiente análisis y conclusiones:

Estas conclusiones son extrapolables a los agonistas B2 de acción corta disponibles en presentación oral e inyectable.

Dado que actualmente en Colombia solo están disponibles estas presentaciones para terbutalina, se recomienda incluir dentro de las advertencias y contraindicaciones de los medicamentos que contienen este principio activo en las formas farmacéuticas descritas, lo siguiente:

- La terbutalina por vía parenteral (subcutánea o intravenosa) no debe usarse para tocolisis prolongada, más allá de 48 horas, ni de forma ambulatoria por el riesgo elevado de producir reacciones adversas graves como taquicardia, hiperglicemia, hipokalemia, edema pulmonar, arritmias cardíacas e isquemia miocárdica asociadas a mortalidad materna.
- El uso de terbutalina oral como medicamento tocolítico está contraindicado, no se ha demostrado su eficacia en esta indicación y presenta un alto riesgo de complicaciones materno-fetales.

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

Precauciones y advertencias:

- Terbutalina por vía parenteral (subcutánea o intravenosa) no se recomienda para tocolisis prolongada, más allá de 48-72 horas, ni de forma ambulatoria por el riesgo elevado de producir reacciones adversas graves como taquicardia, hiperglicemia, hipokalemia, edema pulmonar, arritmias cardíacas e isquemia miocárdica asociadas a mortalidad materna.
- No se recomienda el uso de terbutalina oral como medicamento tocolítico, no se ha demostrado su eficacia en esta indicación y presenta un alto riesgo de complicaciones materno-fetales.

3.3.5 MEDICAMENTOS MULTIVITAMÍNICOS PARA USO PRENATAL

Radicado : 17110595
Fecha : 20/10/2017
Interesado : Exeltis Rethinking Healthcare

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de los siguientes puntos para los productos Regenesis expediente: 20127796, radicado 2017070570 y Hemofolic expediente 20128065, radicado 2017074194:

1. Aclarar respecto a la posibilidad de presentar estudios clínicos disponibles en Fuentes científicas donde se ha evidenciado la seguridad y eficacia de cada una de las vitaminas y minerales en diferentes formulaciones o

devaluados por separado lo anterior teniendo en consideración que las vitaminas y minerales han demostrado en el uso práctico ser algunos seguros y eficientes adicionalmente existen estudios clínicos que avalan el uso diferentes vitaminas en el uso diario o indicaciones específicas se enlistan en el anexo 1 ejemplo de los principales artículos científicos encontrados como para las diferentes vitaminas y minerales que componen el producto.

2. Solicitar la confirmación si los productos con los siguientes números de expedientes 20015204, 19936177, 19960586, 20098323, 20115054, 20011041 han presentado estudios clínicos de seguridad y eficacia con sus propias formulaciones (todos con indicación de multivitamínico de uso prenatal) o si por el contrario han citado estudios como lo estamos sugiriendo en el primer punto.
3. De acuerdo al concepto emitido en el acta 1 de 2017 de la Sala Especializada de Medicamentos numeral 3.12.1 sesión ordinaria de 18 y 22 de agosto de 2017 publicada el 3 de octubre numeral 3.1.4.1 en donde se menciona:

Concepto..... La Sala no encuentra suficiente justificación para el uso propuesto ya que debe existir una indicación específica en los déficits de vitaminas que contiene el producto....

Y referenciando la norma farmacológica:

21.4.2.3N30: Las preparaciones vitaminas y los minerales terapéuticas con indicación para uso prenatal entran iguales concentraciones que para adultos y deberán adicionarse obligatoriamente con hierro y ácido fólico.

Teniendo en consideración más que nuestro producto regénesis contiene hierro y folato en concentraciones referenciadas en la bibliografía para uso prenatal.

Solicitan aclaración del concepto emitido teniendo en cuenta que a los expedientes 20015204, 19936177, 19960586, 20098323, 20115054, 20011041 se les ha otorgado la indicación similar a la solicitada por nosotros y con composiciones semejantes a la nuestra

4. Solicitamos confirmación para la sala de medicamentos de la comisión revisora es válido presentar la justificación de una concentración de vitaminas y minerales en la siguiente bibliografía en donde se indican las vitaminas en el embarazo

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica los conceptos emitidos mediante Acta No. 01 de 2017 SEM, numeral 3.1.4.1., y Acta No. 17 de 2017 segunda parte SEMPB, numerales 3.12.1., 3.12.2, 3.12.3., y 3.12.4.,

3.3.6 17107900

Fecha : 12/10/2017

Interesado : GlaxoSmithKline Consumer Heal Colombia S.A.S

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de los siguientes puntos de acuerdo al numeral 3.6.1 del Acta 03 de 2014 de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos:

1. Se especifique el detalle Cuáles fueron las alertas y las agencias internacionales que a la fecha de la recomendación (marzo 2014) habían expresado o emitido recomendaciones sobre el principio activo acetaminofén. Frente a la solicitud realizada, solicita puntualmente que se informa en detalle la fecha el nombre de la entidad regulatoria y el contenido de la alerta sanitaria así como si la agencia referida hace parte del listado de países de referencia definidas por la normatividad sanitaria vigente. Lo anterior, teniendo en cuenta que en el momento de expedición del acta frente a las actuaciones de las agencias internacionales sólo se hace mención de la información publicada por la Federal Drug Administration de los Estados Unidos, la cual emitido el requerimiento de limitar la concentración de acetaminofén por forma farmacéutica únicamente para productos de venta bajo fórmula médica incluyendo mezclas de acetaminofén con opioides.
2. Cuáles fueron puntualmente las inquietudes recibidas del Ministerio de salud y protección social (Fondo Nacional de Estupefacientes) sobre las asociaciones del acetaminofén con opioides que motivaron la llamada a revisión de oficio de los productos con principio activo acetaminofén de venta bajo fórmula médica y dental libre. Favor suministrar copia de los

documentos recibidos por la comisión revisora que contienen dichas inquietudes en la evidencia disponible que sustenta dichas inquietudes.

3. Si hubo recomendaciones recibidas del grupo de programas especiales - Farmacovigilancia adicionales a las mencionadas 3.6.1 del acta 3 de 2014 sobre los productos que contienen acetaminofén solo en asociaciones que motivaron el llamado a revisión de oficio de los productos con principio activo acetaminofén de venta bajo fórmula médica y de venta libre. Favor suministrar copiar documentos asociados recibidos por la comisión revisora.
4. De conformidad a lo establecido en el decreto 677 de 1995, principalmente lo relacionado en los artículos 27 y 28 del decreto 677 de 1995; así como los diferentes acuerdos establecidos en la normatividad sanitaria que definen entre otros aspectos, las funciones de la comisión revisora y entre las cuales se incluye el realizar la evaluación científicamente pertinente que permite emitir concepto técnico científico y recomendaciones técnicas frente a los temas de su competencia; solicitan se suministre copia de la información que soporta su rigurosidad científica la representatividad de la muestra la robustez de los datos la reproducibilidad de los mismos en población colombiana y demás información que comisión revisora utilizó para emitir concepto de la reducción de la dosis de acetaminofén. adicionalmente se solicita información documentos permiten discriminar la información para productos de venta libre y productos de venta con prescripción médica. y si específicamente se requiere acetaminofén como único principio activo forma farmacéutica o asociaciones de acetaminofén con otro principio activo. Se solicita se emite la información discriminando:
 - a. Acetaminofén como único principio activo o incluir información de las concentraciones relacionadas.
 - b. Los casos por cada tipo de asociación de acetaminofén con otro principio activo por forma farmacéutica favor incluir información de las concentraciones relaciones.
5. Se indique clara y específicamente cuales fueron los conceptos de los diferentes miembros de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos para establecer el llamado a revisión de oficio de los productos con principio activo acetaminofén. Favor discriminar la información para los productos de venta bajo formula medica de la de los productos de venta libre.
6. Por último, considerando que:

- a. La decisión mencionada como parte del soporte, información desarrollada por FDA en población de estados Unidos e información desarrollada en España.
- b. Que hay múltiples pronunciamientos de los comisionados respecto a que Colombia es autónoma frente a la toma de decisiones, independiente del pronunciamiento de otros países, incluyendo los países de referencia establecidos en la normatividad sanitaria vigente.
- c. La FDA para estados Unidos únicamente como hizo la restricción de la dosis de acetaminofén por forma farmacéutica para productos de venta con formula médica (principalmente mezclas de acetaminofén con opioides)

Favor suministrar copia de los datos disponibles y los estudios correspondientes aplicables a población en Colombia, que llevaron a que la Sala especializada de Medicamentos y Productos Biológicos se apartaran de la recomendación de los rangos de dosis internacionalmente aceptadas para los productos de venta libre que contienen acetaminofén (solo en combinaciones), haciéndolas mas restrictivas.

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 L CARNITINA

Radicado : 17127109
Fecha : 27/11/2017
Interesado : Liminal Therapeutics SAS
Expediente : 20105435
Registro Sanitario : INVIMA 2017M-0017677

Principio activo: L Carnitina
Concentración: 100 mg/mL (10%)
Forma Farmacéutica: Solución Oral

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora exclusión del listado de Medicamentos Vitales No Disponibles del medicamento L-CARNITINA, solución oral 100 mg/ mL (10%) ya que disponen de Registro sanitario recientemente y tienen disponible el producto en el mercado.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ha revisado la solicitud con sus soportes y la información disponible sobre las causas que determinaron el ingreso del medicamento al listado de vitales no disponibles:

- **Expediente:** 20105435
- **Registro Sanitario:** INVIMA 2017M-0017677
- **Nombre producto:** LECARNIN
- **Concentración:** 100 mg/mL (10%)
- **Forma Farmacéutica:** Solución Oral
- **Normas farmacológicas** 8.2.7.0.N10
- **Acta 23 de 2010** numeral 3.9.38 donde la sala recomendó ingresar el medicamento
- **Acta 11 de 2013** numeral 3.9.1.2 donde se precisó la concentración y forma farmacéutica: L Carnitina, solución oral, 100 mg/mL (10%)
- **Indicación** Manejo de deficiencias sistémicas demostrada de Carnitina

Se encuentra que reúne condiciones para garantizar accesibilidad al uso del medicamento por lo tanto la sala concluye que procede la exclusión de la L Carnitina, solución oral, 100 mg/mL (10%) del Listado de Medicamentos Vitales No Disponibles. Se recuerda la obligatoriedad del reporte de información por no comercialización artículo 8 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 al uso de la L Carnitina, solución oral, 100 mg/mL (10%) al programa nacional de farmacovigilancia.

3.3.8 VITAMINA C 100 mg/ mL

Expediente : 20109985
Radicado : 2016069701
Fecha : 25/05/2016
Interesado : Medyseh Ltda.

Composición: Ácido ascórbico 100,0 mg /1ml (ampolla por 20 ml)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Deficiencias de vitamina c profilaxis y tratamiento

Contraindicaciones y advertencias: Puede ocurrir oxalosis con la administración parenteral de dosis altas de vitamina c. Dosis elevadas de vitamina c pueden ser peligrosas en pacientes con hemocromatosis homocigótica o heterogénea, talasemia o anemia sideroblástica. La administración de altas dosis de vitamina c parenteral se ha asociado a daño renal severo así como a oxalosis metastásica con arritmias cardíacas.

Solicitud:

El Grupo de Registros sanitarios de Medicamentos de síntesis química, solicita a la Comisión revisora incluir en Normas farmacológicas la concentración de principio activo Ácido ascórbico 100mg/1 mL solución inyectable, para la indicación "Indicado en la prevención y tratamiento de escorbuto. Indicado en estados que requieren un incremento de la ingesta de vitamina C", tal y como fue aprobado mediante Acta 6 de 2003 numeral 2.7.1. Lo anterior por cuanto en Norma 20.0.0.0.N10 (2017) en donde se encuentra incluida la concentración del principio activo, fue clasificado dentro del grupo de "Toxicología" y no aplica para la indicación citada.

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.

3.3.9 ANESTÉSICOS LOCALES, GENERALES Y RELAJANTES

Radicado : 17079863
Fecha : 27/07/2017

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos conceptuar acerca de los medicamentos conceptuar acerca si se deben considerar medicamentos de estrecho margen terapéutico según su normatividad, ya que teóricamente dichos medicamentos los efectos adversos son frecuentes y algunos catastróficos (ejemplo compromiso cardiovascular como arritmias, hipotensión, hipertensión, compromiso respiratorio como depresión respiratoria, relajación muscular residual, reacciones anafilácticas y anafilactoides, paro cardíaco y muerte) con margen estrecho entre las dosis eficaz y la dosis toxica.

Lo anterior con el fin de obtener información sobre el listado de medicamentos de estrecho margen terapéutico los cuales deben tener estudio de bioequivalencia, según la última normatividad (Resolución 1124 de 2016) ya que solo aparecen

- Antineoplásicos
- Antocoagulantes
- Antiarrítmicos
- Anticonvulsivantes
- Antiparkinsonianos
- Digitalicos
- Inmunosupresores
- Teofilina y sus sales
- Antirretrovirales

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.

3.4. ACLARACIONES

3.4.1. CALCIO 600mg, VITAMINA D3 1000 UI, MAGNESIO 50mg, ZINC 7.5mg, MANGANESO 1.75mg, COBRE 0.5mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20013901

Radicado : 2016117435 / 2017021290

El Grupo de Apoyo a la Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos de la Comisión Revisora solicita aclarar el concepto emitido en el Acta No. 10 de 2017 numeral 3.1.6.2., en el sentido precisar si los productos que se relacionan en la Tabla No. 1 los cuales están clasificados como OTC, les aplica la condición de venta con fórmula médica, teniendo en cuenta lo conceptuado en el acta de la referencia:

“Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la condición de venta del producto de la referencia debe ser con fórmula médica teniendo en cuenta que incluye indicaciones que requieren diagnóstico y manejo médico. La Sala hace extensivo lo anterior a todos los productos que tengan una composición similar e incluya la indicación de osteoporosis”

Tabla No 1.

Principio Activo	Concentración	Forma Farmacéutica
Calcio + Vitamina D3 + Magnesio +	600 mg + 400 UI + 50 mg + 7,5 mg	Tabletas

Zinc + Manganeso + Cobre	+ 1,8 mg + 0,5 mg	
	600 mg + 400 UI + 40 mg + 7,5 mg + 1,8 mg + 1 mg	
	250mg + 200UI + 44mg + 7.5mg + 1.8mg + 1mg	

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que dada la cronicidad de la enfermedad para la que está indicado el producto de la referencia y dado que necesita diagnóstico y manejo médico el producto de la referencia debe mantener la condición de venta con fórmula médica.

3.4.2. RESINCALCIO

Radicado : 17110442

Expediente : 56622

El interesado solicita la aclaración del Acta No. 75 de 1996 numeral 2.1.2., en el sentido de corregir la composición del principio activo para el producto de la referencia, en la que la sala conceptuó la aprobación e inclusión en la norma 10.4.0.0.N10 del producto, como: “Resincalcio polvo suspensión oral: Cada 100g de polvo contienen Poliestireno sulfonato cálcico 99g”, en donde quedó incluido en la Norma farmacológica con esta concentración hasta la fecha.

Sin embargo, revisado lo aprobado en el Registro se encuentra que la molécula se encuentra aprobada de la siguiente manera:

Mediante Resolución No. 2006029253 de 15 de Diciembre de 2006, se concede la renovación del Registro Sanitario por término de diez años al producto Resincalcio Polvo para reconstituir a suspensión oral, en donde su composición es: Cada 100g de Polvo contiene Poliestireno Sulfonato Cálcico 99.75g

Por lo que solicita la corrección de la composición a la actualmente aprobada.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y lo evidenciado en base de datos, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 75 de 1996, numeral 2.1.2., en el sentido de corregir lo aprobado en la Norma Farmacológica: 10.4.0.0.N10 **siendo la composición para el producto de referencia de la siguiente forma:**

Resincalcio: Cada 100 mg de polvo contiene poliestireno sulfonato cálcico 99.75 g

3.4.3 17128441

Fecha : 30/11/2017

Protocolo : NV25719 “Ensayo abierto, aleatorizado, adaptativo, de dos grupos y multicéntrico para evaluar la farmacocinética y la farmacodinámica de dos dosis de oseltamivir (Tamiflu®) en el tratamiento de la influenza en menores inmunocomprometidos, menores de 13 años de edad, con infección de influenza confirmada”

Patrocinador: F.Hoffmann-La Roche, Ltda

Organización de Investigación por Contrato (CRO): PPD Colombia SAS

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 01 de 2015 numeral 3.15.1 en el sentido de corregir el punto de aprobación de los suministros necesarios para el desarrollo del protocolo de la referencia (producto de investigación medicamento, comparadores y/o placebo) de la siguiente manera:

CÓDIGO/NOMBRE DEL MEDICAMENTO	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN	CANTIDAD
Tamiflu	Oseltamivir	Polvo para suspensión oral	6 mg/ml	6 pacientes *25 visitas*3 frascos =450 frascos+20% margen de seguridad(90)=540 frascos de Oseltamivir/tamiflu polvo para suspensión oral 6mg/ml **Para el cálculo se consideraron el escenario donde todos los pacientes en

				Colombia son randomizados a la rama de dosis triple del estudio**
--	--	--	--	---

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora (SEM) aclara el concepto emitido en el Acta No. 01 de 2015 SEMNNIMB, numeral 3.15.1., en el sentido de indicar que la información correcta es la siguiente y no como aparece en el Acta mencionada:

CÓDIGO/NOMBRE DEL MEDICAMENTO	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN	CANTIDAD
Tamiflu	Oseltamivir	Polvo para suspensión oral	6 mg/ml	6 pacientes *25 visitas*3 frascos =450 frascos+20% margen de seguridad(90)=540 frascos de Oseltamivir/tamiflu polvo para suspensión oral 6mg/ml **Para el cálculo se consideraron el escenario donde todos los pacientes en Colombia son randomizados a la rama de dosis triple del estudio**

				estudio**
--	--	--	--	-----------

3.4.4. DACEPTON®

Expediente : 20104307

Radicado : 2015172471

CONCEPTO: La Sala Especializada de medicamentos y productos Biológicos de la comisión revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 05 de 2016 numeral 3.1.5.3., en el sentido de indicar que la composición es la siguiente, y no como aparece en la citada acta:

Composición:

- Cada vial de 20mL contiene 100mg de Apomorfina Clorhidrato hemidrato (5mg/mL)
- Cada cápsula de 3mL contiene 30mg de Apomorfina Clorhidrato hemidrato (10mg/mL)

3.4.5. NORIGYNON®

Expediente : 19958399
Radicado : 2016141813

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 09 de 2017 Segunda Parte SEMPB, numeral 3.13.2., ya que quedo el nombre de un producto que no corresponde al medicamento Norigynon, por tanto la información para el producto de la referencia es la siguiente y no como aparece en el Acta mencionada:

Indicaciones: Anticonceptivo hormonal parenteral mensual.

Contraindicaciones:

No se debe usar Norigynon® en presencia de cualquiera de las condiciones expuestas a continuación.

Si cualquiera de estas condiciones apareciera por primera vez durante el uso, se debe interrumpir Norigynon® inmediatamente.

- Presencia o antecedente de eventos trombóticos/tromboembólicos venosos o arteriales (p.ej.
- trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, infarto de miocardio) o de un accidente
- cerebrovascular
- Presencia o antecedente de pródromos de una trombosis (p. ej. evento isquémico transitorio,
- angina de pecho)
- Un alto riesgo de trombosis arterial o venosa
- Antecedente de migraña con síntomas neurológicos focales
- Diabetes mellitus con síntomas vasculares
- Enfermedad hepática severa, siempre que los valores de la función hepática no se hayan normalizado
- Presencia o antecedente de tumores hepáticos (benignos o malignos)
- Tumor maligno conocido o sospechado, influenciado por esteroides sexuales (p. ej., de los órganos genitales o las mamas)
- Sangrado vaginal no diagnosticado
- Embarazo conocido o sospechado
- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes

Advertencias y precauciones:

Advertencias:

- **Trastornos circulatorios**

Estudios epidemiológicos han sugerido una asociación entre el uso de los AOC y un riesgo aumentado de enfermedades tromboticas y tromboembólicas arteriales y venosas como infarto de miocardio, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y accidentes cerebrovasculares. Estos eventos ocurren raramente.

El riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso. Este aumento del riesgo está presente poco después de comenzar un AOC o reanudar (después de un intervalo sin píldora de 4 semanas o más) el mismo AOC o uno diferente. Los datos de un amplio estudio prospectivo de cohortes con 3 grupos sugieren que este aumento del riesgo está presente principalmente durante los primeros 3 meses.

El riesgo global de tromboembolismo venoso (TEV) en las usuarias de AOC de baja dosis de estrógenos (< 50 µg de etinilestradiol) es dos a tres veces mayor que para las no usuarias de AOC que no están embarazadas y permanece menor que el riesgo asociado al embarazo y parto. No se puede excluir un aumento adicional de riesgo de TEV en usuarias de AIC.

El TEV puede poner en riesgo la vida o puede tener un desenlace fatal (en 1-2% de los casos).

El tromboembolismo venoso (TEV), que se manifiesta como trombosis venosa profunda y/o embolismo pulmonar, puede presentarse durante el uso de cualquier anticonceptivo hormonal combinado.

Muy raramente, se ha informado de trombosis en otros vasos sanguíneos, por ejemplo en arterias y venas hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o retinianas, en usuarias de AOC.

Los síntomas de la trombosis venosa profunda (TVP) pueden incluir: inflamación en una sola pierna o a lo largo de una vena en la pierna; dolor o sensibilidad en la pierna que puede sentirse sólo al ponerse de pie o caminar, aumento del calor en la pierna afectada; enrojecimiento o decoloración de la piel en miembros inferiores.

Los síntomas de embolismo pulmonar (EP) pueden incluir: aparición súbita de disnea inexplicada o respiración rápida; tos repentina con expectoración de sangre; dolor torácico agudo que puede aumentar con la respiración profunda; sensación de ansiedad; mareo o aturdimiento severo; latido cardíaco rápido o irregular. Algunos de estos síntomas (p. ej., "disnea", "tos") no son específicos y pueden confundirse con eventos más frecuentes o menos severos (p. ej., infecciones del tracto respiratorio).

Un evento tromboembólico arterial puede incluir accidente cerebrovascular, oclusión vascular o infarto de miocardio (IM). Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir: debilidad o entumecimiento repentino de la cara, brazos o piernas, especialmente en un lado del cuerpo; confusión repentina, dificultad para hablar o entender; problemas repentinos de visión en un ojo o en ambos; dificultad repentina para caminar, mareo, pérdida del equilibrio o coordinación; cefalea repentina, severa o prolongada sin causa conocida; pérdida de la consciencia o desmayo con o sin convulsiones. Otros signos de oclusión vascular pueden incluir: dolor repentino, inflamación y ligera decoloración azul de una extremidad; abdomen agudo.

Los síntomas de IM pueden incluir: dolor, malestar, presión, pesadez, sensación de opresión o llenura en el pecho, brazo o debajo del esternón; malestar que irradia a la espalda, mandíbula, garganta, brazo, estómago; sensación de llenura, indigestión o asfixia; sudoración, náusea, vómito o mareo; debilidad extrema, ansiedad o disnea; latidos cardíacos rápidos o irregulares.

Los eventos tromboembólicos arteriales pueden poner en riesgo la vida o pueden tener un desenlace fatal. En mujeres con una combinación de factores de riesgo o que presenten mayor severidad de un factor de riesgo individual debe considerarse el potencial de que dichos factores actúen de una manera sinérgica en el aumento de riesgo de trombosis. Este riesgo aumentado puede ser mayor que un simple riesgo acumulado de los factores. Un AIC (anticonceptivo inyectable combinado) no debe prescribirse en caso de una evaluación riesgo beneficio negativa.

El riesgo de eventos trombóticos/tromboembólicos venosos o arteriales o de un accidente cerebrovascular aumenta con:

- la edad;
- obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²);
- antecedentes familiares positivos (es decir, tromboembolismo arterial o venoso en un hermano)

- un progenitor a una edad relativamente joven). Si se sospecha o conoce una predisposición
- hereditaria, se deberá remitir a la mujer a un especialista para asesoramiento antes de decidir
- sobre el uso de cualquier AIC;
- inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier cirugía en las piernas o traumatismo
- importante. En estas situaciones es recomendable suspender el uso del AIC (la última
- inyección al menos ocho semanas antes en caso de cirugía programada) y no reanudarlo hasta
- dos semanas después de volver a la movilidad completa.
- tabaquismo (a mayor consumo y a mayor edad el riesgo aumenta más, especialmente en
- mujeres mayores de 35 años);
- dislipoproteinemia;
- hipertensión arterial;
- migraña;
- enfermedad valvular cardíaca;
- fibrilación auricular;

No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en el tromboembolismo venoso en las usuarias de anticonceptivos orales combinados.

Tiene que considerarse el riesgo aumentado de tromboembolismo en el puerperio.

Otras entidades médicas que se han asociado con eventos circulatorios adversos en las usuarias de anticonceptivos orales combinados incluyen diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico urémico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa). No hay datos disponibles sobre el uso de los AIC en mujeres que padecen anemia de células falciformes, sin embargo, las mujeres con la forma homocigótica de la anemia de células falciformes pueden tener un riesgo aumentado de trombosis.

Un aumento de la frecuencia o severidad de la migraña durante el uso de los AIC (que puede ser un pródromo de un evento cerebrovascular) puede ser la razón para la interrupción inmediata.

Los factores bioquímicos que pueden ser indicativos de predisposición adquirida o hereditaria para trombosis venosa o arterial incluyen la resistencia a la Proteína C Activada (PCa), hiperhomocisteinemia, deficiencia de antitrombina III, deficiencia de Proteína C, deficiencia de Proteína S, anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).

Al considerar el riesgo/beneficio, el médico tiene que tener en cuenta que el tratamiento adecuado de una entidad puede reducir el riesgo asociado de trombosis y que el riesgo asociado con el embarazo es mayor que el asociado con el uso de anticonceptivos hormonales.

- **Tumores**

Existe poca evidencia empírica que permita una evaluación acerca de los posibles efectos de los anticonceptivos inyectables combinados sobre el riesgo de neoplasia. Se puede tener cierta certeza general a partir de la experiencia con los anticonceptivos orales combinados.

- **Cáncer cervical**

En un estudio epidemiológico realizado con mujeres latinoamericanas no se ha observado asociación entre un anticonceptivo inyectable mensual (que contiene acetofénido de dihidroxiprogesterona y un éster de estradiol) y el riesgo de cáncer cervical. No se observó un incremento en el riesgo de desarrollar lesiones intraepiteliales cervicales de tipo escamoso en usuarias de anticonceptivos inyectables en los Estados Unidos de Norteamérica.

El factor de riesgo más importante para cáncer del cuello uterino es la infección persistente por el VPH. Algunos estudios epidemiológicos han indicado que el uso de los anticonceptivos orales combinados a largo plazo puede contribuir más a este riesgo aumentado, pero sigue la controversia sobre el grado en que este hallazgo es atribuible a efectos de confusión, p. ej. estudios de tamizaje cervical y comportamiento sexual, incluyendo el uso de anticonceptivos de barrera.

- **Cáncer de mama / cáncer de ovario**

No se ha evaluado el efecto del estrógeno y del progestágeno que contiene Norigynon® sobre el riesgo de cáncer de mama/ovario.

Para mujeres que están usando actualmente anticonceptivos orales combinados, una advertencia sobre cáncer de mama se basa en un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos, en los que se reportó que hay un ligero aumento del riesgo relativo (RR = 1.24) de que se diagnostique cáncer de mama. El exceso de riesgo desaparece gradualmente durante el

transcurso de los 10 años después de la suspensión del empleo de los anticonceptivos orales. Ya que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el número adicional de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias recientes y actuales de anticonceptivos orales es pequeño en relación con el riesgo general de cáncer de mama. Estos estudios no aportan evidencia sobre las causas. El patrón observado de aumento del riesgo podría deberse a un diagnóstico más precoz de cáncer de mama en las usuarias de anticonceptivos orales combinados, a los efectos biológicos de los anticonceptivos orales combinados o a una combinación de ambos. Los cánceres de mama diagnosticados en usuarias de anticonceptivos orales combinados tienden a estar menos avanzados desde el punto de vista clínico que los cánceres diagnosticados en mujeres que nunca usaron anticonceptivos orales combinados.

- **Tumores hepáticos**

En casos raros se han reportado tumores hepáticos benignos y, aún más raramente, tumores hepáticos malignos en usuarias de anticonceptivos orales combinados. En casos aislados, estos tumores han ocasionado hemorragias intraabdominales potencialmente mortales. Debe considerarse un tumor hepático en el diagnóstico diferencial en mujeres que emplean Norigynon® y presentan dolor intenso en la parte superior del abdomen, aumento del tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal.

Los tumores malignos pueden poner en riesgo la vida o pueden tener un desenlace fatal.

- **Otras condiciones**

Aunque se han comunicado pequeños aumentos de la presión arterial en muchas mujeres que toman anticonceptivos orales combinados, son raros los incrementos con relevancia clínica. Si se desarrolla una hipertensión arterial sostenida clínicamente significativa durante el uso de Norigynon®, es prudente que el médico suspenda su empleo y trate la hipertensión. Cuando se considere adecuado, puede reiniciar el empleo de Norigynon® si con el tratamiento antihipertensivo se alcanzan valores de presión normales.

Se ha informado que las siguientes condiciones pueden aparecer o empeorar tanto durante el embarazo como con el uso de anticonceptivos orales y pueden estar presentes en usuarias de AIC, pero la evidencia de una asociación no es concluyente: ictericia y/o prurito relacionados con colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome hemolítico urémico; corea de Sydenham; herpes gravídico; pérdida de la audición relacionada con otosclerosis.

En las mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema.

Teniendo en cuenta que las hormonas esteroides que contienen los AIC son metabolizadas en el hígado, éstas pueden en teoría ocasionar eventos adversos en mujeres cuya función hepática ya se encuentre comprometida. Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden requerir la interrupción de Norigynon® hasta que se normalicen los marcadores de la función hepática. La recurrencia de una ictericia colestática que se presentó por primera vez durante el embarazo o con el uso previo de esteroides sexuales requiere la interrupción de Norigynon®.

Aunque los AIC pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa no existe evidencia de que sea necesario alterar el régimen terapéutico en diabéticas. Sin embargo, debe observarse cuidadosamente a las mujeres diabéticas durante el uso de los AIC.

Las siguientes condiciones se han asociado con el empleo de anticonceptivos orales combinados y pueden estar presentes en usuarias de AIC: enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa; cloasma, especialmente en mujeres con antecedente de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia a cloasma deben evitar la exposición al sol o a los rayos ultravioleta mientras empleen anticonceptivos hormonales.

Como con todas las soluciones oleosas, Norigynon® tiene que inyectarse exclusivamente por vía intramuscular y muy despacio. La microembolia pulmonar de las soluciones oleosas puede causar signos y síntomas como tos, disnea y dolor torácico. Pueden haber otros signos y síntomas que incluyen reacciones vasovagales como malestar general, hiperhidrosis, mareo, parestesia o síncope.

Estas reacciones pueden ocurrir durante o inmediatamente después de la inyección y son reversibles. El tratamiento es normalmente de apoyo, p. ej. Con administración de oxígeno.

Exploración / consulta médica

Los AIC no protegen frente a las infecciones por VIH (SIDA) ni frente a otras enfermedades de transmisión sexual.

Disminución de la eficacia

La eficacia de Norigynon® puede reducirse en el caso de, por ejemplo, un intervalo prolongado entre inyecciones o medicación concomitante

Reducción del control del ciclo

Todos los anticonceptivos hormonales pueden producir sangrado irregular (manchado o sangrado intermenstrual), especialmente durante los primeros meses de uso.

Después de la primera inyección de Norigynon® se observó una reducción en la duración del ciclo (11-15 días).

Se producirá un episodio de sangrado vaginal una o dos semanas después de la primera inyección de Norigynon®. Esto es normal y, si el tratamiento se continúa, los episodios hemorrágicos ocurrirán generalmente a intervalos de 30 días. El día de la inyección mensual estará normalmente dentro del intervalo libre de hemorragia.

En algunas mujeres puede no haber hemorragia por privación dentro de los 30 días después de una inyección. En este caso debe descartarse un embarazo mediante una prueba adecuada.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Se han reportado las siguientes interacciones para anticonceptivos orales combinados en la literatura y pueden ser relevantes también para los AIC.

Efectos de otros productos medicinales sobre Norigynon®

Pueden ocurrir interacciones con otros fármacos inductores de enzimas microsomales que pueden producir aumento de la depuración de las hormonas sexuales y que pueden producir sangrado intermenstrual y/o falla anticonceptiva.

Ya se puede observar inducción enzimática después de pocos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima generalmente se observa dentro de unas cuantas semanas. Después de la interrupción de la terapia con el fármaco, se puede mantener la inducción enzimática durante aproximadamente 4 semanas.

Las mujeres tratadas con cualquiera de estos fármacos deben usar temporalmente un método de barrera además de los anticonceptivos hormonales o elegir otro método de anticoncepción. El método de barrera

debe utilizarse durante el periodo de administración concomitante del fármaco y durante 28 días después de su interrupción.

Sustancias que aumentan la depuración de los AIC (disminuyen la eficacia de los AIC por inducción enzimática):

Fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina, y también posiblemente oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina y productos que contienen la hierba de San Juan.

Sustancias con efectos variables en la depuración de los AIC:

Cuando son co-administrados con anticonceptivos orales combinados, muchos inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos y de la proteasa del VIH/HCV pueden aumentar o reducir las concentraciones plasmáticas de estrógeno o progestina. Estos cambios pueden ser clínicamente relevantes en algunos casos.

Sustancias que disminuyen la depuración de los AIC (inhibidores enzimáticos): Inhibidores de CYP3A4 fuertes y moderados como los antimicóticos azoles (p.ej. fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol), verapamilo, macrólidos (p.ej. claritromicina, eritromicina), diltiazem y jugo de toronja pueden incrementar las concentraciones plasmáticas del estrógeno o de la progestina o de ambos.

Efectos de los AIC sobre otros productos medicinales:

Los anticonceptivos hormonales pueden interferir con el metabolismo de otros fármacos. En consecuencia, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden afectarse (p. ej., ciclosporina).

Otras formas de interacción:

Pruebas de laboratorio

El uso de esteroides anticonceptivos puede influir en los resultados de ciertas pruebas de laboratorio.

Embarazo y lactancia:

Norigynon® no está indicada durante el embarazo. Si quedara embarazada durante el tratamiento, se suspenderá la administración de las inyecciones. Sin embargo, estudios epidemiológicos extensos no han revelado ningún aumento del riesgo de defectos congénitos en hijos de mujeres que utilizaron anticonceptivos hormonales antes del embarazo ni efectos

teratogénicos cuando se emplearon anticonceptivos hormonales inadvertidamente durante la fase inicial del embarazo.

Lactancia:

La lactancia puede resultar afectada por los anticonceptivos hormonales, dado que éstos pueden reducir la cantidad de leche y alterar su composición.

En general no se recomienda el empleo de los AIC hasta seis meses después del parto o hasta que la madre no haya suspendido completamente la lactancia. Pequeñas cantidades de esteroides anticonceptivos y/o de sus metabolitos se pueden eliminar por la leche.

Eventos adversos:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más comúnmente reportadas con Norigynon® son náusea, dolor abdominal, aumento de peso, cefalea, humor deprimido, humor alterado, dolor mamario, sensibilidad en las mamas. Estas reacciones adversas pueden ocurrir en ≥ 1 % de las usuarias.

Reacciones adversas severas son el tromboembolismo venoso y arterial.

Clase de órgano o sistema	Frecuentes ($\geq 1/100$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$)	Raros ($< 1/1000$)	Desconocidos (no se pueden calcular a partir de los datos disponibles)
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción de hipersensibilidad	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Retención de líquidos		
Trastornos psiquiátricos	Humor deprimido, Humor alterado	Disminución de la libido	Aumento de la libido	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Migraña		
Trastornos oculares			Intolerancia a los lentes de contacto	
Trastornos gastrointestinales	Náusea Dolor abdominal	Vómito Diarrea		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción Urticaria	Eritema nodoso, eritema multiforme	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Dolor mamario Hipersensibilidad mamaria	Aumento del tamaño de las mamas	Flujo vaginal Secreción mamaria	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Reacción en el lugar de la inyección	
Exploraciones complementarias	Aumento de peso		Disminución de peso	
Trastornos vasculares				Eventos tromboembólicos venosos y arteriales**

****‘Eventos tromboembólicos venosos y arteriales’ resume las siguientes Entidades Médicas: Oclusión venosa profunda periférica, trombosis y embolismo / Oclusión vascular pulmonar, trombosis, embolismo e infarto / Infarto de miocardio / Infarto cerebral y accidente cerebrovascular no especificado como hemorrágico’**

Las reacciones adversas con una frecuencia muy baja o con aparición tardía de síntomas que se consideran que están relacionadas con el grupo de anticonceptivos orales combinados se enlistan a continuación:

Tumores

- La frecuencia de diagnóstico de cáncer de mama está muy ligeramente elevada entre usuarias de AO. Debido a que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años de edad, la cantidad adicional de casos es pequeña en relación con el riesgo global de cáncer de mama. Se desconocen la relación etiológica con el uso de AOC.
- Tumores hepáticos (benignos y malignos) tras condiciones
- Riesgo aumentado de pancreatitis con el uso de AOC (mujeres con hipertrigliceridemia)
- Hipertensión arterial
- Ocurrencia o deterioro de condiciones para las que la asociación con el uso de AOC no es conclusiva: ictericia y/o prurito relacionado con colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico hemolítico, corea de Sydenham; herpes gestacional; pérdida auditiva relacionada con la otosclerosis
- En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema
- Alteraciones de la función hepática
- Cambios en la tolerancia a la glucosa o efecto en la resistencia a la insulina periférica
- Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa
- Cloasma
- Cáncer cervical
- Las inyecciones de soluciones oleosas como Mesigyna se han relacionado con reacciones sistemáticas: tos, disnea, dolor torácico. Puede haber otros signos y síntomas incluyendo reacciones vasovagales como malestar general, hiperhidrosis, mareo, parestesia o síncope.

Adicionalmente se ratifica la aprobación del inserto y la información para prescribir versión 12 del 8 de Marzo de 2016.

Siendo las 16:00 del día 15 de Diciembre de 2017, 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